

Dermale Nebenwirkungen der MS-Basistherapie

Vorteil für einmal wöchentliche i.m.-Injektionen

Hautreaktionen sind bei MS-Patienten ein häufiger Grund für Noncompliance oder für den Wunsch nach Umstellung auf ein anderes immunmodulatorisches Basistherapeutikum. Wie die Daten des »Swiss MS Skin Project« erkennen lassen, kommt es dabei sehr stark auf Frequenz und Modus der Applikation an.

Juckreiz, Brennen, Schmerzen an der Injektionsstelle sind Nebenwirkungen der Basistherapie mit einem Betainterferon (IFNB) oder Glatirameracetat, die MS-Patienten das »Funktionieren« in Beruf und Familie zum Teil erheblich erschweren. Eine psychische und soziale Belastung können auch »kosmetische« Veränderungen wie persistierende Erytheme, Schwellungen/Verhärtungen und vor allem die irreversiblen Lipoatrophien darstellen. Viele Betroffene fühlten sich stigmatisiert und veränderten ihr Freizeitverhalten, um keine nackte Haut zeigen zu müssen, zitierte PD *Martin Marziniak*, Münster, Erkenntnisse aus dem HABIT*-Register, einer Kooperation der Kliniken für Neurologie und Dermatologie an der Universität Münster. Solche dermalen Nebenwirkungen sind häufiger nach subkutanen als nach intramuskulären Injektionen zu erwarten. Das hänge mit der stärkeren immunologischen Aktivität und höheren Schmerzempfindlichkeit der Dermis und Epidermis zusammen, erläuterte

Marziniak die pathophysiologischen Zusammenhänge. Hautreaktionen nach intramuskulärer Injektion seien dagegen in der Regel auf Anwendungsfehler zurückzuführen. Ebenfalls der Hautverträglichkeit zugute komme eine niedrige Injektionsfrequenz. Multizentrisch unter Alltagsbedingungen untersucht wurde die Akzeptanz der verschiedenen zur MS-Therapie zugelassenen Immunmodulatoren im »Swiss MS Skin Project« (n=412). Dabei ergab sich ein sehr klarer Vorteil für das einmal wöchentliche

intramuskuläre Injizieren von IFNB-1a. Im Avonex®-Kollektiv waren innerhalb des Dokumentationszeitraums von fünf Jahren Hautreaktionen deutlich seltener aufgetreten als in den Gruppen, in denen sich die Patienten subkutan entweder Rebif® (IFNB-1a dreimal wöchentlich) oder Betaferon® (IFNB-1b jeden zweiten Tag) bzw. Copaxone® (Glatirameracetat täglich) gespritzt hatten. Dass die Hautverträglichkeit nicht nur der Lebensqualität der Patienten zugute kommt, sondern auch ein wichtiger Faktor für das Durchhalten der MS-The-

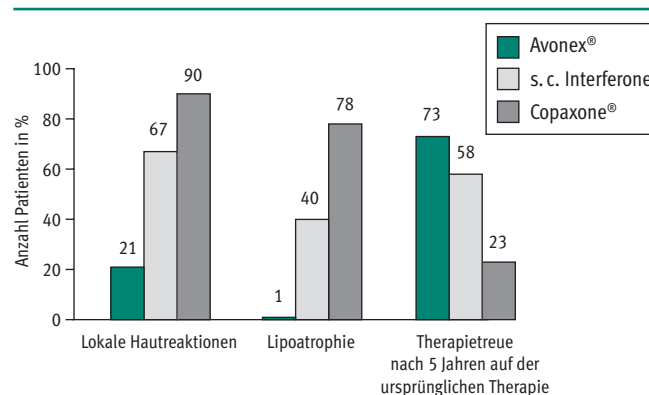


Abb.: Bedeutung der Hautverträglichkeit für die Therapietreue von MS-Patienten (nach Caon C et al. Poster beim AAN-Meeting 2009)

rapie darstellt, spiegeln die unterschiedlichen Retentionsraten wider.

*HABIT = Haut-Arzneimittelnebenwirkungen unter Biologika- bzw. IFN-Therapie

| G. Blaeser-Kiel, Hamburg |

Presseroundtable »Langzeitwirksamkeit und gute Hautverträglichkeit: Avonex® – die Basistherapie der MS

kurz berichtet...

Effektiv in Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe

Gute Resultate zur Monotherapie mit Quetiapin liefert eine aktuelle Langzeitstudie [1] mit 1.172 Patienten (ITT), in der die Substanz sowohl manische als auch depressive Episoden verhindern konnte. Dabei war die Wirksamkeit des Präparates unabhängig davon, ob die Patienten in einer manischen oder depressiven Phase auf die Substanz eingestellt wurden. Zudem profitierten Patienten, die zuvor auf die Quetiapin-Therapie angesprochen hatten, in der Phasenprophylaxe nicht von einer Umstellung auf Lithium. Innerhalb der Studienpopulation erwies sich die Zeit bis zum Wiederauftreten einer affektiven Episode bei Fortführung der Therapie mit Quetiapin im Vergleich zu einer Umstellung auf Placebo als signifikant länger (Hazard Ratio HR = 0,29; 95 % CI, 0,23 – 0,38; p < 0,0001). Ähnliche Resultate zeigten sich im Vergleich zu einer Umstellung auf Lithium: Auch hier bewirkte die Weiterbehandlung mit Quetiapin eine signifikant längere rezidivprophylaktische Wirksamkeit als eine Behandlung mit dem Vergleichspräparat (HR = 0,66; 95 % CI, 0,49 – 0,88; p = 0,005).

