

München, 15. – 19.9.2014

## neurowoche 2014

»Köpfe – Impulse – Potenziale«

Die Neurowoche 2014 war mit über 7.000 Teilnehmern verschiedener neuromedizinischer Fachdisziplinen, darunter auch mehrere Hundert Assistenzärzte und 400 Studierende der Humanmedizin, mehr als 800 Vorträgen im wissenschaftlichen Programm und in der Fortbildungsakademie, 650 Postern, 14 Veranstaltungsräumen und einer Gesamtfläche von 17.000 Quadratmetern der größte interdisziplinäre Kongress der deutschsprachigen klinischen Neuromedizin und einer der drei größten Neuromedizin-Kongresse weltweit. Veranstaltet wird die alle vier Jahre stattfindende Neurowoche von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), beteiligt sind weiterhin die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), die Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) sowie die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR). Der Koordinator, Professor Wolfgang Oertel aus Marburg, zeigt sich begeistert von diesem »interdisziplinären Festival der Neuromedizin«: »Diese Interaktion ist für die Neuromedizin unersetzlich um das komplexe Organ Gehirn immer besser zu verstehen. Sie bringt Synergien, führt zu neuen Behandlungsansätzen und verbessert die Qualität der Behandlung.«

**N**eurologische Geriatrie und Neurologische Rehabilitation waren die beiden ersten Themen des Präsidentensymposiums, und sie zogen sich auch als Schwerpunkte durch das gesamte Kongressprogramm. »Neurorehabilitation – die Königsdisziplin der Neurologie?« hieß der Vortrag von *Prof. Dr. Agnes Floël*, Berlin, und man hätte das Fragezeichen am Ende ihres Beitrags gestrost durch ein Rufzeichen ersetzen können. Floël führte aus, dass die Neurologische Rehabilitation fast alle neurologischen Erkrankungen betrifft, neben den klassischen Indikationen wie Schlaganfall, Schädelhirntrauma, hypoxischen Hirn-

schäden und Querschnittläsionen auch Erkrankungen wie Hirntumore, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Fokale Dystonien, Neuropathien und neuromuskuläre Erkrankungen. Sie schilderte die Entwicklung des Fachs hin zu einer zunehmend evidenzbasierten Disziplin, die versucht, die verwendeten Methoden und erzielten Ergebnisse durch randomisierte, kontrollierte Studien zu belegen. Als aktuelle wissenschaftliche Schwerpunkte beschrieb sie die Entwicklung der transkraniellen Gleichstromstimulation und ihre Anwendungsmöglichkeiten. Daneben stellte sie beispielhaft zwei BMBF-geförderte Studien zur Intensiv-Sprachtherapie



bei chronischen Aphasikern (BMBF 01GY1144) bzw. zum Fitnessstraining bei subakuten Schlaganfallpatienten (PHYS-Stroke, BMBF 01E0081) vor.

### NeuroAltersmedizin: Keine Zwei-Klassen-Medizin!

»Stell dir vor, du bist alt und kannst nicht mehr zum Facharzt!« Mit diesem Satz beschrieb *Prof. Dr. Martin Grond*, Siegen, das medizinische Versorgungsproblem der älter werdenden Gesellschaft. Schon seit Jahren spürt die Medizin das überproportionale Nachwachsen alter Patienten in den Kliniken und Praxen. Zudem steigen ab einem Alter von etwa 65 Jahren die Gesundheitskosten pro Einwohner und Jahr deutlich an, ab 80 Jahren schnellen sie regelrecht in die Höhe. Angesichts dieser zunehmenden Belastung gehen die politischen Weichenstellungen derzeit in Richtung eines Konzepts der »Allgemeinmedizinischen Geriatrie« oder »Inneren Allgemeingeriatrie«, ähnlich einem Konzept des Kinderarztes. Die Neurologie, die bereits heute überwiegend geriatrisch arbeitet, wird in diesen Planungspapieren lediglich als Appendix oder untergeordnete Hilfsdisziplin gesehen. Nach Grond ist dies eine politisch äußerst kurzsichtige Blickweise, mit der die Gesundheitskosten noch weiter steigen werden.

Zwei Drittel der Diagnosen alter Menschen sind neurologisch-psychiatrisch, müssen also von Neurologen oder Psychiatern behandelt werden. Die Erfahrung zeigt überdies, dass in geriatrischen Reha-Abteilungen 70–90% der Erkrankungen primär neurologisch sind. Neurologi-



**Unterschätzt** hatten die Veranstalter das Interesse an der Neurorehabilitation: Vor dem bis auf den letzten Platz besetzten Saal harrten viele Interessierte über drei Stunden lang aus, um die Sitzung zu den Themen Intensivmedizin, therapeutische Pflege, nichtinvasive Hirnstimulation, Pharmakotherapie, Armrehabilitation nach Schlaganfall und Poststroke Depression am Bildschirm zu verfolgen.

sche Erkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall sind auch auf der Kostenseite der weitaus größte Faktor. Neben Demenzen und dem Schlaganfall leiden alte Menschen häufig an Schwindelsyndromen mit erhöhter Sturzneigung, Schlafstörungen, kognitiven Störungen, Depressionen und Angststörungen, chronischen Sensibilitätsstörungen und vielem mehr.

»Werden alle diese Krankheiten an erster Stelle von erfahrenen Spezialisten behandelt, steigen die Kosten nicht, vielmehr werden sie sinken«, so Grond. Ein richtig behandelte Schlaganfall verhindere oder reduziere Behinderungen, die hohe, jahrelange Pflegekosten bedeuten würden. Die frühzeitig fachgerecht diagnostizierte und therapierte Ursache für Gleichgewichts- oder Gangstörungen könne zahlreiche Brüche verhindern, die bei alten Menschen häufig wieder in die Pflege führten. »Wir müssen aufpassen, dass durch kurzfristige Kostenkalkulationen nicht Greisenärzte entstehen, die alte Patienten routinemäßig nach Schema F behandeln.« Die spezialisierte Behandlung von Alterskrankheiten erfordere überwiegend eine neurologische Kompetenz, und damit müsse sowohl die Akutneurologie als auch in der Reha-Neurologie in der Hand des Neurologen liegen.

**Neurologische Geriatrie: Ist jeder Neurologe auch Geriater?**

In einer normalen Klinik für Neurologie beträgt der Anteil über 65-jähriger Patienten bereits rund 60%. Je älter die Patienten, desto mehr Diagnosen sind festzustellen. Sind es bei den 45- bis 65-Jährigen noch durchschnittlich knapp sechs sogenannter Nebendiagnosen, steigen diese bei den über 84-Jährigen auf über neun an.

