

## Duloxetin bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie

# Neue Erkenntnisse aus der internationalen COMBO-DN-Studie\*

Wenn Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (DPNP) nur unzureichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, stehen Behandler vor der Frage: aufdosieren oder kombinieren? Die Studie COMBO-DN [1] ging dieser Frage nach und verglich die analgetische Wirksamkeit der beiden einzigen in den USA und Europa für die DPNP zugelassenen First-line-Therapien Pregabalin und Duloxetin (Cymbalta®) jeweils in Hochdosis-Monotherapie mit einer Kombinationsbehandlung aus beiden Wirkstoffen. Die Ergebnisse der Untersuchung fasste Priv.-Doz. Dr. Rainer Freynhagen, Tutzing, im Rahmen eines Pressegesprächs auf dem Deutschen Schmerzkongress in Hamburg zusammen. Zwar ergab sich insgesamt kein signifikanter Vorteil für eine der Behandlungsformen – aber ein Trend.

Die randomisierte doppelblinde multizentrische Kombinationsstudie untersuchte insgesamt 804 Patienten mit DPNP. Primäre Fragestellung war, ob sich bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Pregabalin oder Duloxetin in Standarddosis (300 mg/d bzw. 60 mg/d) eine stärkere Schmerzlinderung durch die Kombination beider Substanzen oder durch die Maximaldosis der Einzelwirkstoffe erzielen lässt. Neben der Schmerzreduktion standen als sekundäre Endpunkte die Verbesserung von funktionellen Parametern im Vordergrund, die bei DPNP häufig in Mitleidenschaft gezogen sind – z. B. Schlaf, Lebensqualität, Mobilität und Stimmung. Die Studie bestand aus zwei je achtwöchigen Untersuchungsphasen: In der ersten Phase erhielten alle Patienten entweder eine Standard-Monotherapie mit Duloxetin (60 mg/d) oder Pregabalin (300 mg/d). Die zweite Phase schloss ausschließlich Non-Responder mit einer Schmerzreduktion unter 30% ein, die entweder einer

Hochdosisbehandlung mit Duloxetin (120 mg/d) oder Pregabalin (600 mg/d) oder einer Kombinationstherapie beider Substanzen in der initial verabreichten Standarddosierung unterzogen wurden.

### Initiale Überlegenheit

Wie Freynhagen resümierte, erwies sich Duloxetin in der initialen Monotherapie-Phase gegenüber Pregabalin als signifikant überlegen: Patienten, die Duloxetin in Standarddosis (60 mg/d) erhalten hatten, berichteten vier und acht Wochen nach Therapiebeginn über eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als die Vergleichsgruppe, die Pregabalin (300 mg/d) erhalten hatte ( $p=0,007$  bzw.  $p<0,001$ , s. Abb. 1). Auch die Zahl der 50%-Responder war im Duloxetin-Arm signifikant höher (40,3% vs. 27,8%). Neben der analgetischen Wirksamkeit zeigte Duloxetin in der Initialphase auch signifikant ausgeprägtere Verbesserungen funktioneller Parameter wie Gehvermögen, Schlaf und allgemeine Aktivität.

In der zweiten Behandlungsphase der Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzlinderung zwischen den gepoolten Daten der beiden Hochdosis-Monotherapiegruppen und der Kombinationsgruppe. Auch neue Erkenntnisse zur Verträglichkeit der beiden Substanzen ließen sich weder für die maximaldosierte Monotherapie noch für die Kombinationsbehandlung verzeichnen.

handlung eine bessere Analgesie erzielen, könne durch die Studie nicht abschließend beantwortet werden, so der Schmerztherapeut: Beide Strategien eigneten sich für eine adäquate Schmerzlinderung. Zwar wurde in der Kombinationsgruppe eine nominell höhere 50%-Responderrate als bei der Hochdosis-Monotherapie beobachtet (52,1 vs. 39,4%;  $p=0,068$ ), aber signifikante Unterschiede seien nicht zu verzeichnen gewesen. Bei der Entscheidung für eine der beiden First-line-Therapien könne aufgrund der stärkeren Analgesie in der Initialphase sowie der signifikant ausgeprägteren Verbesserungen von Schlaf, Gehvermögen und Aktivität Duloxetin für viele DPNP-Patienten eine wirkungsvolle Option zu Therapiebeginn sein, so Freynhagen. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der COMBO-DN-Studie: Sowohl die Hochdosis-Monotherapie als auch die Kombination von Duloxetin (60 mg/d) mit Pregabalin (300 mg/d) waren gleichermaßen gut verträglich. Auch die Kombination beider Substanzen hatte keinen Einfluss auf deren bekannte Verträglichkeitsprofile, so Freynhagen. | JS |

### Literatur

1. Tesfaye S et al. Pain 2013; May 31. pii: S0304-3959(13)00285-6. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043. [Epub ahead of print]

\* COMBO-DN = Combination vs Monotherapy of pregabalin and duloxetine in Diabetic Neuropathy

Quelle: Pressegespräch »Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie – helfen neue Daten bei der Optimierung der Behandlung?« auf dem Deutschen Schmerzkongress am 24.10.2013 in Hamburg. Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH (DECYM00882)

