

Das bisherige Stufenschema der Therapie der Multiplen Sklerose (MS) entspricht nicht der zunehmenden Fülle von Therapiemöglichkeiten und wird der Variabilität der individuellen Krankheitsverläufe nicht gerecht, so *Prof. B. Kieseier*, Düsseldorf. Neue Therapiekonzepte könnten in Zukunft eine stärker individualisierte Therapie ermöglichen. Neben bisherigen Wirkmechanismen wie der Immunmodulation, der immunselektiven Blockade und der generellen Immunsuppression böten Teriflunomid mit einer selektiven Immunsuppression und Alemtuzumab mit einer immunselektiven Depletion ganz neue Möglichkeiten, so Kieseier. Wichtig sei, im Einzelfall die Balance zwischen Wirksamkeit und Sicherheit zu wahren.

Mit Alemtuzumab das Immunsystem »reprogrammieren«

Der monoklonale IgG-Antikörper Alemtuzumab bindet an das Glykoprotein CD52 auf der Oberfläche von Lymphozyten und führt durch Komplexfixierung und eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität zu deren Lyse. Die Anwendung bei MS beruht auf der Überlegung, dass eine selektive Beseitigung von reifen Lymphozyten auch potenziell autoreaktive Zellen aus der Zirkulation entfernt. Man will so eine lang anhaltende Verarmung an CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen und damit eine starke Hemmung der entzündlichen Aktivität im ZNS erreichen – das Immunsystem sozusagen »reprogrammieren«, wie *Prof. H. Wiendl*, Münster, erläuterte.

In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass eine in zwei Therapiephasen im Abstand von zwölf Monaten verabreichte Behandlung zu einer rasch und lang anhaltenden Wirkung führen kann. Das zeigten zuletzt die Daten der Extension der Phase-III-Studien CARE MS I und II, die randomisiert und über zwei Jahre verblindet die Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu einer wirksamen Kontrolle (IFN beta 1a 44 µg, 3 x wöchentlich s.c., Rebif®) bei Patienten mit einer aktiven MS untersucht hatten. Über

Multiple Sklerose

Die MS-Therapie wird differenzierter

Neue Wirkmechanismen wie die selektive Lymphozytendepletion mit Alemtuzumab und die selektive Immunsuppression mit Teriflunomid könnten zukünftig helfen, die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) besser auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Zulassungsanträge für die beiden von Genzyme entwickelten Wirkstoffe liegen derzeit der europäischen Arzneimittelbehörde EMA vor und wurden vom Humanarzneimittelausschuss bereits positiv beurteilt.

einen Zeitraum von drei Jahren waren noch mehr als die Hälfte der mit Alemtuzumab behandelten Patienten schubfrei, die Werte auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) bei über 70% der Patienten besser oder ebenso gut wie bei Studienbeginn. Vier von fünf Patienten benötigten auch im Verlängerungsjahr keine weitere Therapie [1]. Langzeitdaten der Phase-II-Studie CAMSS 223 – bisher über fünf Jahre vorgestellt – zeigen, dass der Effekt auf Schubraten und EDSS anhält, auch wenn keine neue Infusion mehr erfolgt [2].

Als häufigste unerwünschte Wirkungen der Alemtuzumab-Behandlung traten in den klinischen Studien leichtgradige Infektionen und sekundäre Autoimmunerkrankungen auf (thrombozytopenische Purpura, Schilddrüsenüber- bzw. -unterfunktion). Aufgrund der hohen Wirksamkeit in den Zulassungsstudien scheint Alemtuzumab besonders für therapienaive hochaktive oder für vorbehandelte aktive Patienten geeignet zu sein.

Mit Teriflunomid autoimmune Zellen selektiv unterdrücken

Der vermutete Wirkmechanismus von Teriflunomid liegt laut Wiendl zwischen der Immunmodulation und Immunsuppression: Die selektive Immunsuppression durch Teriflunomid beruht auf der Hemmung der Pyrimidinsynthese rasch proliferierender Zellen wie der autoreaktiven Lymphozyten. Einerseits werde so die Entzündung und Behinderungsprogression bei MS günstig beeinflusst, andererseits das Immunsystem aber nicht deutlich kompromittiert. Deshalb sei die Immunreaktion unter Teriflunomid weitgehend

normal und es werde keine signifikante Infektneigung beobachtet.