Noten et al. Poster presented at the 17th European Congress of Psychiatry, 24-28 January 2009, Lisbon, Portugal.

Pädiatrische MS

Frühe Therapie zielt auf Vermeidung einer Behinderung bereits im jungen Erwachsenenalter

Fünf bis zehn Prozent aller Erkrankungen an Multipler Sklerose (MS) beginnen vor dem 18. Lebensjahr. Der Verlauf ist fast immer schubförmig und zeichnet sich durch eine meist relativ hohe Krankheitsaktivität bei großer Neigung zu nahezu vollständigen Remissionen aus. Von solchbeeindruckenden Rückbildungen der Schubsymptome sollte man sich jedoch nicht täuschen lassen, warnte Prof. Dr. Daniela Pohl, Ottawa (Kanada). Auf dem Symposium »Pädiatrische Neuroimmunologie« Ende Februar 2010 in Halle/Saale hob sie vielmehr hervor, dass es sich bei der pädiatrischen MS in aller Regel um eine Erkrankung mit ungünstiger Langzeitprognose handelt.

Die Prävalenz pädiatrischer MS in Deutschland bezifferte Pohl auf insgesamt mindestens 200 Fälle. Das sei zwar nur ein Anteil aller MS-Erkrankungen im Promillebereich. Hinsichtlich der Neuerkrankungen stelle sich das Verhältnis aber ganz anders dar. Unter den etwa 4.000 MS-Neuerkrankungen seien schließlich jedes Jahr min-

Auch das mittlere Alter bei Beginn einer sekundär chronischen Progredienz ist ihren Ausführungen zufolge von 38 auf 31 Jahre herabgesetzt. Das bedeutet, dass dann bereits in jungen Jahren kaum noch Aussichten auf einen Behandlungserfolg mit einer immunmodulatorischen Therapie bestehen.

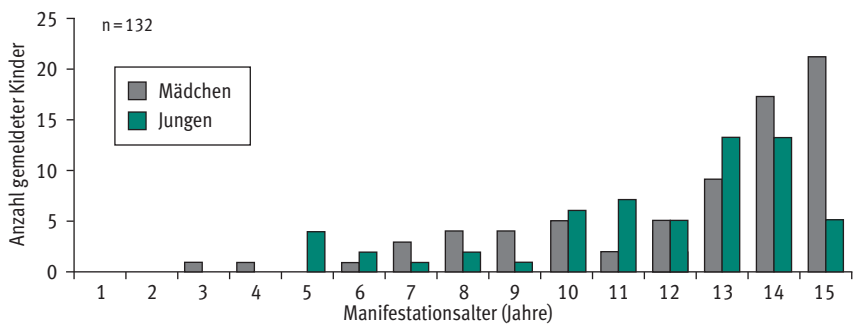


Abb.: Pädiatrische MS: Geschlechterverteilung nach Pohl et al., Eur J Pediatr 2007

destens 50 im Alter von unter 18 Jahren zu zählen. Die meisten davon manifestierten sich in der Pubertät ab 13 Jahren, wobei die Mädchen den größten Teil ausmachten.

Relevante Behinderung bereits mit 32 Jahren

Bis zu einer relevanten Behinderung vergehen laut Pohl rund 20 Jahre, was gegenüber einer Zeitspanne von elf Jahren bei adulter MS als wesentlich verzögert erscheint. »Wenn die Erkrankung aber bereits im Kindes- oder Jugendalter manifest wird, muss man auf der anderen Seite allerdings bereits im Alter von durchschnittlich 32 Jahren und nicht erst mit 41 Jahren mit einer relevanten Behinderung rechnen«, sagte die Expertin.

Als prognostisch ungünstige Faktoren nannte die Neurologin

- eine kurze erste Remission,
- eine hohe Schubfrequenz in den ersten Krankheitsjahren und
- eine Behinderung nach dem ersten Krankheitsjahr.

Sie warnte zugleich aber auch davor, lediglich Risikopatienten zu behandeln. Denn die Abwesenheit prognostisch ungünstiger Faktoren garantiere keineswegs eine milde Erkrankung. Sie betonte vielmehr: »Der Verlauf einer MS ist nicht vorhersagbar und das Urteil »benigne« kann nur retrospektiv gefällt werden.« Angesichts der ernststen Langzeitprognose einer pädiatrischen MS plädierte Pohl für

höchste Sorgfalt bei der Diagnosestellung, um so rasch wie möglich eine entsprechende Basistherapie einleiten zu können. Sie verwies darauf, dass die McDonald-Kriterien von einer Ausnahme abgesehen auch für die pädiatrische MS gelten. So werde für diagnosesichernde neue T2-Läsionen im Vergleich zum Referenz-MRT ein Abstand von mindestens drei Monaten nach dem ersten Schub verlangt. Als Grund für dieses gegenüber Erwachsenen verlängerte Intervall führte sie die Abgrenzung zu der häufigsten Differentialdiagnose im Kindesalter an, der Akuten Disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM).