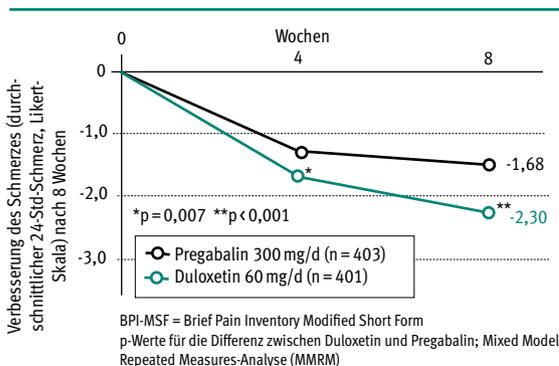


Abb. 1: Signifikant stärkere Schmerzreduktion unter Therapie mit 60 mg/d Duloxetin in der initialen Behandlung (modifiziert nach [1])

### Studientrends und Komorbidität können bei Therapieentscheidung helfen

Die Frage, ob die Hochdosis-Monotherapie oder eine kombinierte Be-

**A**lemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das Glykoprotein CD52 auf der Oberfläche von T- und B-Lymphozyten bindet. Dies führt zu einer Depletion zirkulierender T- und B-Lymphozyten, die als wichtige Mediatoren der Entzündungsprozesse bei MS gelten. Alemtuzumab hat nur minimale Auswirkungen auf die Anzahl unspezifischer Immunzellen. Innerhalb von wenigen Wochen setzt eine in charakteristischem Muster ablaufende Repopulation von T- und B-Lymphozyten ein, von der man annimmt, dass sie wieder zu einem ausgewogeneren Immunsystem i. S. eines »Reset« führt.

Alemtuzumab hat einen einzigartigen Applikationsmodus: Es wird innerhalb von zwei Behandlungsphasen verabreicht. Die erste Behandlungsphase erfolgt an fünf aufeinanderfolgenden Tagen über eine intravenöse Infusion, die zweite 12 Monate später an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

### Studienprogramm

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alemtuzumab wurde in einem umfassenden Entwicklungsprogramm geprüft. Dabei wurde der Wirkstoff in allen Studien ab Phase II mit hochdosiertem Interferon beta-1a s.c. 44 µg/3x pro Woche (Rebif®) als aktivem Komparator verglichen. Die Beurteilung erfolgte auswerterblindet.

Bereits die Phase-II-Studie CAMMS223 [1] mit 334 Patienten mit schubförmiger MS ergab über eine Dauer von drei Jahren deutliche Hinweise darauf, dass Alemtuzumab die Zahl der Schübe pro Jahr und die Behinderungsprogression wesentlich stärker verringern kann als die Therapie mit IFNβ-1a s.c. Inzwischen belegen Langzeitdaten über fünf Jahre aus dieser Studie eine relative Schubreduktion von 66% und eine Hemmung der Behinderungsprogression gegenüber IFNβ-1a von 69% – ohne erneute Gabe von Alemtuzumab [2].

Bestätigt wurden diese vielversprechenden Ergebnisse in den Phase-III-Studien CARE-MS I [3] mit therapienaiven und CARE-MS II [4] mit vorbehandelten Patienten. Primä-

## Alemtuzumab bei schubförmiger Multipler Sklerose

# Überzeugende Wirksamkeit bei einzigartigem Therapieschema

Im September wurde der monoklonale Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Erwachsenen mit aktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Der schon seit 2001 in der Behandlung der chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) eingesetzte Antikörper überzeugt auch bei MS, urteilte Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, bei der Launch-Presskonferenz in Frankfurt.

re Endpunkte waren die Senkung der Schubrate und die über sechs Monate bestätigte Behinderungsprogression. Sekundäre Outcome-Parameter umfassten u. a. den Prozentsatz schubfreier Patienten nach zwei Jahren, die Veränderung in der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gegenüber dem Ausgangswert, verschiedene MRT-Parameter und die Veränderung im Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) gegenüber dem Ausgangswert. In den jeweils zwei Jahre dauernden Studien war Alemtuzumab der Vergleichssubstanz IFNβ hinsichtlich der jährlichen Schubrate und anderer Outcome-Parameter signifikant überlegen. Einen Überblick über einige Outcome-Parameter gibt Tab. 1.

### Sicherheit und Verträglichkeit

CARE-MS I- und CARE-MS II erbrachten gleichbleibende Sicherheitsergebnisse. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Alemtuzumab waren Infusionsreaktionen einschließlich Kopfschmerzen, Hautausschlag, Fieber, Übelkeit und Urtikaria. Infektionen der oberen Atemwege und des Harntrakts, Herpesvirusinfektionen und lokal begrenzte Pilzinfektionen traten unter Alemtuzumab etwas häufiger auf. Die meisten Infusionsreaktionen und Infektionen waren nur leicht bis mittelschwer ausgeprägt und Patienten sprachen auf die gängigen Standardtherapien an. Als vorteilhaft erwies sich eine Medikation mit Aciclovir während und nach der Infusion.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Maligne Neoplasien entsprachen der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung.