Teriflunomid wird in einem der größten Entwicklungsprogramme der MS-Therapie mit mehr als 5.000 teilnehmenden Patienten geprüft, wie *Prof. R. Linker*, Erlangen, berichtete. In der randomisiert-doppelblinden Studie TEMSO (Teriflunomide multiple sclerosis oral) senkte Teriflunomid die jährliche Schubrate in beiden untersuchten Dosierungen (7 mg und 14 mg/die) signifikant um 31% gegenüber Placebo ($p < 0,001$) [3]. Auch das Risiko einer Behinderungsprogression wurde in der 14-mg-Dosierung signifikant um 30% gesenkt ($p = 0,02$). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und die Abbruchraten waren bei Behandlung mit Teriflunomid ähnlich denen in der Placebogruppe.

Bereits im März 2013 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine positive Stellungnahme zur Zulassung von Teriflunomid zur einmal täglich oralen Einnahme für die Behandlung Erwachsener mit schubförmig-remittierender MS abgegeben, inzwischen wurde auch Alemtuzumab zur Zulassung empfohlen. Die endgültige Entscheidung über die Erteilung der Marktzulassung wird in den nächsten Monaten erfolgen, so dass mit einer Markteinführung der beiden neuen MS-Therapeutika in Europa in absehbarer Zeit zu rechnen ist.

| B. Bülow |

1. Fox EJ et al. AAN 2013, Session S41.
2. Coles A. Multiple Sclerosis 2010; 16: S134.
3. O'Connor P et al. N Engl J Med. 2011;365: 1293-1303.

Quelle: Fortbildungsveranstaltung »MS Science. MS Shift« am 26. und 27.04.2013 in Frankfurt. Veranstalter: Genzyme/Sanofi

Perampanel im Praxistest

Erste klinische Daten zeigen therapeutischen Nutzen bei refraktärer fokaler Epilepsie

Das seit Juli 2012 in der EU zugelassene neue Antiepileptikum Perampanel (Fycompa®) hat in zwei aktuellen Untersuchungen zu frühen klinischen Erfahrungen mit der Substanz seinen ersten Praxistest erfolgreich bestanden.

In den beiden Erhebungen wurden Daten ausgewertet, die in zwei großen deutschen Epilepsiezentren auf deren Initiative und unabhängig erfasst wurden. Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen die Wirkung auf die Anfallshäufigkeit sowie potenzielle Nebenwirkungen des selektiven, nicht kompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten in der klinischen Praxis. Die Ergebnisse beschreiben die ersten praktischen Erfahrungen mit Perampanel als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie.

Bis zu 50 % weniger Anfälle bei jedem zweiten Patienten

An der größeren der beiden Untersuchungen unter Leitung von Prof. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork, nah-

men 100 Patienten mit fokaler Epilepsie oder Lennox-Gastaut-Syndrom teil [1]. Rund die Hälfte dieser Probanden wurde über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten beobachtet. Dabei kam es bei jedem zweiten Patienten zu einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte, 16 % der Studienteilnehmer wurden anfallsfrei. Über unerwünschte Ereignisse berichteten 62 % der Patienten: Mehrheitlich handelte es sich dabei um Schwindel und Somnolenz. Nach Ablauf der sechsmonatigen Beobachtungsphase setzten mehr als 70 % der Probanden die Behandlung mit der Substanz fort.

Die zweite Erhebung am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg konzentrierte sich auf die Ergebnisse von 19 Patienten mit fokalen Anfällen, die durchschnittlich seit 24 Jahren erkrankt waren und im Mittel mit neun Antiepileptika vorbehandelt wurden [2]. Unter Perampanel kam es bei vier Probanden zu einer mehr als 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit, weitere fünf Patienten berichteten über eine positive Wirkung auf ihre Anfallsfrequenz, obgleich deren Verringerung unter 50 % lag. Nebenwirkungen

traten selten auf, zwölf Probanden berichtete über keinerlei Probleme.

Gute Option für Problemfälle

Die Ergebnisse dieser frühen Studien wertete Steinhoff als vielversprechendes Indiz für den klinischen Nutzen des neuen Präparates bei Patienten mit fokaler Epilepsie. Besonders für Patienten, die bereits mehrere Antiepileptika ausprobiert haben oder mehrere Präparate gleichzeitig einnehmen und weiterhin unter Anfällen leiden, könne Perampanel eine interessante Alternative darstellen. | DF |

1. Geithner J et al. Poster Po6, 8. Dreiländertagung der D-A-CH-Liga gegen Epilepsie, Interlaken, Schweiz 2013.
2. Steinhoff BJ et al. Poster Po8, 8. Dreiländertagung der D-A-CH-Liga gegen Epilepsie, Interlaken, Schweiz 2013.