Die Progression ist nicht unaufhaltsam

Zwar lägen – wie es in der Pädiatrie auch in anderen Indikationsgebieten eher die Regel als die Ausnahme ist – keine Doppelblindstudien zur Therapie der pädiatrischen MS vor, der Expertenkonsens empfehle jedoch bei Kindern und Jugendlichen ein ähnliches Vorgehen wie bei Erwachsenen. Und so sei es mittlerweile hinreichend evident, dass sowohl die Interferone als auch Glatirameracetat in der Altersgruppe der zwölf- bis 18-Jährigen wirksam und verträglich sind. Für hochfrequent zu applizierendes Interferon beta-1a (Rebif®), das bereits für MS-Patienten ab zwölf Jahren zugelassen ist, gebe es darüber hinaus Hinweise auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression. Bei jüngeren Kindern bezeichnete sie die Datenlage zwar als unsicher, mittlerweile würden jedoch auch viele Kinder unter zwölf Jahren »off-label« behandelt. Bei der Therapieentscheidung sollten nicht nur die Eltern, sondern auch die Kinder aktiv miteinbezogen werden, riet die Expertin aus eigener klinischer Erfahrung. So spielten Gesichtspunkte wie »therapiefreies Wochenende« oder »moderne Injektoren« oftmals eine entscheidende Rolle, ob die jungen Patienten bei der Therapie mitmachen oder nicht. Ein ansprechendes Design des Applikationsinstrumentes, wie es beim RebiSmart® der Fall ist, könne daher gerade bei Kindern und Jugendlichen wesentlich zur Therapieadhärenz beitragen.

| Martin Wiehl |

Veranstaltung: Pressegespräch von Merck Serono »MS im Kindesalter: Der Progression Bremsen setzen« anlässlich des Symposiums »Pädiatrische Neuroimmunologie: Autoimmunität – das ZNS im Fokus« der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg am 26. Februar 2010 in Halle/Saale

CDP-Cholin für Patienten mit akuten und chronischen Hirnleistungsstörungen

H.G. Creutzfeldt-Innovationspreis 2010 würdigt vielversprechendes Nutzen-Risiko-Profil

Der H.G. Creutzfeldt-Innovationspreis geht 2010 an CDP-Cholin – einen Wirkstoff, der aufgrund seiner neuroprotektiven und regenerativen Eigenschaften die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten beim akuten Schlaganfall optimiert und dadurch ein hohes Zukunftspotenzial besitzt. Das Wirkprofil prädestiniert CDP-Cholin auch zum Einsatz bei Patienten mit – vor allem vaskulär bedingten – demenziellen Prozessen.

In seiner Laudatio hob Prof. Dieter Müller, Hamburg, hervor, dass die kausale Wirkbarkeit und die positiven Erfahrungen aus der langjährigen klinischen Erprobung für das Expertengremium wichtige Aspekte gewesen seien, CDP-Cholin als »unverzichtbaren Bestandteil einer modernen Schlaganfalltherapie« mit dem H.G. Creutzfeldt-Innovationspreis auszuzeichnen. Der Wirkstoff wird in Deutschland seit Mitte 2008 unter dem Namen Ceraxon® als diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (ergänzende bilanzierte Diät) vertrieben.

Bewährt nach Schlaganfall ...

Analog dem endogen synthetisierten Nucleosid ist CDP-Cholin als essentieller Baustein in die Biosynthese und Regeneration von Zellmembranen involviert. Exogen zugeführt, passiert CDP-Cholin die Blut-Hirn-Schranke und wirkt – wie mit Hilfe moderner biochemischer und pharmakologischer Untersuchungsmethoden sowie bildgebender Verfahren entschlüsselt werden konnte – über verschiedene antiexzitatorische, antioxidative und membranstabilisierende Mechanismen sowohl neuroprotektiv als auch neuroregenerativ. Berichte über das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von CDP-Cholin für das Akutmanagement des Schlaganfalls wurden bereits in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts von japanischen Autoren publiziert und ab den 80er Jahren besonders in südeuropäischen Ländern an größeren Fallzahlen und mit längeren Nachbeobachtungszeiten bestätigt. Übereinstimmend hätte der frühzeitige und hochdosierte Einsatz von CDP-Cholin bei Schlaganfallpatienten zu einer erheblichen Verbesserung des Outcome im Hinblick auf Alltagskompetenz und Lebensqualität geführt, ohne dass gravierende Nebenwirkungen beob-