Eine Umfrage unter 204 neurologischen Kliniken aus dem Jahr 2012 hat gezeigt, dass 58% dieser Häuser Personal mit Zusatzbezeichnung Geriatrie beschäftigt, weitere 29% standen kurz davor. »Die Neurologie muss ihre geriatrische Kompetenz und ihre rasant wachsende Bedeutung in der medizinischen Versorgungslandschaft stärker in die Öffentlichkeit tragen, damit sie auch von der Politik und den Gremien wahrgenommen wird«, so Grond. Sonst wird die Altersmedizin eine Zwei-Klassen-Medizin: auf der einen Seite Menschen, die sich mit einem »Allgemeingeriater« zufriedengeben müssen, auf der anderen Seite diejenigen, die es über ihre Finanzen oder ihr Wissen bis zum Facharzt schaffen – sofern sie es im hohen Alter noch können.

**Multiple Sklerose: Empfehlungen aus der aktualisierten Leitlinie der DGN**

Zwei Neuzulassungen in 2013, zwei weitere in 2014 – das Angebot an verfügbaren MS-Therapeutika wächst. Die stetigen Entwicklungen in Therapie und Diagnostik steigern die Komplexität der MS-Behandlung und machen Behandlungsrichtlinien unerlässlich. Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, stellte die Aktualisierungen 2014 während der Neurowoche vor.

Die Aktualisierungen enthalten Empfehlungen zu neuen wie bestehenden Therapien. So wird eine Einführung zu den 2013 neu zugelassenen Medikamenten Aletuzumab, Dimethylfumarat und Teriflunomid gegeben. Schwerpunkt dabei ist die Einschätzung des Risiko-Nutzen-Profiles dieser Wirkstoffe. Während die Sicherheitsprofile von Dimethylfumarat und Teriflunomid durch die Vorgängersubstanzen aus der Psoriasis- bzw. Rheumatherapie bereits relativ gut bekannt sind, werden bei Aletuzumab – einem monoklonalen Antikörper, der tief und nachhaltig in das Immunsystem eingreift - Nachuntersuchungen über vier Jahre notwendig sei.

Die drei neuen Therapien sowie der im Juli zugelassene Wirkstoff PEG Interferon wurden in das Stufentherapieschema der MS eingefügt. Hier wurden zudem grundlegende Änderungen in der Bezeichnung der Stufen vorgenommen: Die Unterscheidung zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen ersetzt die Unterscheidung zwischen Basis- und Eskalationstherapie (Abb.). Dies trägt den regulatorischen Entscheidungen Rechnung, die schon frühzeitig die Einstellung auf oder Umstellung innerhalb der Immuntherapeutika im Sinne der Therapieoptimierung ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe zur Erstellung der Leitlinie, die Gold leitet, nahm in die Aktualisierung auch neue Erkenntnisse zu bestehenden Therapien auf. So stellte Gold vor, dass bei einer Phase-3b-Studie die etablierten kardialen Sicherheitsvorkehrungen bei der Erstgabe von Fingolimod bestätigt wurden. Zudem sei das generelle Sicherheitsprofil von Fingoli-

Indikation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>			SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform		1. Wahl - Aletuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β1a im - Interferon-β1a sc - Interferon-β1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β1a im - Interferon-β1a sc - Interferon-β1b sc - PEG-IFN-β 1a sc - Teriflunomid (-Azathioprin) <sup>2</sup> (-IVIg) <sup>3</sup>			- Interferon-β1a sc - Interferon-β1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>
Schubtherapie	2. Wahl		Plasmaseparation				
	1. Wahl		Methylprednisolonpuls				

Abb.: Aktualisiertes Stufentherapieschema der Multiple Sklerose. Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

<sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikation

<sup>2</sup> zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

<sup>3</sup> Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

<sup>4</sup> zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur in ausgewählten Zentren

mod nun mit über 200.000 Patienten-jahren zunehmend gut verstanden: »Soweit momentan beurteilbar, führt die Behandlung mit Fingolimod nicht zu wesentlichen Immunkompetenzproblemen oder der Entwicklung von Neoplasien«, so Gold.

Bei der Therapie der Neuromyelitis optica (NMO) rät die Leitlinie von der Gabe MS-spezifischer Therapeutika ab, da hierunter Verschlechterungen beobachtet wurden. Dagegen gewinnt Rituximab bei der Behandlung der NMO einen zunehmenden Stellenwert – das Medikament zeigt eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auch über einen längeren Zeitraum.

Eine nächste, umfassende Aktualisierung der MS-Leitlinie kündigte Gold für 2016 an. Dort sollen auch die Informationen zu den neu zugelassenen Therapien vertieft werden. Bis dahin können diese in den Qualitätshandbüchern des KKNMS nachgelesen werden, die über sekretariat@kkn-ms.de bezogen werden können. Die Aktualisierung der Leitlinie ist verfügbar auf den Internetseiten von DGN (<http://www.dgn.org/aktualisierungen.html>) und KKNMS (<http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fuer-experten>).

### Neue Nervenzellen nach Schlaganfall?

Das menschliche Gehirn kann auch im Erwachsenenalter neue Nervenzellen bilden – mit dieser Meldung machte vor einigen Jahren die Neurowissenschaft Furore. Denn bis dahin galt eisern: Erwachsene Gehirne bilden keine neuen Nervenzellen mehr. Allerdings: Die Neurogenese konnte beim gesunden Erwachsenen bisher nur im Hippocampus nachgewiesen werden. Seitdem suchten die Wissenschaftler auch nach neugebildeten Zellen in der Großhirnrinde. Und im Tierversuch sah es in jüngster Zeit ganz danach aus, dass auch hier neue Zellen entstünden – eine hervorragende Basis für neue Therapieansätze nach einem Schlaganfall. Diese Forschung hat nun mithilfe der aus der Archäologie bekannten Radiokarbonmethode eine überraschende Wendung erfahren: Offenbar werden im Kortex doch keine neuen

Zellen gebildet – weder bei Gesunden noch bei Patienten mit Schlaganfall. »Die Wiederherstellung von verlorenen Gehirnfunktionen nach einem ischämischen Schlaganfall im Kortex muss auf andere Ursachen, wie Plastizitätseffekte, zurückgehen«, sagt PD Dr. Hagen B. Huttner, Erlangen, Erstautor der Studie eines internationalen Forscherteams, die vor kurzem in Nature Neuroscience erschienen ist. Allerdings können geschädigte Nervenzellen ihr Erbgut reparieren und so überleben.