Quelle: Presse-Roundtable »Innovative Antiepileptika: Wie beeinflussen gesundheitspolitische Entscheidungen die optimale Versorgung der Patienten?« am 9. Mai 2013 in Interlaken. Veranstalter: Eisai GmbH

I Eisai gibt inzwischen bekannt, dass das Unternehmen Perampanel in Deutschland vorübergehend außer Vertrieb setzen wird. Eisai kann die im Rahmen des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) getroffene Beurteilung, dass für dieses hoch innovative Medikament und ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse gegenüber einer nicht sinnvollen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen belegt sei, nicht akzeptieren. Die Firma wird Fycompa® zum frühestmöglichen Zeitpunkt für eine Neubewertung einreichen. Das Medikament wird bis zum Ende des Jahres im Handel erhältlich sein. Danach wird ein Programm eingerichtet, das den Zugang ermöglicht. Details hierzu werden in Kürze bekanntgegeben.

Über den Wirkstoff

Perampanel ist das einzige in Europa zugelassene Antikonvulsivum, das selektiv auf AMPA-Rezeptoren abzielt, welche eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Ausbreitung von epileptischen Anfällen spielen sollen. Das Wirkprinzip dieses ersten Vertreters einer neuen Therapiekategorie beruht auf der Blockade der Wirkung von Glutamat, welches Anfälle auslösen und aufrechterhalten kann. Perampanel ist als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.

Spastik bei MS

Almirall erwägt Rücknahme von Sativex®

Eigens für Patienten mit MS-bedingter Spastik wurde das Oromukosalspray Sativex® entwickelt. Es greift modulierend in das humane Cannabinoidsystem ein. Zugelassen ist es bisher zur Add-On-Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer MS-bedingter Spastik. In klinischen Studien konnte ein signifikanter Nutzen von Sativex® gezeigt werden, auch wenn diese Patienten schon intensiv vorbehandelt waren.

Da sich die Almirall Hermal GmbH und der GKV-Spitzenverband bei dem Oromukosalspray Sativex® nicht auf einen Erstattungsbetrag einigen konnten, hat die Schiedsstelle erstmals einen Preis für ein Arzneimittel mit Zusatznutzen festgelegt. Für Almirall spiegelt der neue Erstattungsbetrag – der einen Rabatt von über 60 Prozent vorsieht – weder den Innovationscharakter von Sativex® noch den therapeutischen

Gewinn für schwer erkrankte Patienten wider. Das Medikament ist zugelassen für die Symptomverbesserung der mittelschweren bis schweren Spastik bei MS – eine hochgradig einschränkende Erkrankung. Zurzeit prüft das Unternehmen sämtliche Optionen für das Medikament in Deutschland. Was die Entscheidung der Schiedsstelle für die Versorgung der MS-Patienten mit Spastik in Deutschland bedeutet, ist ungewiss (s. a. Interview rechte Seite).

Quelle: Almirall Hermal GmbH

Interview

»Ein herber Verlust für MS-Patienten mit Spastik!«

Der ärztliche Direktor der Sauerlandklinik Hachen, Dr. med. Markus Heibel, MBA, behandelt in seiner neurologischen Akut- und Spezialklinik für Multiple Sklerose täglich Patienten mit MS-induzierter Spastik. Im Interview nimmt er zur möglichen Marktrücknahme von Sativex® Stellung.



Wie viele Menschen mit MS leiden in Deutschland unter Spastik?

Heibel: Man geht davon aus, dass etwa 80 Prozent aller Menschen mit MS im Laufe ihrer Erkrankung eine MS-induzierte Spastik entwickeln. Zu den typischen Symptomen gehören Muskelsteifigkeit, eingeschränkte Mobilität und unwillkürliche Bewegungen, vor allem in den Extremitäten. Häufig kommen Blasenentleerungsstörungen, Spasmen und Schmerzen und in der Folge Schlafstörungen mit Erschöpfung dazu. Durch diese häufigen Symptome werden die Betroffenen in ihren täglichen Aktivitäten stark beeinträchtigt, sie sind ein häufiger Grund für Pflegebedürftigkeit und Behinderungen. Nicht umsonst werden in der aktuellen deutschen MS-Leitlinie Spastiken als »funktionell besonders einschränkende Symptome« klassifiziert.

Was bedeutete die Zulassung von Sativex® vor knapp zwei Jahren für MS-Patienten? Wie beurteilen Sie den Nutzen der Add-on-Therapie für Ihre Patienten?