Abb. 1: Auszeichnung von CDP-Cholin (Ceraxon®) mit dem H.G. Creutzfeldt-Innovationspreis 2010 – v. l. n. r.: Prof. Wolf-Rüdiger Schäbitz, Bielefeld; PD Jörg Berrouschot, Altenburg; Prof. Wulf-Dieter Möller, Sprecher des H.G. Creutzfeldt-Instituts in Kiel; Jürgen Winter, Vertriebsleiter der Trommsdorff Arzneimittel GmbH & Co.KG in Alsdorf; Prof. Dieter Müller, Hamburg (Foto: B+S Pharma Consulting)

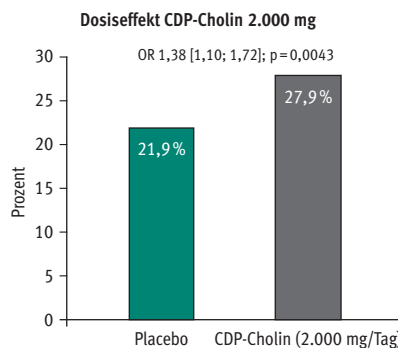


Abb. 2: Schlaganfallpatienten mit kompletter Erholung (definiert als NIHSS ≤ 1 [National Institute of Health Stroke Score], BI ≥ 95 [Barthel-Index] und mRS-Score ≤ 1 [modified Rating Scale]) nach drei Monaten (nach [2])

achtet worden seien, fasste Müller die Daten zusammen [1]. Besonders aussagekräftig ist das Ergebnis der gepoolten Analyse von vier placebokontrollierten Doppelblindstudien (n=1.372), in denen CDP-Cholin (in

verschiedener Dosierung) erstmals innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome gegeben worden war. Den Endpunkt – komplette Erholung der neurologischen Funktionen nach drei Monaten – hatte nach sechswöchiger Einnahme der Studienmedikation jeder vierte Verurpatient gegenüber jedem fünften Placebopatient (p=0,0034) erreicht. Der auf den ersten Blick geringe Unterschied entspricht einer in der Schlaganfalltherapie guten NNT (Number Needed to Treat) von 20. Der stärkste Effekt wurde mit der höchsten Dosis (2.000 mg/Tag) erreicht (Abb. 2) [2].

... und bei vaskulärer Demenz

CDP-Cholin habe nicht nur bei Patienten mit Schlaganfall, sondern auch bei Demenzkranken sein therapeutisches Potenzial unter Beweis gestellt, wies Prof. Wolf-Rüdiger Schäbitz, Bielefeld, auf das breite Indikationsspektrum hin. Die Ergebnisse doppelblinder Vergleiche mit Placebo (n=924) seien kürzlich in einem »Cochrane Review« zusammengefasst worden. Dabei hätten sich signifikante Effekte bei den mit zwei bzw. drei Tests evaluierten Variablen »Gedächtnisfunktion« (p=0,0005) und »Verhalten« (p=0,022) herauskristallisiert. Für das günstige Nutzen-Risiko-Profil spreche auch die allgemeine klinische Beurteilung (Clinical Global Impression Scale) durch die Prüfärzte (p<0,00001) [3].

Diese Ergebnisse passen nach Aussage von Schäbitz zu dem sich derzeit anbahnenden Paradigmenshift, Demenzen zunehmend zu den primär vaskulär bedingten Hirnerkrankungen zu zählen. Dabei berufe man sich auf Daten, nach denen bei einer Reihe von Patienten – vor allem solchen mit Hypertonus oder Diabetes mellitus – zahlreiche kleine Infarkte ablaufen. Derartige Läsionen gingen zwar akut nicht mit neurologischen Defiziten einher, könnten aber mit der Zeit konfluieren und zur zerebralen Mikroangiopathie mit konsekutivem Abbau kognitiver Funktionen bis hin zur Demenz führen.

| Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg |

1. Secades JJ, Lorenzo JL. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006; 28: Supplement B.
2. Dávalos A et al. Stroke 2002; 33: 2850-2857.
3. Fioravanti M, Yanagi M. The Cochrane Library 2009; Issue 3.

Pressekonferenz anlässlich der Verleihung des H.G. Creutzfeldt-Innovationspreises 2010 am 11. März 2010 in Hamburg

Mehr Optionen, größere Flexibilität

Spastik-Therapie profitiert von neuer Zulassungserweiterung für Xeomin®

Spastische Bewegungsstörungen zählen zu den relevantesten Komplikationen nach Schlaganfall und behindern die motorische Rehabilitation und Lebensqualität der Betroffenen oft in gravierendem Ausmaß. Erwachsene Patienten mit Spastik der oberen Extremitäten nach Apoplex, die u. a. unter Handgelenksbeugung und gefausteter Hand leiden, können dank der erweiterten Zulassung von Xeomin® jetzt auch von dem komplexproteinfreien Botulinum Neurotoxin Typ A profitieren. Denn neben aktivierenden Therapieverfahren kann auch der gezielte Einsatz von Botulinum Neurotoxin typische spastische Verkrampfungen und Haltungen lindern und das Aktivitätsniveau der Betroffenen verbessern. Den positiven Effekt der Substanz untermauern die Daten der neuen Zulassungsstudie [1]: So ließen sich mit einer Dosis von bis zu 400 Einheiten Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNT/A) pro Behandlungssitzung zusätzlich zu Handgelenksbeugung und gefausteter Hand auch andere spastischen Störungsbilder der oberen Extremität wie Ellenbogenbeugung, Unterarmpronation oder die Daumen-in-Hand-Stellung therapieren. Damit verfügt der Wirkstoff unter den erhältlichen Botulinumtoxin-Präparaten über die breiteste Zulassung zur Behandlung der fokalen Spastik bei Erwachsenen und erlaubt eine besonders flexible Therapie.

