

der mit Entacapon erreichbaren. Die Abnahme der Off-Zeit korrespondierte mit einer signifikanten Zunahme der On-Zeiten, überwiegend ohne quälende Dyskinesien. In der PRESTO-Studie war in der 1-mg-Gruppe etwa ein Drittel der gewonnenen On-Zeit mit behindernden Dyskinesien verbunden; durch eine – hier nach Woche 6 nicht mehr erlaubte – Reduktion der Levodopa-Dosis wäre dem möglicherweise zu begegnen gewesen.

Weiterhin kam es in den aktiv behandelten Gruppen zu einer Verbesserung der UPDRS-Subscores für motorische Funktionen in der On-Phase sowie für Alltagsaktivitäten während der Off-Phase.

Verträglichkeit

In der Monotherapie-Studie gab es keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Wirkungen zwischen den Rasagilin-behandelten Gruppen und der Placebo-Gruppe, abgesehen von einem signifikant, aber geringfügig (+4,04 mmHg) erhöhten systolischen Blutdruck in der 2-mg-Rasagilin-Gruppe. Für die gute Verträglichkeit sprechen auch die niedrigen Abbruchraten von 4 % bzw. 6 % mit 1 bzw. 2 mg Rasagilin (Placebo: 2 %).

In den beiden Studien zur Kombinationstherapie, also bei schwerer kranken Patienten, lagen die Abbruchraten bei 10 bis 15 %; sie waren mit Rasagilin auf Placebo-Niveau, in der LARGO-Studie sogar darunter. In der PRESTO-Studie wurden folgende unerwünschte Wirkungen signifikant häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe: mit 0,5 mg/Tag Rasagilin Gleichgewichtsstörungen (5,5 vs. 0,6 %); mit 1 mg/Tag Rasagilin Gewichtsabnahme (9,4 vs. 2,5 %), Erbrechen (6,7 vs. 1,3 %) und Anorexie (5,4 vs. 0,6 %); mit Rasagilin (beide Dosierungen) Dyskinesien (18 vs. 10 %). In der LARGO-Studie waren alle drei Studiengruppen ähnlich in Bezug auf Laborwerte, Ergebnisse der klinischen Untersuchung, EKG, Vitalzeichen und die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen.

Rasagilin sollte nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern, Sympathomimetika, Pethidin, Fluvoxamin oder Fluoxetin angewendet werden. Eine Beschränkung der Tyramin-Aufnahme ist nicht erforderlich.

Insgesamt wird Rasagilin als gut verträglich beurteilt. Experten empfehlen seinen Einsatz schon im frühen Stadium der Erkrankung – zunächst als Monotherapie, aber durchaus auch früh kombiniert mit einem Dopamin-Ago-

nisten. Für den frühzeitigen Einsatz sprechen auch die Hinweise auf neuroprotektive Wirkungen von Rasagilin, die allerdings durch weitere Studien erhärtet werden müssen.

Quellen

Prof. Dr. Peter Riederer, Würzburg, Prof. Dr. med. Lutz Lachenmayer, Prof. Dr. med. Horst Przuntek, Bochum, Satellitensymposium „Rasagilin – Eine neue Therapieoption für Morbus Parkinson“, veranstaltet von Lundbeck GmbH und Teva Pharma GmbH im Rahmen des 4. Deutschen Parkinson-Kongresses, Frankfurt/M., 4. März 2005.

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. Arch Neurol 2002;59:1937–43.

Rascol O, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind parallel-group trial. Lancet 2005;365:947–54.

Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. The PRESTO study. Arch Neurol 2005;62:241–8.

Fachinformation Azilect®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/azilect/azilect.htm> (Zugriff am 7.4.2005).