Heibel: Die klinischen Daten von Sativex® führten zu Recht zur Aufnahme in die DGN/ KKNMS-Leitlinien als »neue symptomatische Therapie für therapieresistente Spastik«. Sativex® ist die erste neuartige Therapieoption seit Jahren – Betroffene profitieren nachweislich. In Studien zeigte sich bei etwa 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome. Das passt zu unseren Erfahrungen im Klinikalltag: Etwa die Hälfte unserer Patienten zeigt eine Verbesserung ihrer Symptome, meist bereits nach wenigen Wochen. Ein solch schneller Therapieerfolg mit Sativex® ist für die Patienten sehr wichtig, da sie zuvor mit anderen gängigen Antispastika nur unzureichend behandelt wurden.

Ein kleiner Teil meiner Patienten profitierte von der deutlichen Verbesserung der Handfunktion. Häufig konnten diese Patienten zuvor ihre Hand und Finger aufgrund der Spastik nicht mehr richtig einsetzen. Das hat sich unter einer Therapie mit Sa-

tivex® so verbessert, dass sie wenigstens ein bisschen schreiben können, z. B. ihren Namen – und damit wieder geschäftsfähig werden. Andere Patienten sind, dank verbessertem Nachtschlaf (weniger einschließende Spastik, weniger schmerzhaft Krämpfe in der Nacht), aktiver und nehmen wieder mehr am gesellschaftlichen Leben teil, anstatt sich sozial zu isolieren.

Bei wie vielen Patienten haben Sie Sativex® schon eingesetzt?

Heibel: Alleine wir haben bisher ca. 240 MS-Patienten, die von Spastik betroffen sind, behandelt. Bei ungefähr der Hälfte davon hat sich der Erfolg der Behandlung schon hier in der Klinik oder Ambulanz gezeigt: Die antispastische Wirkung durch die Synergie von THC und CBD manifestierte sich innerhalb der Einstellungsphase von 4 Wochen. So konnte die Menge der bei dem Betroffenen eingesetzten Antispastika reduziert werden, womit auch deren Nebenwirkungen geringer wurden. Auch die Anzahl intrathekalen Kortison-Gaben gegen die Spastik konnten vermindert werden, was die Lebensqualität der Betroffenen insgesamt doch wesentlich verbesserte. Die Therapie mit Sativex® ist für die Patienten gut verträglich – und es macht für den Betroffenen einen entscheidenden Unterschied, wenn sich z. B. ihre Muskelsteifigkeit bessert, sie plötzlich wieder ihre Hände gebrauchen und Dinge des Alltags besser allein bewältigen können.

Almirall begründet seine Überlegungen, Sativex® ggf. vom deutschen Markt zu nehmen, mit mangelnder Kostendeckung. Ist dieses Argument für Sie nachvollziehbar?

Heibel: Ich verstehe dieses Argument voll und ganz. Zum einen entstehen umfangreiche Kosten durch Forschung & Entwicklung sowie für Studien und die Vermarktung der Medikamente. Diese Kosten müssen gedeckt werden und, was meinem Eindruck nach immer verschwiegen wird, es muss auch Geld damit verdient werden, um

neue Medikamente zu entwickeln. Falls Sativex® aus dem Markt genommen werden sollte, wäre das in vielerlei Hinsicht fatal! Zum einen für die Patienten, die nachweislich davon profitieren. Zum anderen haben wir mit Sativex® ein Medikament mit einem klaren Überprüfungs- und Überwachungsgebot, damit nur der Patient das Präparat erhält, der davon profitiert.

Wo sehen Sie das Potential von Sativex®? Was würde es für Patienten mit MS-induzierter Spastik bedeuten, wenn das Unternehmen, aus den genannten Gründen, keine andere Lösung sieht, als Sativex® von Markt zu nehmen?

Heibel: Für etwa die Hälfte der von MS-induzierter Spastik betroffenen Menschen würde eine in Studien und der täglichen Praxis nachgewiesene Linderung verschaffende Therapieoption verloren gehen. Eine Marktrücknahme von Sativex® wäre ein herber Verlust, denn das Medikament kann die Auswirkungen MS-induzierter Spastik bei Menschen verringern, die oftmals schon die Hoffnung aufgegeben hatten.

Sativex® kann, wenn es richtig eingesetzt wird, auch in sozialökonomischer Hinsicht Vorteile in der Gesundheitsversorgung in Deutschland erbringen: Durch eine Verbesserung der Spastik können die Anzahl von Krankenhausaufenthalten und invasiven Eingriffen reduziert und damit Kosten eingespart werden. Allein durch die Einsparung von zwei klinischen Aufenthalten für intrathekale Kortison-Gaben, die ambulant z. T. nicht durchführbar sind, können dem Gesundheitssystem ca. 5.000 Euro eingespart werden.