Bei einer jährlichen Neuerkrankungsrate von rund 180 pro 100.000 Menschen ist der Schlaganfall in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache einer Spastik. Zwischen drei und zwölf Monaten nach dem Ereignis zeigt sich bei 20–40% der Apoplex-Patienten eine solche spastische Bewegungsstörung, die von etwa 10% der Betroffenen auch noch ein Jahr nach der Erkrankung als relevant behindernd und behandlungsbedürftig eingeschätzt wird [2, 3, 4, 5]. »Re-Infarkt-Patienten tragen sogar ein noch höheres Risiko«, gibt Professor Dr. Jörg Wissel, Beelitz-Heilstätten, zu bedenken. »Hier liegt die Spastikrate nach Schlaganfall bei über 50%.«

Zu den häufigsten schlaganfallinduzierten Bewegungsstörungen zählt die Wernicke-Mann-Spastik, die mit einer ungewollten Beugehaltung der Armgelenke sowie einer Spitzfußhaltung einhergeht. Klinisch manifestiert sich die Spastik der oberen Extremitäten typischerweise in der Handgelenksbeugung, der gefausteten Hand, der Ellenbogenbeugung, einer Unterarmpronation oder der Daumen-in-Hand-Stellung. Als Folge leiden die Patienten nicht nur unter Schmerzen, sondern werden zudem häufig mit eingeschränkter Mobilität und Einbußen in der Selbstversorgungskompetenz konfrontiert – ein Umstand, der sich bei vielen Betroffenen negativ auf Selbstwertgefühl und Selbstbild auswirkt, warnt Wissel.

BoNT/A – ein »Reha-Katalysator« als Spastik-Therapeutikum der Wahl

Grundsätzlich bieten sich verschiedene therapeutische Optionen zur Behandlung spastischer Syndrome nach Apoplex an. Zur Basistherapie gehört jedoch stets die physiotherapeutische Intervention, die – je nach Schweregrad der Spastik – um die intrathekale Gabe von Baclofen, orale antispastische Medikation oder eine Botulinumtoxin-Therapie ergänzt werden kann. Chirurgische Maßnahmen sollten erst erwogen werden, wenn andere Therapieverfahren versagen.

»Heute sind Botulinum Neurotoxin Typ A-Injektionen in spastisch verkrampfte Muskeln die Methode der Wahl zur lokalen Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall«, erklärt Wissel. Die intramuskuläre Injektion erfolgt dabei sonographie- bzw. elektrostimulationsgesteuert, um die Genauigkeit der Applikation zu erhöhen und das Risiko potentieller Nebenwirkungen zu reduzieren (Abb. 1). Der Behandlungseffekt der Substanz lässt sich noch steigern, wenn die Injektionstherapie um aktivierende Verfahren ergänzt wird: »Durch den zeitlich koordinierten Einsatz im multiprofessionellen Team mit neurorehabilitativen Maßnahmen wie Physio- und Ergotherapie oder funktioneller Elektrostimulation wirkt die Botulinumtoxin-Behandlung wie ein »Katalysator« der motorischen Rehabilitation bei Spastik nach Schlaganfall«, so Wissel. Wichtig sei je-



Abb. 1: Prof. Wissel bei der sonographiegestützten Injektion von Xeomin® bei einem Patienten mit schlaganfallinduzierter Handgelenksbeugung und gefausteter Hand links

doch, dass das Krankheitsmanagement individualisiert erfolge, betont Professor Dr. Wolfgang Jost, Wiesbaden: »Denn jede Spastik sieht anders aus, daher muss jede individuell therapiert werden.«

Erweiterte Zulassungsstudie für mehr Versorgungsmöglichkeiten

Positiven Therapieeffekten und medizinischen Befürwortern zum Trotz: Die Versorgungswirklichkeit für Schlaganfallpatienten mit spastischen Bewegungsstörungen der oberen Extremitäten weist auf eine gravierende Unterversorgung mit Botulinum Neurotoxin hin. So ergab eine Voruntersuchung der Firma Merz und der PMV-Forschungsgruppe an 1.600 deutschen Schlaganfallpatienten im Jahr 2006, dass von den damals eingeschlossenen 261 Patienten mit Spastik nach Apoplex nur ein einziger aufgrund der spastischen Neuerkrankung mit der Substanz behandelt wurde. Die überzeugenden Daten der neuen Zulassungsstudie für Xeomin® sollen nun dazu beitragen, durch den Nachweis der signifikanten Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparats auch bei der symptomatischen Behandlung der schlaganfallinduzierten Spastik der oberen Extremitäten im Versorgungsalltag den Blick für diese Therapieoption zu öffnen.