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Multiple Sklerose

Hohe Titer neutralisierender Antikörper gefährden den Therapieerfolg

Die immunmodulierende Behandlung der multiplen Sklerose mit Beta-Interferonen induziert neutralisierende Antikörper (NABs). Hohe Titer persistierender NABs vermindern die Wirkung der Beta-Interferone, was bei einer Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte. Intramuskulär appliziertes Interferon beta-1a (Avonex®) hat eine vergleichsweise geringe Immunogenität.

Von B-Lymphozyten gebildete Antikörper haben eine schützende Funktion: Sie neutralisieren Fremd-Eiweiße und Erreger. Bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) parenteral applizierte Beta-Interferone werden als Fremdeiweiß erkannt und induzieren im Laufe der Behandlung neutralisierende Antikörper (NABs).

Die NABs können vermutlich die Wirksamkeit applizierter Beta-Interferone reduzieren: Durch die Bindung des Antikörpers wird die Interaktion mit extrazellulären Interferon-Rezeptoren und somit die Signaltransduktion vermindert. Diese Interaktion zwischen Beta-Interferonen und NABs erfolgt nicht nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip,

sondern ist ein graduelles Phänomen. Das Ausmaß der dadurch verringerten biologischen Aktivität der Beta-Interferone ist abhängig von Titer, Sättigung und Epitop-Charakteristik der Antikörper.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Bildung von Antikörpern haben Reinigungs- und Herstellungsverfahren, Applikationsart und -frequenz sowie Dosierung und Behandlungsdauer. Die drei bei der Behandlung der MS eingesetzten Beta-Interferone sind unterschiedlich stark immunogen: In einer Studie mit 60 MS-Patienten traten nach 18 Monaten Behandlung mit Interferon beta-1b (Betaferon®) bei 31 % der Patienten, mit subkutan appliziertem Interferon beta-1a (Rebif®) bei 15 % und mit intramuskulär appliziertem Interferon

beta-1a (Avonex®) bei 2 % NAb auf (Abb. 1). Frühestens nach zwölf Monaten Behandlung können NAb nachgewiesen werden; nach 18 bis 24 Monaten manifestieren sich klinische Effekte.

In einer Studie mit 541 Patienten zeigte sich, dass NAb-negative Patienten 244 Tage länger schubfrei waren als Patienten, bei denen NAb nachgewiesen werden konnten ($p=0,009$). Weiterhin verschlechterte sich nach 42 und 48 Monaten Behandlung die Erkrankung bei NAb-positiven Patienten signifikant im Vergleich zu NAb-negativen Patienten (gemessen anhand der Zunahme der EDSS [Skala für neurologische Behinderungsgrade], $p=0,049$ und $p=0,008$).

Ein internationales MS-Konsortium – Neurologen aus den USA und Europa – hat im Mai 2003 einen Konsensus zur aktuellen Studienlage zu Interferon-beta-Antikörpern, geeigneten Testverfahren und zukünftigen Forschungsschwerpunkten erarbeitet. Die-

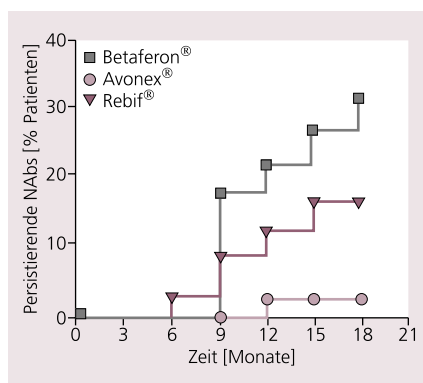


Abb. 1. Persistierende neutralisierende Antikörper (NABs) unter Therapie mit drei verschiedenen Beta-Interferonen nach 18 Monaten Behandlung [Bertolotto A, et al. 2002]

sem Konsensusbericht entsprechend sollte bei einer Therapieentscheidung zur Behandlung von MS-Patienten mit Beta-Interferonen unter anderem die Immunogenität der unterschiedlichen Präparate berücksichtigt werden. Eine Empfehlung zur Vorgehensweise bei NAb-positiven Patienten konnte dage-

gen aufgrund fehlender Evidenz-basierter Daten nicht gegeben werden.