Mir ist die Entscheidung des Schiedsverfahrens zum Erstattungsbetrag von Sativex® unverständlich. Der derzeitige Umgang mit dem AMNOG sowie die Gestaltung der Preisfindung könnte die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln in Deutschland gefährden. Der Leidtragende ist das schwächste Glied in der Kette – der Patient.

OnabotulinumtoxinA in der Neurologie

Vielseitig, effektiv und sicher

Mit OnabotulinumtoxinA (Botox®) eröffneten sich vor über 20 Jahren neue Wege in der Behandlung neurologischer Erkrankungen. Anfangs nur bei Blepharo-, Hemifazialspasmen und Dystonien zugelassen, hat sich die Palette der Indikationen über die Jahre erheblich erweitert. Mehr als 15.000 Patienten haben weltweit an randomisierten, placebokontrollierten Studien teilgenommen und Millionen Patienten bereits von der Wirksamkeit und Sicherheit sowie der umfangreichen Erfahrung mit dem Wirkstoff profitiert. Auf einem von Prof. Florian Heinen, München, und Prof. Frank Erbguth, Nürnberg, geleiteten Symposium anlässlich des 4. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses in München informierten Experten über den aktuellen Wissensstand.

OnabotulinumtoxinA (Botox®) ist vielseitig einsetzbar. Zu den in Deutschland zugelassenen Indikationen* gehören die zervikale Dystonie, die fokale Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten sowie der hemifaziale Spasmus. Für die Indikationen Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität, fokaler Spastizität bei juveniler Zerebralparese, primärer Hyperhidrose und Chronischer Migräne, ist außer Botox® kein anderes Botulinumtoxinpräparat zugelassen, berichtete Prof. Markus Nau-

mann, Augsburg. Dies gilt auch für die vor kurzem erteilte Zulassung bei der idiopathisch überaktiven Blase.

»A marvellous molecule!«

Prof. J. Oliver Dolly, Dublin, bewertet OnabotulinumtoxinA als »marvellous molecule«, dessen Potential noch lange nicht erschöpft sei. Durch ein immer detaillierter werdendes Verständnis des Wirkmechanismus werden, laut Dolly, in naher Zukunft noch viele weitere Möglichkeiten zum medizinischen Einsatz aufgedeckt werden.

Anhaltend gute und sichere Wirkung bei zervikaler Dystonie

Zervikale Dystonie ist die häufigste Dystonie im Erwachsenenalter. Prof. Bernhard Haslinger, München, bezeichnete Botulinumtoxin Typ A (wie OnabotulinumtoxinA) hierfür als Therapie der Wahl. Wirksamkeit und Sicherheit von Botox® sind im Langzeitverlauf belegt. In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration besserten sich objektive (Schweregrad) wie subjektive Parameter (Lebensqualität und Patientenzufriedenheit) signifikant [1]. Vor allem aber nahmen die Schmerzen erheblich ab, die als häufigstes Symptom bei bis zu 75 % der Patienten mit zervikaler Dystonie auftreten und als am stärksten beeinträchtigendes Symptom wahrgenommen

werden. Dass dies auch langfristig gilt, belegt eine Langzeitstudie, in der sich bei zwei Dritteln von 78 Patienten (Median 5,5 Jahre) ein hervorragender bis guter Behandlungseffekt zeigte.

OnabotulinumtoxinA bei bestimmten Spastizitäten nach Schlaganfall

Eine behindernde und therapiebedürftige Spastik entwickeln nach einem Schlaganfall zwischen zwei und 13% der Patienten, erklärte Dr. Axel Schramm, Erlangen. Für den Patienten heißt das mehr Pflege, Schmerzen, Abnahme funktioneller Scores und Verlust an Lebensqualität. Für das Gesundheitssystem bedeutet es erhebliche Mehrkosten. Im neuesten EBM-Review [2] wird insbesondere Botox® mit Level A zur Behandlung der fokalen Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten empfohlen. Die klinische Wirkung, gemessen mit MAS (Modified Ashworth Scale) und GAS (Goal-Attainment Scale), ist in der Zulassungsstudie belegt [3]. Nebenwirkungen differieren in der Studie nicht signifikant von Placebo. Bei wiederholter längerfristiger Anwendung kann die Wirkung noch besser und stabiler werden [4].

