

Risikomanagement

Bisher wurden weltweit fast 80 000 Patienten mit Natalizumab behandelt. Bis zum 1. April 2011 wurden 111 Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Therapie mit Natalizumab gemeldet. Die Letalität dieser Viruserkrankung liegt bei 20% [4].

Eine genaue Analyse bisheriger PML-Fälle ergab, dass eine vorherige Anwendung von Immunsuppressiva das Risiko für eine PML unter Natalizumab erhöht: 46% der Patienten, die unter Natalizumab eine PML entwickeln, wurden zuvor mit Immunsuppressiva behandelt. Bei Patienten, die nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt waren und Natalizumab seit weniger als zwei Jahren erhielten, war die Inzidenz der PML

mit 0,19 Fällen pro 1 000 Patienten am niedrigsten. Bei längerer Behandlung stieg das Risiko für diese Infektion auf 0,96 Fälle pro 1 000 Patienten. Besonders gefährdet sind immunsuppressiv vortherapierte Patienten, die länger als zwei Jahre mit Natalizumab behandelt werden: bei ihnen liegt die Inzidenz bei 4,9 Fällen pro 1 000 Patienten [5].

Um diese seltene Nebenwirkung feststellen und den Nutzen der Therapie beurteilen zu können, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden: während der gesamten Therapiedauer, besonders aber nach mehr als 24 Monaten einer Natalizumab-Therapie sollten die Patienten regelmäßig klinisch sowie mittels Bildgebung untersucht werden. Bei Verdacht auf eine PML muss eine Liquoranalyse durchgeführt werden.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani, Ulm, Dr. med. Michael Lang, Ulm. Forum „Multiple Sklerose – Moderne MS-Therapie“, Ulm, 11. Dezember 2010, veranstaltet von Biogen Idec.
2. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:889–910.
3. Havrdova E, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254–60.
4. Biogen Idec. PML Inzidenz unter <http://tysabri.de/index.php?inhalt=tysabri.pmlinzidenz> (Zugriff am 26.4.2011).
5. Bozic C, et al. Utilization and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster P893 ECTRIMS 2010; Göteborg, Schweden.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Generalisierte soziale Phobie

Mirtazapin nicht wirksamer als Plazebo

In einer 12-wöchigen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die anxiolytische Wirksamkeit von Mirtazapin bei Patienten mit einer generalisierten sozialen Phobie untersucht. 60 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Mirtazapin oder Plazebo zugeteilt. Primärer Messparameter war die Änderung des Scores auf der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) vom Einschluss bis zum Studienende. Sowohl die mittlere Veränderung der LSAS-Scores als auch die Responderaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

In der Behandlung der sozialen Phobie hat sich eine Kombination von Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie als wirksam erwiesen. Als Wirkstoffe der ersten Wahl gelten hierfür selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Allerdings begrenzen häufige unerwünschte Wirkungen dieser Substanzen, wie Übelkeit und sexuelle Funktionsstörungen, ihre Anwendung, außerdem sind die Responderaten mit etwa 50% relativ niedrig. Daher sind weitere wirksame Therapien gefragt, insbesondere solche mit einem anderen Wirkungsmechanismus.

Mirtazapin blockiert α_2 -adrenerge Autorezeptoren und verstärkt so die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission; weiterhin ist es ein Ant-

agonist an Serotonin-5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren. In einer früheren 10-wöchigen Doppelblindstudie, an der ausschließlich weibliche Patienten mit sozialer Phobie teilgenommen hatten, war Mirtazapin besser wirksam als Plazebo [1].

Studiendesign

In die nun veröffentlichte Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie über 12 Wochen wurden erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (18–65 Jahre) mit einer generalisierten sozialen Phobie nach DSM-IV eingeschlossen [2]. Ausschlusskriterien waren unter anderem komorbide Achse-I- und -II-Erkrankungen, depressive Störungen entsprechend einem Score auf der Ha-

milton Depression Rating Scale von mindestens 15 sowie eine medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung der sozialen Phobie innerhalb des letzten Monats. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Mirtazapin oder Plazebo zugeteilt (jeweils n=30). Die Mirtazapin-Dosis betrug zu Beginn 30 mg/Tag und wurde nach 14 Tagen auf 45 mg/Tag gesteigert. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des LSAS-Scores vom Einschluss bis zum Studienende. Weitere Endpunkte waren die Änderungen des Scores der Fear of Negative Evaluation Scale (FNES), der Sheehan Disability Scale (SDS) und der Clinical Global Impression Scale, Teil Zustandsänderung (CGI-I). Response war definiert als eine Abnahme des LSAS-Scores um mindestens 40% und eine Beurteilung im CGI-I mit „stark verbessert“ oder „sehr stark verbessert“. Die Patienten wurden beim Einschluss sowie nach 2, 4, 8 und 12 Wochen beurteilt.

Ergebnisse

Von den insgesamt 60 Patienten brachen drei die Studie ab: zwei Patienten der Mirtazapin-Gruppe wegen starker Sedierung und ein Patient in

der Plazebo-Gruppe ohne Angabe von Gründen.