Derzeit wird ein standardisiertes Testverfahren für die Bestimmung der Antikörper-Titer von NAb entwickelt, demzufolge dann Therapieentscheidungen getroffen und Endpunkte in klinischen Studien bestimmt werden können. Der Standardtest soll auf dem Expressionsnachweis des Proteins MxA basieren. Die Expression von MxA wird unter anderem durch Beta-Interferone induziert und kann so als Marker für die Aktivität der applizierten Interferone dienen.

Quelle

Prof. Dr. med. Ralf Gold, Göttingen, Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Friedrich Boege, Düsseldorf, Symposium „Neutralisierende Antikörper in der MS-Therapie: Grundlagen, Klinik, Tests“, veranstaltet von Biogen Idec anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Neurologie, Düsseldorf, 8. Oktober 2004.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Kompetenznetz Schizophrenie

Akut- und Langzeittherapie bei Ersterkrankten

Die Akut- und Langzeittherapie ersterkrankter schizophrener Patienten ist Gegenstand eines Studienprojekts des Kompetenznetzes Schizophrenie. Untersucht werden unter anderem die Akut- und Erhaltungstherapie mit einem konventionellen (Haloperidol) oder atypischen Neuroleptikum (Risperidon) im Vergleich, verschiedene Konzepte zur langfristigen Rezidivprophylaxe und Möglichkeiten zur Früherkennung von Rezidiven. Erste Ergebnisse wurden beim DGPPN-Kongress 2004 vorgestellt.

Die erfolgreiche Therapie der ersten Episode einer Schizophrenie hat maßgeblichen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Es gibt Hinweise, dass atypische Neuroleptika für diese Patienten die Therapie der ersten Wahl darstellen könnten. So zeigte orales Risperidon in der FutuRis-Studie im Vergleich zu Haloperidol gewisse Vorteile in der Akuttherapie und eine bessere rückfallprophylaktische Wirkung.

Das Studienprojekt des Kompetenznetzes Schizophrenie enthält eine doppelblinde, randomisierte Akuttherapie-

studie, in der ersterkrankte schizophrene Patienten stationär mit Risperidon oder Haloperidol in einer Tagesdosis von 2 mg bis maximal 8 mg behandelt werden. Untersuchungstermine sind bei Aufnahme in die Studie und dann wöchentlich bis zu 8 Wochen vorgesehen. Von geplanten 360 (2 x 180) Patienten konnten bis November 2004 260 in die Studie eingeschlossen werden, für 140 Patienten lagen Daten zu mindestens 5 Behandlungswochen vor. Die Patienten waren bei Studieneinschluss im Durchschnitt knapp über 30 Jahre alt, bei et-

wa der Hälfte bestand die unbehandelte Psychose seit weniger als einem halben Jahr.

Die Akuttherapie war insgesamt erfolgreich, wie an der signifikanten Abnahme der Psychopathologie laut Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zu erkennen ist (Abb. 1). Am ausgeprägtesten war der Scorerückgang bei der Positivsymptomatik. Bezogen auf eine mindestens 50%ige Reduktion des Scores war hier auch die Ansprechrate mit rund 80 % am größten. Ob es qualitative Unterschiede zwischen der Akuttherapie

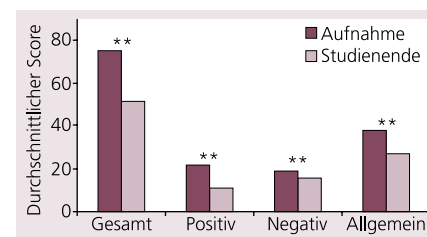


Abb. 1. Besserung der Schizophrenie-Symptomatik (PANSS-Gesamt- und -Subscores) bei den 140 Patienten, für die Daten zu mindestens 5 Behandlungswochen vorlagen [Möller, DGPPN 2004]