Funktionsverbesserungen unter OnabotulinumtoxinA, gezeigt etwa in einer Metaanalyse von Foley [5], spiegeln sich auch in der Praxis wider [6]. Neuere Daten der German Spasticity Education Group (GSEG) über fünf Behandlungen bei De-novo-Patienten unterstreichen erneut, dass sich funktionelle Parameter und Schmerzen über die Zeit weiter verbessern. »Eine behindernde Spastik kann die Lebensqualität von Schlaganfallpatienten erheblich beeinträchtigen. Daher sollte sie nicht ohne Behandlung bleiben und die Patienten gegebenenfalls zur Therapie entsprechend überwiesen werden,« so Schramm.

*OnabotulinumtoxinA (Botox®) ist indiziert zur Behandlung von:

- Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien;
- zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus);
- fokaler Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind;
- fokaler Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten;
- starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann;
- Idiopathisch überaktiver Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben;
- Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose;
- Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer Chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Botox® Injektionstrainings

Pharm Allergan bietet Injektionstrainings zu allen Botox®-Indikationen an. Kontakt und Anmeldung erfolgen über den Außendienst oder per E-Mail an Frau Christin Klumpp: Klumpp_Christin@Allergan.com.



Tierversuchsfreie Marktfreigabe von Botox®

Ein von Allergan neu entwickelter und seit 2011 zugelassener zellbasierter In-vitro-Test macht tierbasierte Maus-LD₅₀-Testverfahren zur Prüfung von Stabilität und Wirkstärke von Botox® für die Marktfreigabe des Produkts hinfällig.

Kann Botulinumtoxin die Spastik dauerhaft modulieren?

Noch werden verschiedene Fragen zur Behandlung in der Fachwelt diskutiert wie eine apparative Unterstützung bei der Durchführung der Injektionen – beispielsweise durch Sonographie oder Elektromyographie – oder wann der beste Zeitpunkt für den Beginn der Therapie ist. So gibt es Hinweise, dass eine frühe Behandlung mit Botulinumtoxin sekundäre Veränderungen durch Spastizität abwenden, sich die Behandlung abkürzen sowie nach Absetzen eine anhaltende Besserung erzielen lassen könnte.

OnabotulinumtoxinA: Reduktion der Schmerztag bei Chronischer Migräne

Seit September 2011 ist OnabotulinumtoxinA als bisher einziges Botulinumtoxin zur Linderung der Symptome bei Chronischer Migräne (CM) zugelassen.* Die Zulassung bei CM basiert auf PREEMPT [7], einem Studienprogramm mit einer kontrollierten und einer offenen Phase über insgesamt 56 Wochen mit knapp 1.400 Patienten. Die Therapie erwies sich als sicher, gut verträglich und effektiv. »Leider bleibt die Chronische Migräne noch viel zu oft unerkannt und ohne adäquate Behandlung«, erklärte Prof. Wolfgang Jost, Wiesbaden. »Dabei zählt für Betroffene mit dieser Erkrankung, also mindestens 15 Kopfschmerztagen im Monat, jeder einzelne kopfschmerzfremde Tag. Die Therapie mit Botox® ermöglicht eine deutliche Abnahme der Kopfschmerz- und Migränetage.«

Martin Bischoff

Symposium »Mythos, Mythen, Fakten: Was macht Botox® so einzigartig?« anlässlich des 4. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses, München, 1. März 2013. Veranstalter: Pharm Allergan

Interview

»Mit der nötigen Erfahrung eine sichere Therapie!«



Prof. Dr. Markus Naumann, Chefarzt der Neurologischen Klinik und klinischen Neuropsychologie des Klinikums Augsburg, äußerte sich im Gespräch zu seiner Einschätzung der Behandlung mit Botulinumtoxin.

? Auf dem deutschen Markt befinden sich verschiedene Botulinumtoxin-Produkte. Entsprechen sich diese Substanzen oder was unterscheidet sie?

Naumann: Die vier Botulinumtoxine (3 x Typ A und 1 x Typ B) können nicht untereinander ausgetauscht werden. Zwar ist der Wirkmechanismus prinzipiell gleich, doch unterscheiden sie sich in der Menge des aktiven Proteins und der jeweiligen Dosierung. Auch die Studien- und Datenlage sind durchaus nicht gleich. Nicht zuletzt weichen die jeweiligen Einsatzbereiche deutlich voneinander ab.

? Botox® ist das am längsten zugelassene und am besten untersuchte Botulinumtoxin. Wie steht es bei langfristiger Anwendung um Sicherheit und Verträglichkeit?