Die Forscher untersuchten posthum 20 Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, schließlich aber an nichtneurologischen Ursachen verstorben waren. Mithilfe der Radiokarbonmethode bestimmten sie das Alter der Nervenzellen in kleinen – gesunden und von Schlaganfall betroffenen – Gewebeproben des Kortex. Sie stellten dabei fest, dass die Neuronen genauso alt waren wie die Patienten selbst, jüngere Zellen gab es nicht. Diesen Befund bestätigen auch immunhistochemische Analysen und Untersuchungen zur Neukombination der Erbsubstanz: Beide Methoden erbrachten keine Hinweise auf eine nennenswerte Neubildung von Nervenzellen.

In die gleiche Richtung deutet die Suche nach dem Alterspigment Lipofuscin: Es ist in den ersten Jahren nach »Geburt« eines Neurons nicht nachweisbar, und die Forscher fanden in den Gewebeproben der verstorbenen erwachsenen Schlaganfallpatienten keine Neuronen ohne Lipofuscin.

### Folgen für die Rehabilitation nach einem Schlaganfall

»Wir haben gezeigt, dass im Zeitraum zwischen drei Tagen und 13 Jahren nach einem ischämischen Schlaganfall in der Großhirnrinde keine nachweisbare Neurogenese stattfindet, und auch keine extensive Synthese der Erbsubstanz«, so Huttner. Ansätze, die Neubildung von Neuronen nach einem solchen Schlaganfall mit Medikamenten einzuleiten, wären damit zumindest in den untersuchten Hirnregionen wahrscheinlich wenig erfolgversprechend.



»Das klingt ernüchternd, jedoch wäre es unseriös, den Menschen anhand der bisherigen Erkenntnisse allzu große Hoffnungen zu machen«, so Huttner. Ergebnisse von Nagetieren, bei denen eine Neurogenese gefunden wurde, können demnach nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Allerdings, ergänzt der Neurologe, bewahren überlebende Nervenzellen der Penumbra trotz der Minderdurchblutung ihre Fähigkeit, geschädigtes Erbmateriale zu reparieren. Dies würde bedeuten, dass jegliche funktionelle Erholung der Hirnrinde nach einem Schlaganfall vermutlich auch auf anderen Mechanismen als Neurogenese basieren müsste.

### Hirnforschung mit archäologischen Methoden

Die von Huttner und Kollegen eingesetzte Methode der Radiokarbonatierung wurde von einem schwedisch-deutschen Forscherteam erstmals auf diese Fragestellung angewandt. Gemessen wird dabei die Konzentration von radioaktiven C14-Kohlenstoff-Isotopen, die während oberirdischer Atomwaffentests des Kalten Krieges in die DNA von Nervenzellen eingelagert wurden. Im Jahr 1998 konnten schwedische Forscher in einer viel beachteten Studie bei fünf verstorbenen Krebspatienten eine Neurogenese im Hippocampus zeigen. Die Patienten hatten im Zuge ihrer Behandlung das Therapeutikum Bromodeoxyuridin erhalten, das sich in die DNA neu entstehender Zellen einlagert. Das Mittel war jedoch kurz darauf wegen Nebenwirkungen aus dem Verkehr gezogen worden – und damit nicht mehr für die Forschung verfügbar. In den Jahren darauf adaptierten die Forscher daher die aus der archäologischen Altersbestimmung bekannte Radiokarbonmethode. Schließlich konnten sie das Ergebnis bestätigen und präzisieren: Täglich bilden sich im Hippocampus eines Erwachsenen etwa 1.400 neue Nervenzellen. Jährlich werden etwa 2 % erneuert, und auch im Alter sinkt die Neubildungsrate nur unwesentlich.



Nachdem das Ausmaß der Neurogenese beim Menschen nunmehr in zwei verschiedenen Hirnarealen quantifiziert wurde, möchte Huttner sich einer dritten Region zuwenden, den Stammganglien. Diese liegen unweit der sogenannten Subventrikulärzone, eines Areals, in welchem auch beim Menschen Neurogenese vermutet wird. »Falls wir Neurogenese nach Schlaganfall in den Stammganglien feststellen würden, so könnte dies die Tür öffnen für neue therapeutische Optionen gegen Schlaganfälle in den entsprechenden Regionen«, so Huttner.

1. Huttner HB et al. The age and genomic integrity of neurons after cortical stroke in humans. *Nat Neurosci* 2014; 17(6):801-3.
2. Spalding KL et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153(6):1219-27.

#### Update Schlaganfall: Analyse der Lyse

Eine Lysetherapie in Stroke Units innerhalb von 90 Minuten führt zu den besten Ergebnissen – das zeigt eine aktuelle Auswertung aus deutschen Stroke Units, die vor kurzem im *British Medical Journal* erschienen ist [1]. Je kürzer die Zeitspanne von den ersten Schlaganfallsymptomen bis zum Behandlungsbeginn (Lyse), desto günstiger sind die Behandlungsergebnisse für den Patienten. »Trotz aller Aufklärungsarbeit in den letzten Jahren und der Öffnung des Zeitfensters bis 4,5 Stunden laut ECASS-Studie gilt immer noch: Bei einem Schlaganfall zählt jede Minute, so Prof. Dr. Werner Hacke, Heidelberg. Die Studie analysierte die Behandlungsergebnisse in deutschen Stroke Units von 2008 bis 2012. »Bei

insgesamt 12 % der Patienten wurde eine Lysetherapie durchgeführt, im Jahr 2012 waren es sogar 14 %, das ist eine der weltweit höchsten Behandlungsraten«, berichtet Hacke, der die Studie geleitet hat. Jede sechste Lyse konnte innerhalb von 90 Minuten nach dem Beginn der Symptome begonnen werden.

Die Studie bestätigte auch, dass die Behandlung so früh wie möglich beginnen muss: Die Behandlungsergebnisse sind besser, wenn die Therapie in den ersten 90 Minuten nach Schlaganfallbeginn erfolgt. Auch zwischen der 181. und 270. Minute ist eine Lysetherapie noch erfolgversprechend. Dies gilt auch für Patienten über 80 Jahren. »Die Ergebnisse zeigen, dass wir auch weiterhin Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung betreiben müssen und dass sich diese Mühe wirklich lohnt«, betont Professor Hacke.

Gumbinger C, Reuter B, Stock C et al., AG Schlaganfall. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ* 2014; 348: g3429

#### Schlaganfall im Schlaf: Zwischenergebnisse der europäischen WAKE UP-Studie

Prof. Dr. Christian Gerloff, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, stellte neue Zwischenergebnisse der WAKE UP-Studie vor. Diese europäische Studie unter Hamburger Führung widmet sich Patienten, die im Schlaf einen Schlaganfall erleiden – immerhin jeder fünfte Patient ist davon betroffen. Die von Gerloff koordinierte Studie untersucht, inwieweit diese Patienten ebenfalls für eine Lyse infrage kommen [1]. Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Architektur von WAKE UP sicher und nun der Weg frei ist für ein breites Patientenrecruiting [1].