Varianzanalysen *innerhalb* der Gruppen ergaben in beiden Behandlungsgruppen eine signifikante Abnahme der LSAS-, FNES- und SDS-Scores (jeweils $p < 0,001$); es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede der Effekte *zwischen* den beiden Gruppen. Der LSAS-Score sank unter Mirtazapin im Mittel um $13,5 \pm 16,9$ Punkte (von 68,3 auf 54,8) und unter Plazebo um $11,2 \pm 17,8$ Punkte (von 73,6 auf 62,4). Die Anzahl der Responder war mit jeweils vier (13%) in beiden Gruppen gleich, auch die CGI-I-Scores unterschieden sich nicht signifikant.

Unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Patienten in der Mirtazapin-Gruppe nahmen im Verlauf der Studie deutlich an Gewicht zu (im Mittel um $2,8 \pm 2,7$ kg), dagegen nahmen die Patienten der Plazebo-Gruppe leicht ab ($-0,6 \pm 1,5$ kg; $p < 0,001$).

Einen Unterschied der vorliegenden Untersuchung zu der vorangegangenen

Studie sehen die Autoren darin, dass in der neueren Studie Patienten mit depressiven Symptomen und mit einer komorbiden Achse-I- und -II-Erkrankung ausgeschlossen waren. In der älteren Studie wurden beispielsweise depressive Symptome nicht beurteilt, so dass Besserung anderer psychiatrischer Symptome unter Mirtazapin eine Besserung der sozialen Phobie vorgetäuscht haben könnte.

Kommentar

Mirtazapin ist nicht zur Behandlung der sozialen Phobie zugelassen und wird dort auch nicht als Standardtherapie eingesetzt. Da SSRI zwar wirksam, aber nicht besonders erfolgreich sind, wäre es hilfreich, wenn alternative Therapieoptionen zur Verfügung stünden. Ob Mirtazapin als Alternative für die Behandlung der sozialen Phobie infrage kommt, ist angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studie unsicher.

Die Aussagefähigkeit dieser Untersuchung sollte allerdings mit Vorsicht

bewertet werden, denn die Wahrscheinlichkeit, signifikante Unterschiede zu entdecken, ist bei einer Kohortenstärke von nur 30 Patienten pro Behandlungsarm nicht besonders groß. Außerdem zeigen die verschiedenen Scores der Beurteilungsskalen, dass die Patienten bei Einschluss nur leicht bis mäßig krank waren und sich nur mäßig durch die Erkrankung behindert fühlten. Teilgenommen hatten also Patienten, bei denen eine Substanz vermutlich weniger bewirken kann als bei schwer erkrankten Patienten.

Quellen

1. Muehlbacher M, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:580–3.
2. Schutters SI, et al. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:302–4.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfartshausen

Schizophrenie

Therapie mit Ziprasidon: mehr als eine einfache Behandlung der akuten Psychose

Bei der Therapie der Schizophrenie mit Ziprasidon sind in der Praxis insbesondere zwei Dinge zu berücksichtigen: eine ausreichend hohe Dosis sowie die Einnahme mit Nahrung. Bei einem von Pfizer Pharma veranstalteten Pressegespräch im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) berichteten Fachärzte über Herausforderungen im Spannungsfeld zwischen stationärer Behandlung und ambulanter Weiterversorgung von Schizophrenie-Patienten [1].

In der schizophrenen Akutsituation darf bereits nach der ersten Woche mit einer Wirksamkeit von Ziprasidon (Zeldox®) gerechnet werden. Bei Patienten mit einer akuten Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung war Ziprasidon in einer Dosis von 160 mg/Tag gegenüber einer niedrigeren Dosis und Plazebo deutlich überlegen (Abb. 1). Nach drei Wochen wurde mit einer Tagesdosis von 160 mg Ziprasidon eine Verbesserung der Symptomatik entsprechend einer Abnahme des Gesamtscores der

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von rund 17% gegenüber dem Ausgangswert erreicht, während dieser Score unter einer Medikation mit 80 mg/Tag nicht einmal um 10% gegenüber dem Ausgangswert sank [2]. Die klinische Wirksamkeit von Ziprasidon beruht nicht nur auf der Blockade von Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren, sondern auch auf einer Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Diese Komponente wird bei der Wirksamkeit auf Negativsym-

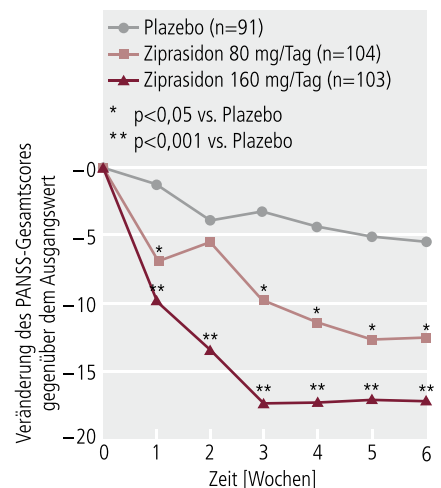


Abb. 1. Verminderung der schizophrenen Symptomatik unter einer Akuttherapie mit Ziprasidon oder Plazebo: durchschnittliche Veränderung des Gesamtscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwerte: Plazebo 97,3; Ziprasidon 80 mg/Tag 98,2; Ziprasidon 160 mg/Tag 95,8) [2]

ptome wie die depressive Antriebsminderung deutlich. So wurde der Wert auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bei den Teilneh-