

als keine Sedierung innerhalb der Beobachtungszeit von zwei Stunden. Sekundäre Parameter waren die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sedierung innerhalb der Zeit von 60 min nach Verabreichung der Studiensubstanz. Unerwünschte Ereignisse waren unter anderem definiert als eine Atemfrequenz von <12/min, ein systolischer Blutdruck <90 mmHg, eine Herzfrequenz <60/min und das Auftreten extrapyramidalmotorischer Störungen (EPS). Die Stichprobengröße wurde in einer Powerkalkulation bestimmt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 228 Episoden bei 206 Patienten ausgewertet. Einige Patienten wurden demnach mehrfach im Rahmen der Studie behandelt. Von den 228 Episoden wurden 110 der Haloperidol- und 118 der Droperidol-Gruppe zugewiesen. Das mediane Alter der Patienten war 33 Jahre, 63 % waren männlich. Alle Patienten wurden unfreiwillig eingeschlossen. Von ihnen hatten 50 % die primäre Diagnose einer psychischen Erkrankung, bei 31 % lag eine Verhaltensstörung aufgrund des Gebrauchs von Psychostimulanzien vor. Bei Einschluss hatten 50 % einen SAT-Score von +3 und 49 % einen Score von +2.

Eine effektive Sedierung wurde bei 210 der 228 Episoden erreicht. Jeweils neun Patienten pro Gruppe wurden nicht sediert. Die mediane Zeit bis zur Sedierung war in der Haloperidol-Gruppe 20 min und in der Droperidol-Gruppe 25 min. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,89$). Nach 50 bis 60 min war bei nahezu allen ansprechenden Patienten die Sedierung erreicht.

Eine zusätzliche Sedierung wurde bei 13 % der Haloperidol-Patienten und bei 5 % der Droperidol-Patienten durchgeführt ($p=0,059$). Unerwünschte Ereignisse wurden bei 1 % der Haloperidol- und 5 % der Droperidol-Patienten festgestellt ($p=0,12$), darunter eine EPS bei einem Droperidol-Patienten.

Die Autoren sehen die Studie als zusätzlichen Hinweis darauf, dass Haloperidol – wie in früheren Untersuchungen – in Monotherapie wirksam ist und dass Droperidol ähnlich wirksam, aber nicht wirksamer ist.



Kommentar

Die Ergebnisse der Studie könnten darauf hindeuten, dass im Vergleich beider Substanzen Haloperidol etwas besser verträglich ist als Droperidol. Allerdings war die Studie nicht darauf ausgerichtet, signifikante Unterschiede bei den sekundären Wirksamkeitsparametern, wie in der Häufigkeit des Auftre-

tens unerwünschter Ereignisse zu entdecken. Hinzu kommt, dass die kurze Beobachtungszeit nur begrenzt Schlüsse auf die Verträglichkeit der Prüfsubstanzen zulässt. So ist von früheren Studien bekannt, dass EPS unter Haloperidol relativ häufig sind, aber oft erst nach längerer Zeit auftreten, also möglicherweise nach Ende der 2-stündigen Beobachtungszeit in dieser Untersuchung. Andererseits liegt die Studie näher an der klinischen Praxis, da die wesentlichen Einschlusskriterien schwere Aggression und Agitiertheit waren, die eine parenterale Applikation der Medikation nötig machten und das Design Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit nicht ausschloss.

Quelle

Calver L, et al. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomized controlled trial. *Br. J Psychiatry* 2015;206:223–8.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). *Therapeutische Maßnahmen bei aggressivem Verhalten in der Psychiatrie und Psychotherapie*. Reihe: S2 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 2. Heidelberg/Berlin: Springer, 2010.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen*

Schubförmige multiple Sklerose

10 Jahre Erfahrung mit Natalizumab

Die Möglichkeit der Dauertherapie von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) beschränkte sich zunächst auf die ab Mitte der 90er-Jahre zugelassenen Interferon-beta-Präparate. Ebenso wie das später zugelassene Glatirameracetat reduzieren sie in Studien die Zahl der Krankheitsschübe sowie der entzündlichen Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS). Unter dem 2006 in Deutschland eingeführten Wirkstoff Natalizumab kam dann erstmals bei vielen Patienten die Krankheit vollständig zum Stillstand. Nutzen und Risiken der Therapie wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Biogen diskutiert.