	Care-MS I (n=581)		Care-MS II (n=840)	
	Alemtuzumab vs. IFNβ-1a s.c.	p	Alemtuzumab vs. IFNβ-1a s.c.	p
Schubrate	0,18 vs. 0,39 -54,9%	0,0001	-49,4%	0,0001
Behinderungsprogression über 6 Monate	n.s.	n.s.	-42%	0,008
Schubfreie Pat. nach 2 Jahren	77,6% vs. 58,7%	0,0001	65% vs. 47%	0,0001
EDSS (Expanded Disability Status Scale)	n.s.	n.s.	-0,17 vs. +0,24	0,0001
Hirnatrophie (BPF)	-0,87% vs. 1,49% -42%	0,0001	-0,62% vs. 0,81% -23%	0,012
Risiko f. Gd-anreichernde Läsionen	-54%	0,0008	-59%	0,0001
Risiko f. neue T2-Läsionen	-34%	0,0352	-62%	0,0001
Risiko f. neue T1-Läsionen	-34%	0,545	-63%	0,0001
MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)	+0,15 vs. +0,07	0,01	+0,08 vs. -0,04	0,0022

Tab.: Wichtige primäre und sekundäre Endpunkte aus CARE-MS I und CARE-MS II über 2 Jahre

Deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe traten über fünf Jahre unter Alemtuzumab sekundäre Autoimmunerkrankungen auf, v.a. Schilddrüsenerkrankungen (ca. 30%), Immuthrombozytopenien (ca. 2,8%) und Glomerulonephritis (0,3%). Die Autoimmunerkrankungen wurden mithilfe eines Monitoringprogramms nach ihrem Auftreten rasch erkannt und ließen sich in der Regel mit den gängigen Standardtherapien gut behandeln.

Ein umfassendes Risikomanagementprogramm soll zu Früherkennung und frühzeitigem Management unerwünschter Ereignisse beitragen. Dazu gehören u. a. monatliche Blut- und Urinuntersuchungen bis zu 48 Monate nach der letzten Infusion. |BB|

1. Coles AJ et al. N Engl J Med 2008; 359:1786-1801
2. Coles AJ et al. Neurology 2012; 78:1069-1078
3. Cohen JA et al. The Lancet 2012; 380:1819-1828
4. Coles AJ et al. The Lancet 2012; 380:1829-1839

Quelle: Pressekonferenz »Neue Perspektiven eröffnen: Teriflunomid und Alemtuzumab in der MS-Therapie« am 28.08.2013 in Frankfurt. Veranstalter: Genzyme GmbH

Visuell-räumliche Wahrnehmung nach Hirnschädigung

# VSWin verbessert die gestörte Raumwahrnehmung und räumliche Alltagsfunktionen

Hirngeschädigte Patienten leiden oft unter visuell-räumlichen Wahrnehmungsstörungen, insbesondere nach Schädigung der rechten Gehirnhälfte (30–50% Häufigkeit). Sie verwechseln die Raumrichtungen, sitzen schief statt senkrecht, schreiben schräg statt horizontal, lesen die Uhrzeit falsch ab, sind unsicher im Ankleiden und können Teile von Figuren oder Kleidungsstücke nicht adäquat zusammenlegen [1]. Da die Betroffenen diese Störungen oft nicht selbst bemerken (also keine »Awareness« zeigen), ist ihre Behandlung schwierig. Neuere Therapiestudien mit dem VSWin-System zeigen jedoch, dass über ein spezifisches Feedbacktraining diese Wahrnehmungsfunktionen deutlich und dauerhaft verbessert werden können [4]. Damit steht nunmehr eine evidenzbasierte, praktikable und ökonomische Therapiemethode für die Therapie räumlicher Wahrnehmungsstörungen zur Verfügung.

**L**ost in Space! So könnte man Frau N.'s Alltag charakterisieren, seit sie vor 5 Monaten einen Schlaganfall der rechten Gehirnhälfte erlitt. Ihre linke Seite ist leicht gelähmt, die Sensibilität an der linken Körperhälfte ebenfalls leicht beeinträchtigt, doch das sind nicht ihre größten Handicaps. Ihr Hauptproblem ist die Orientierung im Raum – in allen Aspekten. Vor dem Schlaganfall hatte sie als Zahntechnikerin gearbeitet und verfügte über ein sehr gutes Augenmaß. Infolge des Schlaganfalls waren ihre visuell-räumlichen Wahrnehmungsleistungen gravierend beeinträchtigt. So wechselte sie häufig die Uhrzeit auf ihrer Armbanduhr (war es 20 vor 10 oder 20 vor 11?), kam deshalb häufig zu spät zu Terminen und Therapien, verwechselte Raumrichtungen oder wich oft beim Schreiben gegen ihren Willen nach rechts oben auf dem Blatt ab, wenn sie waagrecht schreiben wollte. Auch das Zusammenlegen von Kleidung war problematisch, oft verwechselte sie »vorn«

und »hinten«, oder zog den Pullover auf »links« an.