Etwa 25 % aller Schlaganfälle treffen die Menschen im Schlaf. Weil bei diesen Patienten der Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht genau erfragt werden kann, können sie nicht von

der Thrombolyse profitieren. Das könnte sich bald ändern. Denn mittels spezieller Kernspin-Aufnahmen prüft die WAKE UP-Studie, wie lange ein Schlaganfall zurückliegt und ob ein Patient doch noch für eine Lyse infrage kommen könnte. An der WAKE UP-Studie beteiligen sich derzeit über 40 europäische Kliniken aus sechs Ländern. Die EU fördert das Projekt mit 11,6 Mio. Euro. Ziel ist es, insgesamt 800 Patienten einzuschließen, bislang nehmen 175 Patienten an der Studie teil. Die erste Sicherheitsanalyse im Juli 2014 ergab keine Risiken.

Vorarbeiten hatten gezeigt, dass sich mittels spezieller MRT-Sequenzen mit etwa 90-prozentiger Genauigkeit feststellen lässt, dass der Schlaganfall nicht länger als 4,5 Stunden zurückliegen kann [2]. Die spezielle MRT-Diagnostik ermöglicht es damit, auch bei einem Schlaganfall während des Schlafs diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer intravenösen Thrombolyse profitieren könnten. Anwendbar ist die Methode überall dort, wo ein Kernspintomograph für die Akutversorgung zur Verfügung steht, der technische Aufwand für die Bildanalyse ist gering.

»Bei einem positiven Ergebnis könnten zukünftig zahlreiche Patienten, die im Schlaf einen Schlaganfall erleiden, mit der Thrombolyse behandelt werden. Auf Europa bezogen, dürfte dadurch bei mehr als 10.000 Patienten eine erhebliche Behinderung durch den Schlaganfall verhindert werden«, so Gerloff. Finale Ergebnisse der WAKE-UP-Studie werden für 2017 erwartet.

1. Thomalla G, Fiebich JB, Ostergaard L, et al.; WAKE-UP investigators. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled led trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014 Aug; 9(6): 829-36.
2. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M et al.; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4,5 h of symptom onset (PREFLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011 Nov; 10(11): 978-86.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie – Pressekonferenzen im Rahmen der Neurowoche 2014



## MS proaktiv behandeln – Fallbeispiele

# MS-Therapie an der Krankheitsaktivität und den Bedürfnissen der Patienten orientieren

Die vor gut einem Jahr zugelassenen Wirkstoffe Teriflunomid und Alemtuzumab haben die Therapiemöglichkeiten bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose erweitert. Parallel dazu haben sich jüngst die Behandlungskonzepte der MS geändert: Statt wie früher üblich in eine Basis- und eine Eskalationstherapie zu differenzieren, richtet sich die Behandlung entsprechend der aktuellen Leitlinie des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) nun von Beginn an nach der Krankheitsaktivität des individuellen Patienten.

»Wir wollen der Erkrankung nicht hinterherlaufen, sondern früh und konsequent die Kontrolle haben«, erklärte *Professor Dr. Heinz Wiendl*, Münster, bei einem Symposium von Genzyme im Rahmen der Neurowoche 2014. Das entscheidende Behandlungsziel ist nach Wiendl dabei stets eine »bestmögliche Krankheitskontrolle«. Dank der erweiterten Therapiemöglichkeiten kann besser als früher auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten eingegangen werden. Was das im einzelnen Fall bedeutet, wurde im Rahmen des Symposiums in anschaulichen Fallbeispielen dargestellt.

### Fall 1: Teriflunomid – orale, einmal tägliche Therapie

*Dr. Boris-A. Kallmann*, Bamberg, hatte die Kasuistik eines 38-jährigen Patienten mitgebracht. Bei dem sportlich aktiven Mann, der aus beruflichen Gründen häufig im Ausland unterwegs ist, kam es im Juli 2013 zu einem ersten MS-Schub mit einer Retrobulbärneuritis mit charakteristischen MRT- und Liquorbefunden. Da das Diagnosekriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt war, wurde zunächst keine spezifische MS-Therapie eingeleitet.

Drei Monate später aber zeigten sich im kranialen MRT zwei neue Herde, so dass eine schubförmige MS zu diagnostizieren war. »Der Patient lehnte aufgrund seiner vielen Reisen eine Injektionstherapie kategorisch ab«, berichtete Kallmann. Nach eingehender Aufklärung über die Therapiemöglichkeiten entschied er sich für eine Behandlung mit Teriflunomid. »Als Begründung nannte der Pa-

tient die einfache orale, einmal tägliche Einnahme, die unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann«, erläuterte der Neurologe. Seit November 2013 wird der Patient mit täglich 14 mg Teriflunomid (Aubagio®) behandelt. Er entwickelte keinen weiteren Krankheitsschub und bei der MRT-Kontrolle im März 2014 zeigten sich auch keine neuen Herde. »Der Patient verträgt die Medikation gut und ist mit der Behandlung zufrieden«, so Kallmann.

### Fall 2: Alemtuzumab: »Window of Opportunity« nutzen

Nach den Erfahrungen von *PD Dr. Karl Baum*, Hennigsdorf, schätzen die Patienten an Alemtuzumab (Lemtrada®) vor allem, dass es sich um eine planbare, zeitlich eng begrenzte Behandlungszeit handelt und es zugleich Hoffnung auf einen nachhaltigen Effekt ohne weitere Therapiemaßnahmen gibt.

Wichtig dabei ist es nach seinen Angaben, das »Window of Opportunity« zu nutzen, bei Patienten mit entsprechender Krankheitsaktivität also frühzeitig Alemtuzumab einzusetzen. Das verdeutlicht die Kasuistik eines 37-jährigen Musikers. Der Mann, der im Kammerorchester den Kontrabass spielt, entwickelte im Dezember 2012 einen ersten MS-Schub mit acht im MRT nachweisbaren Läsionen. Er wurde mit Methylprednisolon und Interferon beta-1b behandelt. Im September 2013 kam es zu einem zweiten Schub mit sensomotorischen Defiziten im linken Bein. Im MRT zeigten sich nunmehr zwölf Läsionen, darunter drei Gd+-anreichernde Läsionen. Vom ersten Schub

### Reset des Immunsystems durch Alemtuzumab – Chancen und Risiken

Basis der guten klinischen Wirksamkeit von Alemtuzumab dürfte nach Angaben von Professor Wiendl der immunologische Wirkmechanismus des humanisierten monoklonalen Antikörpers sein. Dieser erkennt selektiv CD52, ein Protein, das vor allem auf der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten exprimiert wird. Es resultiert daraufhin eine rasche Depletion, insbesondere von zirkulierenden B- und T-Zellen mit nachfolgender Repopulation. Das spezifische Muster der T- und B-Zell-Repopulation ändert die Balance des Immunsystems und induziert damit offensichtlich, so Wiendl, eine Art »Reprogrammierung des Immunsystems«.