Die Studie ist die bislang größte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie, die mit einem Botulinum Neurotoxin in dieser Indikation durchgeführt wurde. Sie schloss insgesamt 148 Patienten ein, die über einen Zeitraum von 20 Wochen entweder das Prüfpräparat (n=73) oder Placebo (n=75) erhielten. Um eine größtmögliche Orientierung am klinischen Alltag und den individuellen Bedürfnissen der Patienten zu gewährleisten, wurde das Botulinum Neurotoxin im Rahmen der Untersuchung an

diversen Muskeln der oberen Extremität getestet. Die Therapie der gefausteten Hand und der spastischen Handgelenksbeugung waren obligatorisch. Bei Einschluss der Patienten in die Studie musste der Schweregrad der Bewegungsstörung – gemessen anhand der Ashworth-Skala (von 0 bis 4) zur Erfassung des erhöhten Muskeltonus – mindestens bei 2 Punkten liegen. Je nach individueller klinischer Notwendigkeit durften auch die Störungsbilder Ellenbogenbeugung, Unterarmpronation und Daumen-in-Hand-Stellung therapiert werden. Ein weiteres Einschlusskriterium war der Grad der funktionellen Einschränkung. Auf der Disability Assessment-Skala (DAS) war in der individuell vom Patienten ausgewählten Hauptzieldomäne ein Schweregrad von mindestens 2 notwendig.

Das Studienprotokoll sah einen Dosierungsbereich von bis zu 400 Units Xeomin® pro Behandlungssitzung vor. Zusätzlich war auch die Behandlung mit oralen Antispastika sowie Physio- und Ergotherapie zulässig, sofern sie mindestens seit zwei Wochen vor Studienbeginn stabil eingestellt war und im Verlauf nicht verändert wurde.

Fazit: Verbesserte Alltagsfunktionalität, erleichterte Pflege, gute Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Studie demonstrieren: Xeomin® bewies im Verlauf der Untersuchung eine signifikante Wirkung auf alle Therapieziele. Als primäres Wirksamkeitskriterium war eine Verbesserung der Handgelenkflexoren um mindestens einen Punkt auf der Ashworth-Skala vier Wochen nach Injektion vorgesehen. Das Prüfpräparat bewirkte für alle behandelten Muskelbeuger eine signifikante Reduktion des pathologisch erhöhten Muskeltonus ($p \leq 0,009$; Abb. 2). Zudem zählte die Einschätzung der funktionellen Fähig-

keiten des Patienten, die anhand der Disability Assessment-Skala beurteilt wurden, zu den Wirksamkeitsparametern. Bewertet wurden die vier Domänen »Hygiene«, »sich Ankleiden«, »Gliedmaßenposition« und »Schmerz« auf einer Skala von 0 (=keine Einschränkung) bis 3 (=schwere Einschränkung), wobei jeder Patient vor Behandlungsbeginn eine therapeutische Hauptzieldomäne bestimmte. Das Resultat: Die funktionellen Defizite der Studienteilnehmer verbesserten sich in der gewählten Hauptzieldomäne unter der komplexproteinfreien BoNT/A-Therapie zu allen Untersuchungszeitpunkten bis zwölf Wochen nach Therapie signifikant gegenüber Placebo ($p=0,005$). Darüber hinaus konnten auch pflegerrelevante Aufgaben in dem mit Xeomin® behandelten Patientenkollektiv signifikant erleichtert werden, wie sowohl anhand der Verbesserung auf der Carer Burden Skala als auch anhand des positiven Arzt-, Patienten- und Pflegeurteils bestätigt wurde ($p < 0,001$).

Auch unter hohen Dosen keine neutralisierenden Antikörper

Eine offene Verlängerungsphase über bis zu insgesamt 69 Wochen mit bis zu fünf zusätzlichen Wiederholungsinjektionen untermauerte die positiven Ergebnisse der doppelblinden Studienphase hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Selbst unter Verwendung hoher Dosen mit bis zu 400 Units der Substanz pro Behandlungssitzung und bis zu insgesamt sechs Injektionen über den gesamten Studienzeitraum bildete keiner der Patienten neutralisierende Antikörper [6]. Dies sei eine besonders bedeutsame Erkenntnis, erklärte Jost, da für eine individualisierte Spastik-Therapie auch einmal flexiblere Dosiseinstellungen erforderlich seien. »Die Dosierungen, die

bislang zugelassen waren, haben für die Behandlung oft nicht ausgereicht. Wir haben jetzt erst die Möglichkeit, ausreichend zu therapieren«, lobte der Mediziner.

Ein Vorteil – die neue Formulierung

Grundlage der guten Verträglichkeit des Präparates ist seine einzigartige Formulierung. Bei der Produktion von Botulinumtoxin entstehen neben dem therapeutisch aktiven Neurotoxin auch verschiedene nicht-toxische Proteine – sogenannte Komplexproteine. Bei herkömmlichen Botulinumtoxin-Präparaten bilden diese einen hochmolekularen Komplex mit dem Neurotoxin. Die Komplexproteine haben zwar keine pharmakologische Aktivität, stehen aber in dem Verdacht, als Adjuvanz zu fungieren und die Antikörperproduktion gegen das therapeutisch aktive Neurotoxin zu stimulieren. Insbesondere in der Langzeittherapie mit Botulinumtoxin kann das fatale Konsequenzen nach sich ziehen: Neutralisieren die Antikörper nämlich die Wirkung des Neurotoxins, kann dies von einer Abschwächung der Wirksamkeit bis hin zu totem Therapievorsagen führen – betroffene Patienten werden damit oft ihrer einzig effektiven Behandlungsoption beraubt.