### Mangelnde Awareness für räumliche Störungen erschwert die Therapie

Solche oder ähnliche Alltagsprobleme haben ihre Ursache in Störungen der visuell-räumlichen Wahrnehmung nach Läsionen extrastriärer Hirnregionen, etwa im Parietal- und Temporalkortex oder den Basalganglien, vorzugsweise der rechten Gehirnhälfte [1, 3]. Diese Störungen beeinträchtigen nachweislich den Rehabilitationsverlauf und viele Alltagsleistungen der Betroffenen [1, 3]. Besonders erschwerend für die Behandlung räumlicher Störungen nach einer Hirnschädigung wirkt sich aus, dass die Betroffenen diese nicht selbst wahrnehmen, also keine »Awareness« für diese Defizite aufweisen [1].

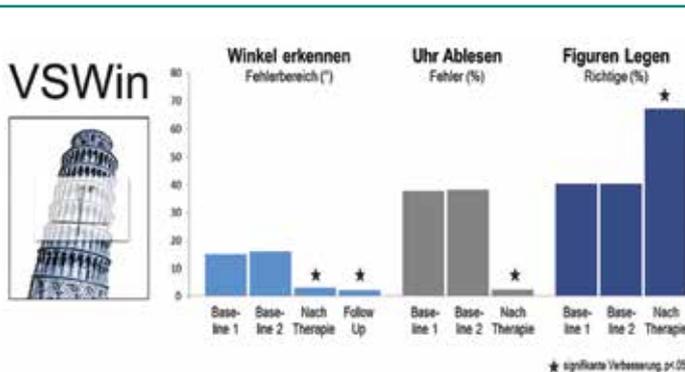
### Effektive räumliche Feedbacktherapie mit VSWin

Diese fehlende Awareness kann den Betroffenen jedoch mittels neuartiger Therapiemethoden, etwa über die dosierte Einblendung von Feedback, im VSWin-Therapiepaket [1] schrittweise wieder vermittelt werden. VSWin [2] ist ein PC-gestütztes Software-System zur Diagnostik und Therapie visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen, das in zahlreichen wis-

senschaftlichen Studien bereits eingesetzt und evaluiert wurde [1–4]. Es enthält neben 13 normierten Tests für das rasche Assessment visuell-räumlicher Defizite vorgefertigte Therapiepakete mit vier verschiedenen Feedbackarten, die mit vielen basalen räumlichen Leistungen wie der Visuellen Vertikalen und Horizontalen, der Winkelschätzung, Längen-, Distanz- und Halbierungsschätzung für die Therapie kombinierbar sind. Dies ermöglicht – ausgehend vom individuellen Therapiepotential und Störungsprofil des Patienten – eine adaptive und störungsspezifische Therapie der gestörten visuell-räumlichen Wahrnehmungsleistungen. Die Therapie erfordert zusätzlich lediglich einen PC/Laptop mit Bildschirm.

### Wissenschaftliche Evaluation des Feedback-Trainings mit VSWin

Eine neueste Studie zeigt, wie wirksam diese Feedbacktherapie ist [4]. So verbesserte sich nach durchschnittlich 13 Therapiesitzungen in einem Zeitraum von knapp drei Wochen nicht nur die trainierte räumliche Leistung (Linienorientierung 45°), sondern alle anderen, jedoch nicht geübten räumlichen Orientierungen ebenfalls (von 15° vor Therapie auf ca. 3° danach, s. Graphik). Dies zeigt einen deutlichen Transfer der Behandlung auf nichtgeübte Raumrichtungen an. Ein ähnlicher Transfer zeigte sich auch auf die Wahrnehmung der Visuellen Vertikalen und Horizontalen: beide konnten nach der Therapie genauer eingeschätzt werden, obwohl sie nicht geübt worden waren [4].



Von besonderer klinischer und praktischer Bedeutung ist jedoch, dass es einen signifikanten Transfer der Feedbacktherapie auch auf »räumliche Alltagsfertigkeiten« gab. So besserten sich nicht nur die Abweichungen im horizontalen Schreiben auf Papier (von ca. 7° vor auf 4° nach der Therapie), sondern auch die Fehler im Ablesen einer Analoguhr (von 40% vor auf 2% nach der Therapie). Ebenso verbesserten sich die Leistungen im Zusammenfügen geometrischer Formen zu einer Gesamtfigur signifikant (»räumlich-konstruktive Leistung«, von 40% vor auf 66% nach der Therapie). Alle Verbesserungen erwiesen sich als dauerhaft in einer späteren Nachuntersuchung zwei Monate nach dem Ende der Therapie (Follow-Ups, siehe Grafik).

#### »Home«-Therapie

Aufgrund der einfachen Handhabung und übersichtlichen Menüführung eignen sich die verfügbaren Therapien in VSWin auch für die supervi-

dierte Therapie des Patienten zu Hause, so dass sie nach entsprechender Schulung Angehöriger auch zu Hause durchgeführt werden können. Dies ermöglicht eine Fortsetzung der stationären Behandlung im ambulanten Bereich, erlaubt somit eine höhere Therapieintensität, und verbessert die räumliche Orientierung der Patienten nachhaltig auch im Alltag.