Neben akuten infusionsassoziierten Reaktionen können im weiteren Verlauf Autoimmunerkrankungen wie eine idiopathisch thrombozytopenische Purpura, Nephropathien und Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten. »Bei frühzeitiger Entdeckung sind die sekundären Autoimmunerkrankungen in der Regel gut zu behandeln«, erklärte Professor Wiendl. »Deshalb auch die Notwendigkeit des konsequenten monatlichen Monitorings bis zu vier Jahre nach letzter erfolgter Alemtuzumab-Infusion«.

bestanden weiterhin als Residuum Parästhesien der Füße. Es wurde die Diagnose einer (hoch)aktiven MS gestellt und der Patient über die Therapieoptionen informiert. Er entschied sich für eine Behandlung mit Alemtuzumab und gab als Grund die kurze, planbare Therapie an sowie die Hoffnung, nachhaltig einen weiteren Krankheitsschub zu verhindern, da er fürchtete, sonst seiner beruflichen Tätigkeit als Musiker möglicherweise nicht mehr nachkommen zu können, so Baum. | BB |

Quelle: Satellitensymposium »Rechtzeitig und effektiv behandeln: Teriflunomid und Alemtuzumab – 1 Jahr in der Anwendung« im Rahmen der Neurowoche 2014, München, 16.09.2014. Veranstalter: Genzyme GmbH

## Schlaganfallprävention

## Vorhofflimmern im Fokus

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) stellen eine wichtige Option für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern dar. Neben den randomisierten Zulassungsstudien und deren Subgruppenanalysen stehen jetzt auch zunehmend Erfahrungen und Daten aus der klinischen Versorgungsforschung zur Verfügung, die das Vorgehen in speziellen Situationen erleichtern.

### Vor und nach dem Schlaganfall: Vorhofflimmern detektieren

Der ischämische Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Behinderung und Tod, bis zu 30 % der Fälle sind jedoch kryptogen. Häufig liegt ihnen ein unerkanntes paroxysmales Vorhofflimmern (pVHF) zugrunde. Solche Fälle zu detektieren, sei sehr wichtig, da embolische Schlaganfälle bei Vorhofflimmern sehr effektiv durch Antikoagulation verhindert werden könnten, sagte *Prof. Dr. Roland Veltkamp*, Heidelberg. NOAK seien derzeit die effektivsten Substanzen zur Schlaganfallprävention bei pVHF, Voraussetzung für ihren Einsatz sei jedoch dessen Diagnose.

Als Methoden stehen das wiederholte 12-Kanal-EKG, das 24-Stunden-Holter-EKG, ein prolongiertes EKG-Monitoring, ein Schrittmacher-Readout und als Goldstandard ein implantierter Eventrecorder zur Verfügung, wobei die diagnostische Leistungsfähigkeit in der genannten Reihenfolge zunimmt. Der Eventrecorder mit automatisiertem Algorithmus für die Analyse des EKG-Monitorings verbessert die Detektionsrate im Vergleich mit anderen Modalitäten signifikant. Dies zeigte nicht zuletzt die Studie Crystal AF (Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation [1]). Sie schloss 447 Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen ein, bei denen in den ersten 24 Stunden nach dem Insult kein VHF im Langzeit-EKG nachgewiesen konnte, und verglich die VHF-Detektionsraten eines implantierten Eventrecorders mit denen des konventionellen EKG-Monitorings. Die Unterschiede waren hochsignifikant und betragen – 8,9 % vs. 1,4 % in den ersten sechs Monaten,

– 12,4 % vs. 2,0 % im ersten Jahr sowie

– 30,0 % vs. 3 % nach drei Jahren.

Ein ähnliches Ergebnis bei 572 Schlaganfallpatienten erbrachte die Studie EMBRACE (Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke [2]), hier lag die Detektionsrate bei 16,1 % vs. 3,2 %.

Der Bedarf für Sekundärprävention sei damit sehr groß, sagte Veltkamp, die Implantation eines Eventrecorders jedoch aufwändig und teuer. Es müsse eine sorgfältige Patientenselektion anhand von klinisch-technischen Scores, EKG-Parametern und Biomarkern vorgenommen werden. Ob alternativ ein blandes »One does it all«-Vorgehen mit NOAK zu vertreten sei, müssten künftige Studien zeigen, so Veltkamp.

### NOAK: von den Zulassungsstudien in die klinische Praxis

In den randomisierten kontrollierten Studien, die zur jeweiligen Zulassung führten, verhinderten alle NOAKs mindestens so viele Schlaganfälle oder systemische Embolien wie die Vergleichssubstanz, der Vitamin-K-Antagonist (VKA) Warfarin, und dies bei einer geringeren oder zumindest nicht höheren Rate an schweren Blutungen, erinnerte *Prof. Dr. Sylvia Haas*, München. Bemerkenswert dabei ist, dass die Studien deutliche Unterschiede in den eingeschlossenen Patienten-Kollektiven zeigten: Mit

einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 3,48 und vorangegangenen Schlaganfällen in 55 % waren die mit Rivaroxaban behandelten Patienten in ROCKET AF [3] deutlich stärker betroffen als die mit Apixaban bzw. Dabigatran behandelten Patienten in ARISTOTLE [4] bzw. RE-LY [5] (Tab. 1).

Inzwischen wurden zu Rocket AF zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, die Aufschluss über die Konsistenz des Therapieeffekts bei bestimmten Risikokonstellationen geben. So erwies sich Rivaroxaban als ebenso wirksam und sicher wie im ROCKET AF Gesamtkollektiv

- bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) [6]
- bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall/TIA [7]
- bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt [8]
- bei Patienten mit Herzinsuffizienz [9]
- bei Patienten mit Niereninsuffizienz (K<sub>Cr</sub>Cl 30–49 ml/min) [10]
- bei Patienten mit Diabetes mellitus [11]
- bei Patienten nach Kardioversion oder Katheterablation [12].

Die Gruppen der über 75-Jährigen und der Niereninsuffizienten sei insofern bedeutsam, als bei diesen Patienten die Sekundärprävention mit VKA aus Angst vor Blutungskomplikationen auch bei bestehender Indikation häufig nicht durchgeführt werde, sagte Haas.