Mit der Herstellung von Xeomin® gelang es zum ersten Mal, eine hochstabile Botulinum Neurotoxin-Formulierung zu entwickeln, die frei von Komplexproteinen ist. Aufgrund des vergleichsweise niedrigen Fremdproteingehaltes verfügt das Präparat über eine höhere spezifische biologische Aktivität als andere Substanzen, die den Botulinum-Komplex enthalten [7, 8]. Randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudien ergaben eine vergleichbare Wirksamkeit und gute Verträglichkeit nach Anwendung gleicher Dosen Xeomin® und des Botulinumtoxin-Präparats der Firma Allergan (z. B. [9]).

| Julia Schmidt |

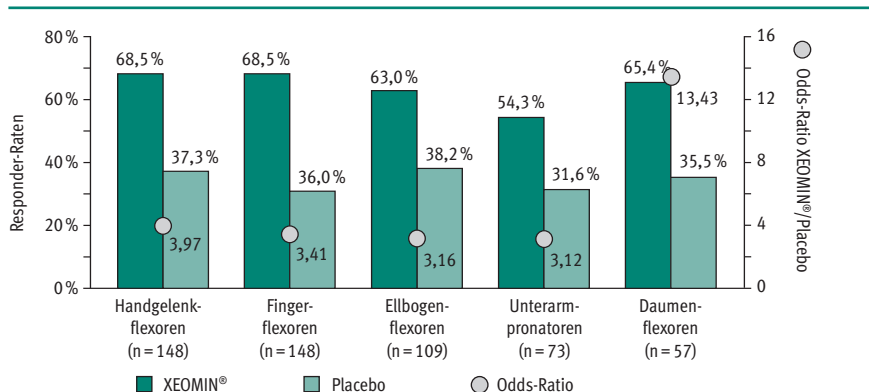


Abb. 2: Responder-Raten und Odds-Ratios im Vergleich: Signifikante Reduktion des Muskeltonus mit Xeomin®

1. Kanovsky P et al. Clin Neuropharmacol 2009; 32 (5): 259-265.
2. Lundström E et al. Eur J Neurol 2008; 15: 533-539.
3. Sommerfeld DK et al. Stroke 2004; 35: 134-139.
4. Watkins CL et al. Clin Rehab 2002; 16: 515-522.
5. Leathley MJ et al. Clin Rehabil 2004; 18 (4): 438-443.
6. Kanovsky P et al. Mov Disord 2009; 24 (Suppl. 1): 452.
7. Bigalke H. In: Jankovic J et al. Botulinum Toxin-Therapeutic Clinical Practice & Science. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009, 389-397.
8. Frevert J. Toxicon 2009; 54 (5): 697-701.
9. Benecke R et al. Mov Disord 2009; 24 (Suppl. 1): 84.

Quelle: Fachpressekonferenz »Neu zugelassen: Mit Xeomin® mehr Optionen in der Spastik-Therapie«, 9. Februar 2010, Neurologische Rehabilitationsklinik der Kliniken Beelitz GmbH

Nächtliche Beschwerden bei Morbus Parkinson

Warum die Therapie mit Stalevo® sinnvoll sein kann

Schlafstörungen sind bei Patienten mit Morbus Parkinson sehr häufig und können die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich beeinträchtigen. Sie haben verschiedene Ursachen und können mehr oder weniger spezifisch sein. Im Fall einer nächtlichen Wiederkehr motorischer und/oder nicht-motorischer Symptome aufgrund einer unzureichenden Dopaminversorgung ist durch die Gabe des optimierten Levodopa (Levodopa, Carbidopa und COMT-Hemmer Entacapon in einer Tablette; Stalevo®) vielfach eine Besserung der nächtlichen und morgendlichen Beschwerden zu erwarten.

Schlafstörungen bzw. nächtliche Parkinson-Symptome, die den Schlaf stören, treten bei bis zu 98% der Patienten zumindest zeitweise auf [1]. Neben motorischen Symptomen (z.B. nächtliche Akinese, Muskelkrämpfe in Armen und Beinen) stören verschiedenste nicht-motorische Probleme (z. B. Schmerzen, depressive Stimmungslage) den nächtlichen Schlaf. Ein nicht erholtetes Erwachen,

Mangel zugrunde [3]. Dieser ist insbesondere in der zweiten Nachthälfte klinisch relevant. Gerade wenn nächtliche Off-Phasen im Vordergrund stehen, sollten ausreichend hoch dosiert möglichst langwirkende dopaminerge Medikamente eingesetzt werden [1]. Levodopa in retardierter Zubereitung oder langwirkende Dopaminagonisten kurz vor dem Einschlafen sind jedoch aus Verträglichkeitsgründen

kinetik-Studie konnte vorteilhafte Effekte auf den Levodopa-Plasmaspiegel in der Nacht für die abendliche Verabreichung von Stalevo® 200 bei gesunden Probanden aufzeigen [4]. Im Vergleich zu retardiertem Levodopa/Carbidopa 200/50 mg war die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis zur letzten Probe mit quantitativ bestimmbarer Levodopa-Konzentration im Plasma unter einmal abendlichem Stalevo® 200 signifikant um 30% erhöht ($p < 0,01$). Zudem wurden signifikant höhere maximale Levodopa-Konzentrationen gemessen und höhere Konzentrationen 6 Stunden nach Verabreichung der Medikation. Auch die Halbwertszeit von Stalevo® 200 erwies sich als signifikant länger (Abb.).

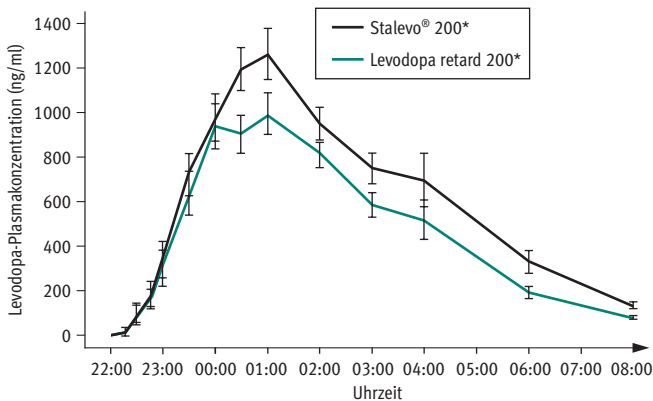


Abb.: Plasmaspiegelverlauf von Levodopa in der Nacht; *gegeben als abendliche Einzeldosis; n=21. (Quelle: Sauramo et al. ANA, Salt Lake City 2008)

ausgeprägte Tagesschläfrigkeit bis hin zu plötzlichem Einschlafen am Tage sind die Folge [2]. Die Pathophysiologie der nächtlichen Beschwerden und Schlafstörungen bei Morbus Parkinson ist vielschichtig. Häufig liegt den Schlafstörungen nach Einschätzung von Experten ein Dopamin-

oder aufgrund einer unzuverlässigen Wirkung nicht bei allen Patienten geeignet.

Nächtlichen Dopamin-Mangel vermeiden

Als weitere medikamentöse Option wird daher von Experten zum Einsatz des optimierten Levodopa geraten [1]. Eine 2008 veröffentlichte Pharma-

besserte sich bei einem Patienten die nächtliche Hypokinese als seine Hauptbeschwerde. Während der Patient unter Therapie mit retardiertem Levodopa angab, sehr häufig, d.h. an 6–7 Tagen in der Woche, unter der verschlechterten Beweglichkeit zu leiden, kam es unter Therapie mit Stalevo® 200 nur noch selten, d.h. an einem Tag der Woche, zu diesem Problem.

Fazit für die Praxis

Liegen bei einem Parkinson-Patienten belastende Schlafstörungen vor, kann die Anpassung der dopaminergen Therapie in vielen Fällen hilfreich sein. Die heute verfügbaren pharmakokinetischen Daten und ersten klinischen Erfahrungen sprechen dafür, dass das optimierte Levodopa (Stalevo® 200) den Nachtschlaf gegenüber der Gabe von retardiertem Levodopa zur Nacht positiv beeinflussen kann. In Fallberichten profitierten die Patienten von der Umstellung mit relevanten Besserungen der Beschwerden. Obwohl kontrollierte Studien oder direkte Vergleichsstudien zu diesem Behandlungsansatz noch fehlen, dürften die beobachteten Therapieeffekte einen Behandlungsversuch rechtfertigen – zumal in Fällen, in denen vorherige Therapiestrategien die nächtliche oder morgendliche Symptomatik der Patienten nicht ausreichend gebessert haben.

Pharmakokinetische Daten durch klinische Beobachtung bestätigt

Um zu prüfen, inwieweit sich diese pharmakokinetischen Daten auf die Besserung der klinischen Symptomatik von Parkinson-Patienten übertragen lassen, wurden standardisierte Erfahrungsberichte zur Therapieumstellung von retardiertem Levodopa auf Stalevo® 200 gesammelt [5]. Die Umstellung auf Stalevo® 200 zur Nacht führte oftmals zu einer umfassenden Besserung der nächtlichen Symptome. Besonders eindrücklich

Literatur:

1. Dhawan V et al. Age and Ageing 2006; 35: 220–228
2. Happe S et al. Nervenheilkunde 2004; 23: 534–538
3. Ebersbach G. MedReport zum 82. DGN-Kongress. Wiley-Blackwell 2009; 29: 10
4. Sauramo A et al. Poster T-71, 133. ANA-Kongress, Salt Lake City 2008
5. Buhmann C et al. Thieme Praxis Report 2010; 2: 1-20

Quelle: Orion Pharma