#### Fazit und Ausblick

Das neuartige Feedbacktraining für räumliche Störungen in VSWin schließt eine Lücke in der evidenzbasierten Neurorehabilitation dieser häufigen und alltagsrelevanten Störungen. Es führt es zu einer deutlichen Reduktion der visuell-räumlichen Wahrnehmungsstörungen nach Hirnschädigung und verbessert räumliche Alltagsleistungen dauerhaft. Damit steht nunmehr eine evidenzbasierte, praktikable und ökonomische Therapiemethode für die effektive Therapie räumlicher Wahrnehmungsstörungen zur Verfügung.

#### Literatur

1. Kerkhoff G. Visuelle Raumorientierung. In: Karnath HO & Thier P (Hg). Kognitive Neurowissenschaften, 3. Auflage. Springer, Heidelberg 2012, 241-250.
2. VSWin (2012). Computergestützte Diagnostik und Therapie visueller-räumlicher Wahrnehmungsleistungen. [www.medicalcomputing.de](http://www.medicalcomputing.de).
3. Funk J, Finke K, Müller HJ, Utz KS, Kerkhoff G. Effects of contextual modulations on the subjective visual vertical in neglect: Evidence for an increased Rod-and-Frame-Effect (RFE). *Neuroscience* 2011; 173: 124-134.
4. Funk J, Finke K, Reinhard S, Kardinal M, Utz KS, Rosenthal A, Kuhn C, Müller H, Kerkhoff G. Effects of feedback-based visual line orientation discrimination training in visuospatial disorders after stroke. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 2013; 27: 142-152.

#### Kontakt und Informationen:

Dr. C. Marquardt, Johanna Schuster,  
MedCom

Fritz-Lange-Str. 2, D-81547 München

Tel. +49-(0)89-6514435

[info@medicalcomputing.de](mailto:info@medicalcomputing.de)

[www.medicalcomputing.de](http://www.medicalcomputing.de)

## OnabotulinumtoxinA (Botox®)

### Mehr als nur ein Muskelrelaxans!

*OnabotulinumtoxinA (Botox®) ist das Botulinumtoxin mit den meisten Zulassungsindikationen. Ob seine vielfältigen positiven Effekte allein der Wirkung an der motorischen Endplatte zu verdanken sind, wurde bei einem Satellitensymposium im Rahmen des diesjährigen Neurologenkongresses diskutiert.*

Die Wirkungen von OnabotulinumtoxinA bei Armspastik und zervikaler Dystonie sind überraschend vielfältig: So wurden in Schlaganfallstudien positive Effekte auf die Tonuserhöhung, auf die Funktions- und Mobilitätseinschränkung, auf Schmerzen, Lebensqualität sowie auf Komplikationen, Pflegeprobleme und Kosten nachgewiesen, führte Dr. A. Schramm, Erlangen, aus. Bei der zervikalen Dystonie wurden Bewegungsstörung, Schmerz, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit positiv beeinflusst. Dass dies alles nur der Hemmung der Acetylcholinausschüttung an der motorischen Endplatte zuzuschreiben sein soll, ist unwahrscheinlich, erklärte Schramm. Viel-

mehr scheint es auch zu einer Normalisierung maladaptiver plastischer Veränderungen auf kortikaler/spinaler Ebene zu kommen, die über Muskelspindelafferenzen oder auch zentral vermittelt wird. Ein früher Beginn der Behandlung mit Botox nach Schlaganfall erscheint im Hinblick auf die Förderung dieser Prozesse jedenfalls vorteilhaft.

Auch bei der chronischen Migräne ist die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte wohl nicht der entscheidende Wirkmechanismus, erklärte PD Dr. Z. Katarava, Unna. Die Hemmung der Freisetzung von Substanz P, von CGRP, von Glutamat sowie die Hemmung der Aktivität des Vanilloid-Re-

zeptors scheinen hier ebenfalls von Bedeutung zu sein.

#### Neue Indikation: überaktive Blase

Seit Anfang dieses Jahres steht BOTOX® auch für Patienten mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie als Therapieoption zur Verfügung: Es erhielt die Zulassung zur Behandlung der idiopathisch überaktiven Blase bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Zulassung basiert auf erfolgreichen internationalen Phase-III-Studien. Diese hatten zeigen können, dass eine lokale Injektion der Substanz (100 Allergan-

Einheiten) in den Blasenmuskel bei Patienten mit überaktiver Blase zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten Reduktion der Harninkontinenz-Episoden, des Harndrangs, der Miktionsfrequenz und in der Folge zur Steigerung der Lebensqualität führte, erläuterte Prof. Dr. A. van Ophoven, Herne. Nach der ersten Injektion waren mehr als ein Viertel der mit dem Wirkstoff behandelten Patienten und etwa dreimal mehr Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe vollständig kontinent. Bei mehr als der Hälfte der Verum-Patienten konnte mindestens eine Halbierung der Harninkontinenz-Episoden erreicht werden. Die Verbesserung der Symptome trat in den Studien bereits zwei Wochen nach Behandlungsbeginn ein und hielt durchschnittlich etwa 24 Wochen an. | BB |