Naumann: Da dieses Medikament über 20 Jahre auf dem Markt ist, liegt hier mit das umfangreichste Datenmaterial zu Sicherheit und Verträglichkeit vor. Dabei hat sich immer wieder bestätigt, dass Botox® in den zugelassenen Indikationen wirksam und sicher ist. Schwere, gefährliche Nebenwirkungen sind bei sachgerechter Anwendung nicht zu erwarten. Wegen der guten Datenlage und langjährigen Erfahrung kann man die Therapie den Patienten meiner Meinung nach mit gutem Gewissen empfehlen.

? Gibt es Nebenwirkungen, auf die der Arzt seinen Patienten vor der Anwendung besonders hinweisen sollte?

Naumann: Es kann bei der Injektion des Muskels passieren, dass diese als schmerzhaft empfunden wird oder die Relaxation möglicherweise zu stark ist. Das sind örtlich vorhersehbare und dosisabhängige Nebenwirkungen, die aber in der Regel den Patienten nicht beeinträchtigen. Hinweisen sollte man Patienten auf eventuelle lokale Blutungen oder Infektionen, aber das sind meiner Erfahrung nach keine schlimmen Probleme.

? Bleibt die Wirkung über mehrere Injektionszyklen gleich und wie lange kann eine Behandlung mit Botox® erfolgen?

Naumann: Wir haben mittlerweile Daten von Behandlungen über 15 Jahre hinweg mit dauerhaft guter und gleichbleibender Wirksamkeit sowie Verträglichkeit. Es sind aber auch Fälle beschrieben, bei denen Patienten bei wiederholten Injektionen ein schlechteres Therapieergebnis erzielen. Ob dies beispielsweise an einer Progression der Erkrankung mit notwendiger Dosissteigerung oder an einer anderen Injektionstechnik liegt, muss individuell erkundet werden.

? Es heißt, Botulinumtoxin sei in der Hand des geübten Anwenders ein unproblematisches Medikament. Wie sind ihre persönlichen Erfahrungen?

Naumann: Diese Ansicht kann ich nur bestätigen. Da es sich um ein Toxin handelt, muss jeder Anwender über die Dosierung Bescheid wissen, Einsatzmöglichkeiten und Anatomie genau kennen und die nötige Erfahrung für eine individuell abgestimmte Therapie besitzen. Wenn dies alles gegeben ist, handelt es sich um eine extrem sichere Therapie. Für viele Patienten ist es die einzige Behandlungsmöglichkeit, verbunden mit erheblicher Steigerung der Lebensqualität und Linderung der Schmerzen. Die Zufriedenheit zeigt sich bei meinen Patienten auch daran, dass, wer einmal mit dieser Behandlung begonnen hat, diese fast immer fortführen möchte.

? Wie lange braucht es, um Botulinumtoxin effektiv und sicher einsetzen zu können?

Naumann: Es gibt vom Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ein Zertifikat, für das eine bestimmte Anzahl von Behandlungen nachgewiesen werden muss. Wenn man dieses Zertifikat erworben hat, kann man sich als geübten Anwender betrachten.

Das Interview führte Martin Bischoff

Literatur

- Costa J et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003633. DOI: 10.1002/14651858.CD003633.pub2.
- Esquenazi A. et al. Toxicon 2012; epub.
- Brashear A. NEJM 2002; 347: 395-400.
- Elovic EP et al. Arch Phys Med Rehabil 2006; 89 (5): 799-806.
- Foley et al. Arch Phys Med Rehabil 2013; epub.
- German Spasticity Education Group, GSEG.
- Dodick DW et al. Headache 2010 ; 50 (9): 1406-1418.

Deutliche Reduktion von Multimodalem Neglect und Anosognosie

Repetitive Optokinetische Stimulation (OKS) mit EYEMOVE

Neueste randomisiert-kontrollierte Therapiestudien zeigen, dass die Optokinetische Stimulationstherapie Patienten mit auditivem und visuellem Neglect zu einem besseren Rehabilitationsergebnis verhilft als das in den Leitlinien der DGN bislang vorrangig empfohlene Visuelle Explorationstraining (VET). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die OKS im Vergleich zur Standardbehandlung größere Fortschritte in Disability-Maßen des Neglects sowie eine signifikante Verbesserung der Krankheitseinsicht erzielt. OKS-Therapie ist somit deutlich wirksamer als die bisherige Standardbehandlung und somit ein unverzichtbarer Therapiebaustein der multimodalen Neglecttherapie.