Zunehmend gibt es für NOAK auch »real world«-Daten aus der Versorgungsforschung. Als Kernbotschaften aus derzeit laufenden Registerstudien nannte Haas

- eine oft nicht leitliniengerechte Antikoagulanzenverordnung mit zu geringem Einsatz bei hohem Schlaganfallrisiko (GARFIELD AF [13])
- die häufige und möglicherweise unnötige Verordnung von Kom-

Tab. 1: Unterschiede der Patientenkollektive in den Zulassungsstudien

	RE-LY Dabigatran 150 mg 2 x tgl.	RE-LY Dabigatran 110 mg 2 x tgl.	ARISTOTLE Apixaban 5 mg 2 x tgl.	ROCKET-AF Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl.
CHADS <sub>2</sub> -Score (mean)	2,2	2,1	2,1	3,48
Früherer Schlaganfall	20,3 %	19,9 %	19 %	55 %

binationstherapien (NOAK und Plättchenhemmer) bei Patienten mit Vorhofflimmern (PREFER AF [14])

**Schlaganfall unter NOAK**

Bei der akuten Therapie von Schlaganfällen (Ischämie/Thrombolyse oder aber Hämorrhagie) müssen nach Dr. med. T. Steiner, Frankfurt, Zeitpunkt der Einnahme und die Dosis des NOAK, die Nierenfunktion, mögliche Wechselwirkungen sowie Ergebnisse aus Gerinnungstests beachtet werden.

Die mediane Plasmakonzentration und Anti Faktor Xa-Aktivität von Rivaroxaban ist 2–4 Stunden nach der Einnahme am höchsten, um 16–24 Stunden nach Einnahme stark abzufallen [15]. Die Gerinnungstests werden durch die verschiedenen NOAK in unterschiedlichem Maß beeinflusst (Tab. 2), wobei die Aussagekraft teilweise noch zu klären ist.

Zum Management schwerer Blutungen unter NOAK gab Steiner folgende Empfehlung:

- sofortiges Absetzen von NOAK
- Gabe von Aktivkohle bei Einnahme des NOAK innerhalb der letzten zwei Stunden
- Blutdrucksenkung <140 mmHg
- Gabe von Prothrombinkomplex (PCC) 30–50 U/kg (alternativ aPCC, FFP, rFVIIa)
- ggfs. Coiling/Clipping bei Subarachnoidalblutung, ggfs. Operation bei Schädelhirntrauma.

Der Wiederbeginn der Therapie mit NOAK hängt nach Steiner von der Schwere des Schlaganfalls ab: Nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) kann die Therapie bereits nach einem Tag fortgesetzt werden, nach einem kleinen Infarkt nach drei Tagen, bei einem mittleren Infarkt nach einer Woche, und bei einem großen, behindernden Infarkt muss unter Umständen zwei bis drei Wochen bis zum Restart gewartet werden. | B. Bülau |

**Literatur**

1. Sanna T et al. N Engl J Med 2014; 370: 2478-86.
2. Gladstone DF et al. NEJM 2014; 370:2467-77.
3. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
5. Granger CB et al. N Engl J Med 2011 365:981-92.
6. Halperin JL et al. Stroke 2012; 43: A148.
7. Hankey G et al. Lancet 2012; 11: 315-22.
8. Mahaffey KW et al. European Heart Journal 2014; 35: 233-41.
9. van Diepen S et al. Circ Heart Fail 2013; 6(4): 740-47.
10. Fox KAA et al. 2011; 32: 2387-2394.
11. Halperin JL et al. AHA 2012; Abstract 15544
12. Piccini JP et al. Abstr AHA Nov. 2012.
13. Kakkar AK et al. PLoS ONE 2013; 8(5): e63479.
14. de Caterina R. et al Heart 2014.
15. Diener HC et al. Lancet Neurology 2013; 12: 677-88.
16. Steiner T et al. Clin res Cardiol 2013; 102: 399-412.
17. Heidebuchel H et al. EHRA-Practical Guide Eur heart J 2013; 15: 625-65.
18. McGrath ER et al. Int J Stroke 2014; 9: 71-78.

Quelle: Satellitensymposium »Schlaganfall aktuell: Vorhofflimmern im Fokus« im Rahmen der Neurowoche 2014, München, 17.09.2014. Veranstalter: Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Tab. 2: Gerinnungstests unter NOAK (nach Vortrag Steiner [15–18])

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
	<b>Peak- und Talspiegel</b>			
<b>Peakwerte (h)*</b>	2 aPTT	1–4 Anti-Xa-Act (PT, aPTT)	1–2 Anti-Xa-Act	2–4 Anti-Xa-Act (PT, aPTT)
<b>Talspiegel (h)*</b>	12–24	12–24	12–24	16–24
	<b>Routine-Gerinnungstests und NOAKS</b>			
<b>aPTT</b>	↑↑ qualitativ	↔ bis ↑ qualitativ	↑ bis ↑↑** (qualitativ)	↑ bis ↔ qualitativ
<b>PT</b>	↑ –	↑ qualitativ	↑ bis ↑↑** (qualitativ)	↑ bis ↑↑ qualitativ
<b>INR</b>	↑ –	↑ qualitativ	↑ (qualitativ)	↑ bis ↑↑ qualitativ
<b>TT</b>	↑↑↑↑ qualitativ	↑ –	↑ –	↔ –
	<b>Spezielle Gerinnungstests</b>			
<b>dTT</b>	geeignet	–	–	–
<b>ECT</b>	geeignet	–	–	–
<b>Anti-Faktor-Xa-Test</b>	–	quantitativ, keine Daten	quantitativ, keine Daten	quantitativ, keine Daten
<b>Anti-Faktor-Xa-Test, kalibriert</b>	–	> 10 ng/ml		> 100 ng/ml

↑ = geringer Anstieg oder leichte Verlängerung; ↑↑ = mittlerer Anstieg oder Verlängerung; ↑↑↑ = großer Anstieg oder starke Verlängerung; ↑↑↑↑ = sehr starker Anstieg oder sehr starke Verlängerung; ↔ = neutraler Effekt

aPTT: activated Thromboplastin Time; PT: Prothrombin Time; INR: International Normalized ratio; ECT: Ecann Clotting Time; TT: Thrombin Time

\*Stunden nach Einnahme; \*\*Beziehung zwischen Testwert und Blutungsrisiko unklar

**Orale MS-Basistherapie mit Dimethylfumarat**

**Starker Effekt bereits in frühem Krankheitsstadium**

Die Fortschritte bei der Therapie der Multiplen Sklerose machten eine Aktualisierung der Behandlungsleitlinien erforderlich. Neu in das Update aufgenommen wurde unter anderem Dimethylfumarat. Der Wirkstoff gehört einer für die MS-Therapie neuen Wirkstoffklasse an und wird oral verabreicht. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen ist eine mindest so gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei Einsatz der etablierten parenteral zu applizierenden Basistherapeutika zu erwarten.