*Satellitensymposium »Botox® – mehr als nur ein Muskelrelaxans?« am 19.9.2013 im Rahmen des DGN-Kongresses in Dresden. Veranstalter: Pharm-Allergan GmbH*

## MS-Therapie im Wandel

### Vielfältige Ansätze, gemeinsames Ziel

Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ist vielschichtig und facettenreich – entsprechend gewinnt auch die therapeutische Landschaft zunehmend an Komplexität. Den bereits etablierten Therapeutika und zu erwartenden neuen Behandlungsoptionen gemeinsam ist ihr oberstes Ziel: Wirksamkeit und die bestmögliche Freiheit von Krankheitsaktivität. Drei Therapieoptionen, die sich diese Ziele über den gesamten Verlauf der Erkrankung auf die Fahnen geschrieben haben, diskutierten Experten im Rahmen eines Satellitensymposiums beim DGN-Kongress in Dresden.

In der Basistherapie der Multiplen Sklerose seit langem etabliert ist Interferon beta-1a i.m. (Avonex®). Wie wichtig ein frühzeitiger Therapiestart für die langfristige Stabilisierung der MS ist, unterstützen neuere Daten der CHAMPIONS-Studie: Hier konnte die frühe Behandlung mit dem Interferon-beta-1a-Präparat (1x/Woche) bei CIS-Patienten gegenüber verzögert behandelten Probanden ein um mehr als die Hälfte reduziertes jährliches Schubrisiko über zehn Jahre erzielen ( $p=0,02$ ) [1]. Auch die Konversionswahrscheinlichkeit in eine klinisch manifeste MS ließ sich durch den sofortigen Therapiestart um fast 40 % verringern ( $p=0,001$ ). Voraussetzung für den Erfolg der MS-Therapie ist eine stabile Adhärenz der Patienten. Mit Hilfsmitteln, die die Inter-

feron-Behandlung fest in den Alltag der Patienten integrieren, lassen sich hier »Treuepunkte« sammeln. Wie erfolgreich Instrumente wie der Avonex® Pen™ sind, demonstrierten unlängst die Zwischenergebnisse der PERSIST-Studie [2]: Bis zu 97 % der teilnehmenden Patienten blieben ihrer Behandlung in den ersten sechs Monaten treu.

#### Wirksam eskalieren bei hochaktiver MS

Reicht die Wirksamkeit der Basistherapie wegen hoher Krankheitsaktivität der MS zur Schubkontrolle nicht mehr aus, ist an eine Eskalationstherapie bzw. ein stärker wirksames Medikament wie den monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) zu denken. In einer retrospektiven Ana-

lyse der Zulassungsstudie AFFIRM [3] waren 84 % der mit Natalizumab behandelten Patienten frei von Behinderungsprogression, bei 71 % wurde eine Freiheit von Schüben erreicht.

#### Gehfähigkeit gleich Lebensqualität

Neben der Freiheit von Krankheitschüben berichten Patienten quer durch alle Stadien der Erkrankung von der Belastung, die Gehbehinderungen in Alltag und Erwerbsleben mit sich bringen. Interimsdaten der Phase-IV-Studie ENABLE [4] zeigen aktuell, dass der reversible Kaliumkanalblocker Fampridin (Fampyra®) neben seiner positiven Effekte auf die Gehfähigkeit von Respondern auch deren körperliche und psychische Lebensqualität verbessert. Damit wird einmal mehr deutlich, welchen Stellenwert die Gehfähigkeit und deren Verbesserung für die generelle Lebensqualität von MS-Patienten hat.

| JS |

1. Kinkel RP et al. Arch Neurol 2012; 69: 183-190.
2. Sperling B et al. ENS 2013; P386.
3. Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009; 8: 254-260.
4. Macdonnell R et al. AAN 2013; Poster P03.218.

Quelle: Satellitensymposium »MS-Therapie im Wandel – Therapieziele im Fokus« im Rahmen des DGN-Kongresses am 19. September 2013 in Dresden. Veranstalter: Biogen Idec GmbH

## Moderne Antikoagulation mit Faktor-Xa-Inhibitor

### Gute Alternative bei Risikopatienten und im Klinikalltag

Neue Antikoagulanzen zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) wie der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) lassen sich auch bei Risikogruppen wirksam und sicher einsetzen. Dies belegen aktuelle Subgruppenanalysen der Phase-III-Studie ROCKET-AF.