Vor zehn Jahren erhielt Natalizumab (Tysabri®) die Zulassung zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von erwachsenen Patienten mit hoch-

aktiver, schubförmig remittierend verlaufender MS [4]. Bei 942 randomisierten Patienten hatte der gegen Alpha-4-Integrin gerichtete Antikör-

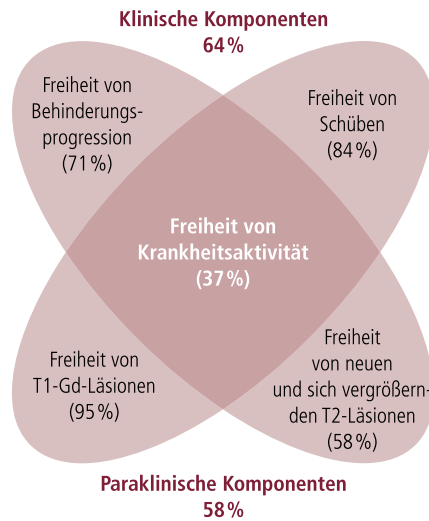
per die jährliche Schubrate in der Phase-III-Studie AFFIRM über zwei Jahre signifikant um 68 % reduziert [7]. Die Zahl sowie die Gesamtlast der mittels Magnetresonanztomographie (MRT) darstellbaren Läsionen im ZNS gingen ebenfalls stark zurück. Der Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression wurde durch Natalizumab auf 17 % gegenüber 29 % unter Placebo reduziert. Bei mehr als jedem dritten der Patienten mit hoch aktiver MS kam es dabei sogar zu einer anhaltenden Verbesserung des körperlichen Behinderungsgrads. Damit zeigte das alle vier Wochen als Infusion verabreichte Medikament eine höhere Wirksamkeit als die zur Basistherapie eingesetzten

Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat, die die Schubrate um etwa ein Drittel reduzieren.

Natalizumab ist zudem der erste Wirkstoff in der MS-Therapie, unter dem ein relevanter Anteil der Patienten das später formulierte Therapieziel „Freiheit von Krankheitsaktivität“ (no evidence of disease activity, kurz: NEDA [1]) erfüllt. Dieses ist definiert als Schubfreiheit bei gleichzeitig fehlender MRT-Aktivität und ausbleibender Behinderungsprogression und wurde in der AFFIRM-Studie bei 37% der Patienten erreicht (Abb. 1) [5]. In der multinationalen, offenen Beobachtungsstudie TOP zur Wirksamkeit von Natalizumab in der Routineversorgung kam es während der 96-wöchigen Behandlung bei jedem dritten nicht vorbehandelten Patienten mit zuvor hoher Krankheitsaktivität zu einem Rückgang des Behinderungsgrads um mindestens eine Stufe auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [3]. Von den Patienten, die von Interferon beta/Glatirameracetat oder Fingolimod auf Natalizumab umgestellt worden waren, verbesserten sich 22,1% beziehungsweise 21,4%.

Sicherheitsprofil inzwischen gut bekannt

Die grundlegenden Prinzipien der MS-Therapie bestehen heute darin, frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen, Patienten bei unzureichender Wirksamkeit rechtzeitig umzustellen und die bestmögliche Krankheitskontrolle zu erreichen. Dass Letzteres mit Natalizumab auch langfristig möglich ist, belegen Daten über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren [8]. Am Ende erfüllte noch jeder dritte Patient alle drei NEDA-Kriterien.



Patienten ohne Krankheitsaktivität über 2 Jahre		
Placebo (n = 304)	7%	p < 0,0001
Natalizumab (n = 600)	37%	

Abb. 1. Freiheit von Krankheitsaktivität unter Natalizumab [mod. nach Havrdova et al. 2009]

Doch nicht alle Patienten sind für eine Langzeittherapie geeignet. So weist Natalizumab bei weltweit etwa 140 000 behandelten Patienten mit mehr als 400 000 Patientenjahren ein allgemein gutes Sicherheitsprofil auf [2]. Bei Patienten mit Antikörpern gegen das JC-Virus kann Natalizumab infolge einer Reaktivierung des Virus jedoch als seltene Nebenwirkung eine potenziell lebensbedrohliche progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachen. Neben einem Schub muss sie immer als Ursache in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient plötzlich neurologische Symptome entwickelt, nachdem er unter Natalizumab über mehrere Jahre hinweg stabil war. Nach einem Update der Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zum PML-Risikomanagement vom Febru-

ar 2016 ist die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung anhand des JC-Virus-Antikörper-Status und der bisherigen Behandlungsdauer aber noch differenzierter möglich [6]. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren sollte das Risiko alle sechs Monate neu berechnet werden, um Patienten mit hohem Risiko nach entsprechender Aufklärung eventuell auf eine andere Therapie umstellen zu können.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln; Pressekonferenz „10 Jahre Tysabri® bei RRMS: Patienten erkennen, Freiheit erreichen“, veranstaltet von Biogen GmbH, Frankfurt, 12. Mai 2016.

Literatur

1. Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? JAMA Neurol 2014;71:269–70.
2. Biogen, Data on File.
3. Butzkueven H, et al. 67. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Washington, DC, USA, 18.–25. April 2015, Poster P2.069.
4. Fachinformation Tysabri® (Stand: November 2015).
5. Havrdova E, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009;8:254–60.
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002471.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Zugriff am 09.06.2016).
7. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354:899–910.
8. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of no evidence of disease activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. J Neurol Sci 2016;364:145–7.

Dr. Matthias Herrmann, Berlin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

**Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>**

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Termine – Autorenhinweise