Die gegenwärtige Datenlage lässt klar erkennen, dass sich bei frühem Therapiebeginn der Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose lang-

fristig modulieren lässt. Um dieses »Window of Opportunity« zu nutzen sollte nach Überzeugung von Prof. Bernd Kieseier, Düsseldorf, jedoch nicht nur so früh wie möglich interveniert, sondern auch möglichst rasch gewechselt werden, wenn die erste Therapie versagt. »Wir haben gelernt, dass bereits in den ersten Jahren der Erkrankung etwa 50% der Behinderungsprogression unabhängig von der Schubaktivität ist – am Anfang also nicht nur Entzündungsaktivität vorhanden ist, sondern tendenziell auch schon neurodegenerative Prozesse ablaufen.«



**Neuer Wirkmechanismus**

Dem individuellen Ansprechen der MS-Patienten auf die verlaufsmodifizierenden Therapien lässt sich heute dank des größeren Armamentariums eher gerecht werden als früher. In den von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im September 2014 aktualisierten Leitlinien zur Stufentherapie der MS wurde in die Gruppe der Medikamente zur Behandlung von Patienten mit milder/moderater Verlaufsform (früher als Basistherapeutika bezeichnet) um drei Alternativen erweitert.

Zu den Newcomern gehört auch Dimethylfumarat (Tecfidera®). Der Wirkmechanismus ist neu und noch nicht vollständig entschlüsselt. Blutuntersuchungen bei MS-Patienten zeigen eine erhöhte Expression des NQO1-Gens (NAD(P)H-Dehydrogenase) an. Für die Transkription dieses Gens ist der Nrf2-Transkriptionsfaktor

erforderlich. Dies lässt darauf schließen, dass Dimethylfumarat in vivo zur Aktivierung des Nrf2-Signalweges beiträgt. Dabei handelt es sich um einen körpereigenen Abwehrmechanismus, der Zellen vor potenziell schädlichen Einflüssen wie Inflammation und oxidativem Stress schützt – also Pathomechanismen, die als MS-typisch gelten.

Dimethylfumarat wird nicht gespritzt, sondern zweimal täglich eingenommen. Die Hartkapseln sind mit magensaftresistenten Mikrotabletten gefüllt, die gleichmäßige Wirkspiegel ermöglichen sollen.

**Schutz vor Behinderungsprogression**

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dimethylfumarat wird durch ein umfangreiches Studienprogramm mit über 2.600 MS-Patienten belegt [1, 2]. In einer der Zulassungsstudien wurde ein unverblindeter Arm mit Glatirameracetat mitgeführt. Das könne man zwar nicht statistisch auswerten, betonte Prof. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim. Aber man erhalte zumindest eine Hausnummer zur Wirkstärke von Dimethylfumarat. Die Schubratenreduktion um 44 % versus 29 % unter Glatirameracetat lasse erkennen, dass es sich bei Dimethylfumarat um eine sehr wirksame Substanz handele im Vergleich zu dem, was man bisher zur Verfügung gehabt habe.

Persönlich für noch beeindruckender hält Mäurer den Effekt von

Dimethylfumarat auf die Krankheitsaktivität bei neudiagnostizierten und bisher unbehandelten MS-Patienten. Die gemeinsame Analyse dieser Subgruppe aus den Studien »DEFINE« und »CONFIRM« habe gezeigt, dass Dimethylfumarat nicht nur signifikant mehr Patienten vor einem Schub verschone als Placebo (relative Risikoreduktion 56 %), sondern bereits in diesem frühen Krankheitsstadium auch signifikant häufiger eine Behinderungsprogression verhindere. Zu einer EDSS-Verschlechterung sei es im Verumkollektiv in 7 % versus 23 % in der Kontrollgruppe gekommen, was einer Risikoreduktion um 71 % entspräche [3].

An Nebenwirkungen sind unter Dimethylfumarat am häufigsten Flushsymptome wie Hitzewallungen, Juckreiz, Hautausschlag oder Erythem und gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit/ Erbrechen oder Bauchschmerzen zu erwarten. Das Risiko ist im ersten Behandlungsmonat am höchsten und nimmt im Laufe der Behandlung ab.

| Gabriele Blaeser-Kiel |

**Literatur**

1. Gold R et al. N Engl J Med 2012; 367: 1098-10107
2. Fox RJ et al. N Engl J Med 2012; 367: 1087-1097
3. Gold R et al. Mult Scler 2014. Epub ahead of print

Satellitensymposium »Wirksamkeit im Fokus: Patientenbedürfnisse im Blick« am 17. September 2014 bei der Neurowoche 2014 in München (Veranstalter: Biogen Idec GmbH)

**Engmaschige Blutbildkontrollen**

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) empfiehlt in seinem Qualitätshandbuch zu Dimethylfumarat (Tecfidera®) die Kontrolle des großen Blutbilds in regelmäßigen Abständen von sechs bis acht Wochen. Damit können Leukopenien und Lymphopenien identifiziert werden, die das Risiko für opportunistische Infektionen erhöhen. Dazu zählt die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), an deren Folgen kürzlich eine mit Dimethylfumarat behandelte MS-Patientin verstarb.

[www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/basistherapie/fuer-experten-basistherapie-fumarat](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/basistherapie/fuer-experten-basistherapie-fumarat)



Um das Thema Behinderungsprogression ging es auch im Satellitensymposium der Firma Merck Serono im Rahmen der Neurowoche am 17. 09. 2014 in München. Dass Schubaktivität und Behinderungsprogression Hand in Hand gehen, ist heute nicht mehr so sicher, erläuterte Prof. Dr. R. Diem, Heidelberg. Es gibt durchaus Fälle mit niedriger Schubaktivität und hoher Neurodegeneration und umgekehrt, wobei die Pathomechanismen der Neurodegeneration ebenso wie mögliche Interventionen noch diskutiert werden. Unbestritten ist jedoch, dass eine frühzeitige Immuntherapie der MS das Erreichen eines EDSS von 3 hinauszögern kann. Nach diesem Behinderungsgrad verläuft die Krankheit unabhängig von ihrem Beginn bei allen Patienten nahezu parallel weiter. Interferon  $\beta$ -1a (Rebif®) konnte in der PRISMS-Studie die Behinderungsprogression um drei Jahre verzögern, bei hochfrequenter Anwendung waren 90 % der Patienten nach 15 Jahren noch gehfähig. | DF |



Neben der Vielzahl kontrollierter Studien belegt die mehr als zwanzigjährige Erfahrung im klinischen Alltag die Wirksamkeit und Sicherheit der Beta-Interferone auch in der Langzeitanwendung. In Hinblick auf das inzwischen sehr komplexe therapeutische Armamentarium sind das für MS-Patienten wichtige Kriterien bei der Risiko-Nutzen-Abwägung im Entscheidungsprozess für oder gegen eine der verschiedenen – neuen oder etablierten – Optionen der Basistherapie. Nicht zu unterschätzende Kofaktoren sind die Darreichungsform und Anwendungsfrequenz, von denen es häufig abhängt, wie gut die Patienten die Therapie in ihren individuellen Alltag integrieren können (Infokasten).