Die Studie verglich Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-Xa-Inhibitors in der Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem VHF gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin. Patienten, die aufgrund ihres Alters (>75 Jahre), einer Herz- oder Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder einem bereits erlittenen Schlaganfall ein erhöhtes Schlaganfallrisiko trugen, wiesen – konsistent mit dem Gesamtstudienkollektiv – unter dem neuen direkten oralen Antikoagulans

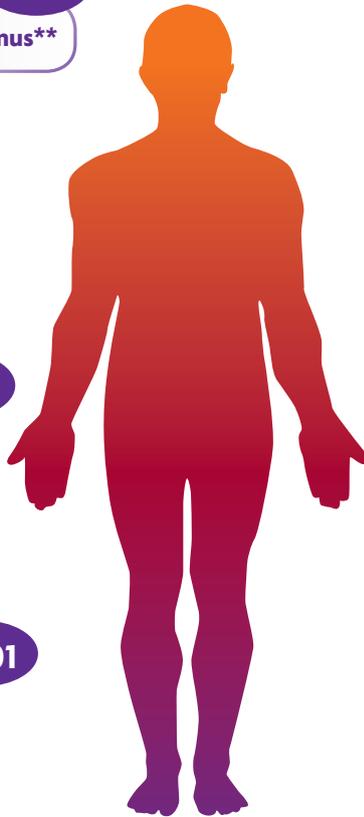
seltener Blutungen in ein kritisches Organ auf. Auch zu intrakraniellen oder tödlichen Blutungen kam es weniger oft als unter Warfarin.

Neben den Ergebnissen aus klinischen Studien liefern Registerdaten wichtige Erkenntnisse über die Anwendung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) im klinischen Alltag. Ein Beispiel stellt das Dresdener NOAC-Register dar, welches Patienten einschließt, bei denen für mindestens drei Monate eine NOAK-

Therapie indiziert ist. Über mehrere Jahre hinweg sammelte und evaluierte das Register Daten zu Verträglichkeit, Wirksamkeit, Sicherheit und dem Handling der Substanzen in Problemsituationen. Das Ergebnis: Die Daten von insgesamt 2.192 Patienten belegen eine gute Verträglichkeit und niedrigere Abbruchraten unter NOAK im Vergleich zu VKA. Zudem erwies sich die Umstellung von VKA auf NOAK als gut praktikabel und effektiv. Auch im perioperativen Management zeichneten sich Vorteile ab: So entfällt die für Patienten unangenehme Heparinabgabe (»Bridging«) – und damit ein potentielles Blutungsrisiko. | DF |

Quelle: Meet-the-Expert »Antikoagulation im Wandel« am 20.9.2013 auf dem DGN-Kongress in Dresden. Veranstalter: Bayer Vital GmbH

# Nur BOTOX® bietet diese einzigartige Indikationsbreite.



1993

**Hemifazialer Spasmus\*\***

1993

**Blepharospasmus\*\***

1996

**Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)\*\***

1998

**Pes equinus bei Kindern > 2 Jahre mit Zerebralparese**

Fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind.\*

2001

**Spastik der Hand/des Handgelenkes nach Schlaganfall\*\***

Fokale Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.

2003

**Starke Hyperhidrosis axillaris**

Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.\*

2011

**Chronische Migräne**

Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an  $\geq 15$  Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.\*

2013

**Idiopathische überaktive Blase**

Mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.\*

2011

**Neurogene Detrusorhyperaktivität**

Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung/Multiple Sklerose.\*

\* BOTOX® (Onabotulinumtoxin A) ist das einzige Botulinumtoxin, welches in Deutschland für diese Indikation zugelassen ist.<sup>1,2,3</sup>

\*\* Für diese Indikationen sind noch weitere Botulinumtoxine vom Typ A in Deutschland zugelassen. Für genaue Informationen verweisen wir auf die jeweiligen Fachinformationen.<sup>1,2,3</sup>

Referenzen: 1) Fachinformation BOTOX®, Allergan 2) Fachinformation Dysport®, Ipsen 3) Fachinformation Xeomin®, Merz