Patienten nach Schlaganfall zeigen häufig einen multimodalen Neglect der kontralateralen Raum- und Körperhälfte, der meist mehrere Sinnesmodalitäten betrifft (visueller, akustischer oder taktiler Neglect), funktionale Leistungen im Alltag stark einschränkt und ein ungünstiges Rehabilitations-Outcome verursacht. Die mangelnde Störungseinsicht (Unawareness) der Betroffenen verschlechtert die Prognose ebenso und erschwert die praktische Therapie. Bislang gibt es keinerlei wirkungsvolle Behandlung des akustischen Neglects und der Unawareness [1]. Das gemäß den aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlene Visuelle Explorationstraining (VET) ist sehr zeitaufwändig und hat keinen Effekt auf den akustischen bzw. taktilen Neglect oder die Krankheitseinsicht [1]. Wirksameres Behandlungsverfahren sind daher dringend erforderlich, da sie das Outcome der Patienten verbessern und langfristig die Behandlungsdauer und -kosten reduzieren könnten. Ein solches wirksameres Verfahren zur Neglecttherapie ist die Optokine-

tische Stimulationstherapie (OKS), die jüngst in zwei randomisiert-kontrollierten Therapiestudien evaluiert wurde [2, 3].

Studien mit OKS

In Studie 1 (N=50) evaluierten die Autoren [2], welche therapeutischen Effekte OKS im Vergleich zur VET auf den visuellen und akustischen Neglect hat. Fünf Therapiesitzungen OKS verbesserten den visuellen und akustischen Neglect der Patienten deutlich, und diese Effekte blieben auch bei einer Nachuntersuchung stabil (s. Abb. rechts). Im Gegensatz dazu bewirkte VET im gleichen Umfang keine nennenswerte Reduktion des visuellen und akustischen Neglects. Somit steht erstmals ein Behandlungsverfahren für den akustischen Neglect zur Verfügung. OKS-Therapie reduziert jedoch nicht nur wirksamer den sensorischen Neglect, sondern bewirkt auch eine schnellere Verbesserung in funktionalen, alltagsnahen Leistungen (z. B. Finden von Objekten oder Bildern auf einem Tisch, Blickorientierung des Patienten), verbessert die Krank-

heitseinsicht (Unawareness), und »befördert« die Patienten rascher in eine bessere Rehabilitationsphase als das VET. Dies sind die Ergebnisse der zweiten, noch unveröffentlichten Therapiestudie (N=30; [3]).

Praktische Durchführung

Praktisch werden in der OKS-Therapie mit dem EYEMOVE Therapiepaket dem Patienten bewegte visuelle Symbole dargeboten, die sich kohärent zur vernachlässigten Seite bewegen. Der Patient blickt auf diese Vorlagen und führt aktive Blickfolgebewegungen aus (s. Abb. links). Dies gelingt erfahrungsgemäß leichter als das visuelle Explorieren statischer visueller Vorlagen mittels sakkadischer Blickbewegungen, wie im VET üblich [4]. Die Vorteile der OKS liegen zum einen darin, dass dynamische visuelle Reize aufgrund ihrer höheren Saliens von Neglectpatienten leichter bemerkt werden als statische Reize, zum anderen in der multimodalen Wirksamkeit der OKS, und ihrer leichten Durchführbarkeit – etwa auch am Krankenbett, in Phase B (s. Abb. Mitte).

Wirkprinzip

Der therapeutische Effekt basiert vermutlich auf einer Re-Aktivierung von maßgeblich an Blickfolgebewegungen und multimodalen Aufmerksamkeitsverschiebungen beteiligten Hirnregionen des frontoparietalen Netzwerkes [2]. Ausgehend vom individuellen Therapiepotential des Patienten kann die OKS-Therapie mit EYEMOVE an die Belastbarkeit, den Schweregrad und die Seite des Neglects (links, rechts) in klinisch umfangreich erprobten Übungspaketen (16 schwierigkeitsgestufte Übungssequenzen) adaptiert werden, um eine größtmögliche Wirksamkeit zu erzielen. In den beiden zitierten Therapiestudien führten schon fünf einstündige bzw. 20 halbstündige OKS-Therapiesitzungen zu klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen der Neglectsymptomatik, die auch bei einer Nachuntersuchung stabil blieben. Die OKS-Therapie mit dem EYEMOVE-Therapiepaket stellt somit eine deutlich wirkungsvollere



Abb.: EYEMOVE (links), Bedside-OKS-Therapie (Mitte) und Darstellung der Effektstärke während der Therapie sowie deren Stabilität nach der Behandlung