### Pegylierung verlängert Halbwertszeit

Vor diesem Hintergrund stellt für Prof. Bernd Kieseier, Düsseldorf, die Ergänzung der Basistherapeutika-Palette mit Peginterferon beta-1a (Plegridy®) einen erheblichen Fortschritt dar. Die Pegylierung sei ein seit über dreißig Jahren bewährtes Verfahren, mit dem sich die pharmakologischen Eigenschaften von Arzneimitteln verbessern ließen. Zentrale Vorteile pegylierter Wirkstoffe bestünden unter anderem in der verlängerten Halbwertszeit, einer erhöhten Wirkstoffexposition, dem verbesserten Schutz gegen den Abbau durch Proteasen, der reduzierten Immunogenität sowie der verlangsamten renalen Eliminierung.

Bei der Pegylierung wird der Wirkstoff kovalent an das Polymer Polyethylenglykol (PEG) gebunden. Die Herausforderung dabei besteht unter anderem darin, dass für jedes Molekül ein passendes PEG ermittelt werden muss. Für Peginterferon beta-1a wurde das – für die Rezeptorbindung nicht relevante – terminale Stickstoffende des »Muttermoleküls« an ein 20.000 Dalton großes Methoxypolyethylenglykol-O-2-Methylpropionaldehyd-Polymer gebunden.

### 34 % der Patienten frei von Krankheitsaktivität

Die Zulassung von Peginterferon beta-1a zur Behandlung von Patienten

## Pegyliertes Interferon beta-1a alle zwei Wochen subkutan

# Mit niedriger Applikationsfrequenz MS-Therapie besser in den Alltag integrierbar

Zur Basistherapie der Multiplen Sklerose sind die Beta-Interferone heute fest etabliert. Ein bekanntes Hindernis für die erforderliche Adhärenz ist die Notwendigkeit des mehrmals wöchentlichen Injizierens. Jetzt kann man den Betroffenen eine chemisch modifizierte Alternative anbieten, die nur noch alle zwei Wochen subkutan appliziert werden muss. Peginterferon beta-1a ist das erste und bisher einzige pegylierte Interferon für Patienten mit MS. Der Newcomer verbindet die bewährten Eigenschaften dieser Immunmodulatoren mit einer erhöhten systemischen Wirkstoffexposition.

mit schubförmig-remittierender MS erfolgte auf Basis der Ergebnisse der ADVANCE-Studie (n=1.512). Primärer Endpunkt war die Schubrate nach einem Jahr. Ein nach Aussage von Kieseier sehr mutiger Endpunkt. Denn in den Zulassungsstudien für die anderen Beta-Interferone sei die Wirksamkeit erst nach zwei Jahren beurteilt worden. Deshalb halte er auch die 36%ige Reduktion der jährlichen Schubrate (p=0,0007) und die 54%ige Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression (p=0,0069) für extrem eindrucksvoll [1, 2].

Die gute Wirksamkeit nach einem Jahr spiegelte sich auch in der kernspintomografisch nachweisbaren Krankheitsaktivität wider: Gegenüber Placebo hatte Peginterferon beta-1a die durchschnittliche Zahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen um 86% (p<0,0001), der neuen T1-Läsionen um 53% (p<0,0001) und der neuen oder sich neu vergrößern T2-Läsionen um 67% (p<0,0001) reduziert. Insgesamt blieb etwa ein Drittel der Patienten unter der Behandlung mit Peginterferon beta-1a im ersten Therapiejahr frei von messbarer Krankheitsaktivität [3].

Die Sicherheitsdaten aus der ADVANCE-Studie bestätigten für Peginterferon beta-1a das bisher bekannte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Beta-Interferone. Über die typischen grippeähnlichen Beschwerden klagten weniger als der Hälfte der Patienten. Die Nebenwirkungen traten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und waren meist leicht bis moderat ausgeprägt.

Für die Anwendung von Peginterferon beta-1a steht mit dem Plegridy®

Fertigen eine automatische Injektionshilfe zur Verfügung, die es auch Patienten mit feinmotorischen Einschränkungen erlaubt, die Injektion ohne fremde Hilfe ausführen zu können. Der vorgefüllte Pen enthält eine Einzeldosis Peginterferon beta-1a in der Standarddosierung von 125 µg. Für die vierwöchige Dosisesskalationsphase bei Therapiebeginn steht eine Starterpackung (Titrationskit) zur Verfügung.

| Gabriele Blaeser-Kiel |

### Spritze oder Tablette?

#### Ausschlag gibt die Anwendungsfrequenz!

Wie stellen sich die MS-Patienten die ideale Therapie vor? Um das herauszufinden, haben sich sogenannte Conjoint-Analysen bewährt. Dabei werden jeweils zwei hypothetischen Behandlungsoptionen gegenübergestellt und die Patienten müssen sich für eine der beiden entscheiden. Bei einer Befragung von 156 MS-Kranken an der neurologischen Universitätsklinik Erlangen favorisierten bei der Wahl zwischen »Tablette« oder »Injektion« – unter der Voraussetzung gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit – 93% die Tablette und 7% die Injektion. Anders sah das aus, als die Frequenz als zusätzliche Variable mit einfluss. Bei der Gegenüberstellung »Tablette 3-mal täglich« versus »Injektion 1-mal wöchentlich« habe die Mehrheit der Injektion (56%) den Vorzug gegenüber der Tablette (44%) gegeben, berichtete Privatdozentin Anne Waschbisch. Noch eindeutiger sei der Präferenz bei noch längeren Injektionsintervallen gewesen [4].

### Literatur

1. Calabresi P et al. Lancet Neurol 2014; 13: 657-665
2. Newsome SD et al. CMSC/ACTRIMS 2014; Poster # DX57
3. Arnold D et al. AAN 2014; Abstract # S4.007
4. Utz KS et al. Ther Adv Neurol Disord 2014; 7: 263-275

Satellitensymposium »Wirksamkeit im Fokus: Patientenbedürfnisse im Blick« am 17.09.2014 bei der Neurowoche 2014 in München. Veranstalter: Biogen Idec GmbH