**BOTOX®** 50/100/200 Allergan-Einheiten, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Botulinumtoxin Typ A aus Clostridium botulinum. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält: Botulinumtoxin Typ A, 50, 100 bzw. 200 Allergan-Einheiten. Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. **Sonstige Bestandteile:** Albumin vom Menschen, Natriumchlorid. **Lagerungshinweis:** Ungeöffnete Durchstechflaschen und gebrauchsfertige Injektionslösung gekühlt lagern. **Anwendungsbereiche:** Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien; zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus); fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind; fokale Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten; starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann; Idiopathische überaktive 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  $\geq 15$  Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen:** Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen. Für die Behandlung von Harninkontinenz nicht anwenden bei Harnwegsinfekt, akutem Harnverhalt, der nicht durch Katheter behandelt wird und bei Patienten, die nicht willens und/oder fähig sind, ggf. einen Katheter zu verwenden. **Nebenwirkungen:** a) Allgemein: Patienten mit BOTOX®-assoziierten unerwünschten Ereignissen in klin. Studien: Blepharospasmus 35%; zervikale Dystonie 28%; infantile Zerebralparese 17%; primäre Hyperhidrosis axillaris 11%; fokale Spastizität der oberen Extremitäten nach Schlaganfall 16%; überaktive Blase 26% bei der Erstbehandlung und 22% bei der zweiten Beh.; Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität 32% bei der Erstbehandlung und 18% bei der zweiten Beh.; chronische Migräne 26% bei der Erstbehandlung und 11% bei der zweiten Beh. Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind i.A. vorübergehend. Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin im Muskelgewebe dar. Wie bei Injektionen zu erwarten, können lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auftreten. Mit der Injektionsnadel in Zusammenhang stehende Schmerzen und/oder Angstgefühle führten zu vasovagalen Reaktionen, einschließl. vorübergehender symptomat. Hypotension und Synkope. Berichtet wurden auch Fieber und grippelähnliche Symptome. b) Nebenwirkungen nach Indikation: **Blepharospasmus/Hemifazialer Spasmus:** Sehr häufig: Oberlidptosis; häufig: Keratitis superficialis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Irritationen, Photophobie, Augenreizung, Lakrimation, Ekchymose, Irritationen, Gesichtsschmerz; gelegentlich: Keratitis, Ektropium, Diplopie, Schwindel, diffuses Exanthem/Dermatitis, Entropium, Fazialparese, Fazialparalyse, Erschöpfung, Sehstörungen, verschwommenes Sehen; selten: Augenlidödem; sehr selten: ulzerative Keratitis, cornealer Epitheldefekt und Perforation. **Zervikale Dystonie:** Sehr häufig: Dysphagie, Muskelschwäche, Schmerz; häufig: Schwindel, Muskelhypertonus, Hypoästhesie, Asthenie, Somnolenz, Unwohlsein, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Steifheit, Wundsein, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege; gelegentlich: Dyspnoe, Dysphonie, Diplopie, Oberlidptosis. **Infantile Zerebralparese:** Sehr häufig: Virusinfektion, Ohrinfektion; häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Asthenie, Schmerzen in den Extremitäten, Harninkontinenz, Somnolenz, Veränderungen des Gangbildes, Sturz, Unwohlsein, Exanthem, Parästhesie. **Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall:** Häufig: Ekchymose, Purpura, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Muskelhypertonus; gelegentlich: Hypoästhesie, Arthralgie, Asthenie, Schmerzen, Bursitis, Dermatitis, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Übelkeit, Parästhesie und orale Parästhesie, orthostatische Hypotonie, Pruritus, Exanthem, Unkoordiniertheit, Amnesie, Depressionen, Insomnie, peripheres Ödem, Schwindel. **Primäre Hyperhidrosis axillaris:** Häufig: Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie, Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, anormaler Hautgeruch, Pruritus, subcutaner Knoten, Alopie, Schmerzen, Vasodilatation (Hitzevallungen), Asthenie; gelegentlich: Muskelschwäche, Myalgie, Arthropathie, Übelkeit. **Überaktive Blase:** Sehr häufig: Harnwegsinfektion, Dysurie; häufig: Bakteriurie, Harnverhalt, Restharnvolumen, Pollakisurie, Leukozyturie. **Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität:** Sehr häufig: Harnwegsinfekt, Harnverhalt; häufig: Insomnie, Obstipation, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Hämaturie, Dysurie, Blaseninfektion, Erschöpfung, Gangstörung, autonome Dysreflexie, Stürze. **Chronische Migräne:** Häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Fazialparese, Oberlidptosis, Pruritus, Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, -anspannung und -schwäche; gelegentlich: Haut- und Kieferschmerzen, Dysphagie. c) **Zusätzliche Informationen:** In sehr seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernten Stellen berichtet (übersteigerte Muskelschwäche, Dysphagie, Verstopfung, Aspiration/Aspirationspneumonie, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Dysphagien können mild bis schwer sein, mit der Gefahr der Aspiration, was gelegentlich ein medizin. Eingreifen erfordern kann. Außerdem wurden berichtet: Denervierung/ Muskelatrophie, Atemdepression und/oder Atemversagen, Aspirationspneumonie, Dysarthrie, Strabismus, periphere Neuropathie, Bauchschmerzen, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, fokale Fazialparalyse, Fazialparese, Hypoästhesie, Unwohlsein, Myalgie, Pruritus, Hyperhidrosis, Alopie (einschl. Madarosis), Diarrhoe, Anorexie, Hypoakusis, Tinnitus, Vertigo, Radikulopathie, Synkope, Myasthenia gravis, Parästhesie, Erythema multiforme, psoriasisartige Dermatitis, Erbrechen und Erkrankung des Plexus brachialis. Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auf. Selten wurden schwerwiegende und/oder sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen einschließl. Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe berichtet. Einige dieser unerwünschten Wirkungen wurden nach der Anwendung von BOTOX® als Monotherapie oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen hervorzurufen, berichtet. Sehr selten wurde über das Auftreten eines Engwinkelglaukoms nach der Behandlung mit Botulinumtoxin bei Blepharospasmus berichtet. Neu oder wiederholt auftretende epileptische Anfälle wurden besonders bei Patienten mit Prädisposition für solche Ereignisse berichtet. Der genaue Zusammenhang dieser Ereignisse ist nicht nachgewiesen. Die Berichte über Vorkommnisse bei Kindern betrafen vorwiegend Patienten mit infantiler Zerebralparese, die auf Spastizität behandelt wurden. **Hinweis:** BOTOX® darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden. **Verschreibungspflichtig** • Stand: Jan. 2013 • **Pharmazeutischer Unternehmer:** Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irland. • Weitere Hinweise enthalten die Fach- bzw. die Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen.