

Morbus Parkinson

Safinamid – bald ein unverzichtbares Add-on?

Als eine der wichtigsten Herausforderungen der Parkinson-Therapie gilt die Kontrolle von motorischen Komplikationen, die in mittleren und fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung während einer Behandlung mit Levodopa auftreten: das »Wearing-off« und die »Off«-Symptomatik. Bisher ist es noch nicht ausreichend gelungen, diese motorischen Komplikationen medikamentös zufriedenstellend unter Kontrolle zu bringen. Mit Safinamid, das ab 15. Mai als Xadago® (Zambon) in Deutschland erhältlich ist, steht nun ein Add-on mit einem einzigartigen dualen Wirkmechanismus zur Verfügung, das auf die Normalisierung dieser motorischen Komplikationen abzielt.

Dass Patienten mit einer mittleren bis fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit von Safinamid als Add-on-Therapie zu L-Dopa profitieren können, ist durch die Ergebnisse von multizentrischen, plazebo-kontrollierten, doppelblinden Studien belegt, berichtete Prof. Heinz Reichmann, Dresden.

An der Phase-III-Studie o16 und ihrer Verlängerungsstudie o18 nahmen Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8,3 Jahren teil (Hoehn & Yahr-Stadium I–IV im Off), die unter einer stabil eingestellten L-Dopa-Therapie motorische Fluktuationen (> 1,5 Stunden/Tag im Off) aufwiesen. Über sechs Monate erhielten die Studienteilnehmer eine Zusatztherapie mit entweder Safinamid 50 mg (n=223) oder 100 mg (n=224) oder Plazebo (n=222).

Im therapeutischen Alltag, kommentierte Reichmann, werde man mit 50 mg starten und als Zieldosis 100 mg Xadago® pro Tag – am besten morgens als Einmaldosis – verordnen.

In beiden Dosierungen bewirkte Safinamid einen signifikanten Anstieg der täglichen On-Zeit von 9,5 Stunden zu Baseline auf rund 11 Stunden. Die Unterschiede in den On/Off-Zeiten waren in beiden Dosierungen (50 und 100 mg/Tag) bereits ab der ersten Untersuchung (Woche 4) signifikant im Vergleich zu Plazebo. Eine signifikante Überlegenheit von Safinamid 50 und 100 mg/Tag gegenüber Plazebo zeigte sich auch in Bezug auf die UPDRS-III (Motor) Scores, den klinischen Gesamteindruck (CGI-S, Clinical Global Impression-Severity) und auf die Lebensqualität (PDQ-39-Gesamtscore).

In Studie o18, der Extensionsphase von Studie o16, blieben die Effekte von Safinamid als Add-on-Therapie über

insgesamt zwei Jahre erhalten. Ein besonderer Benefit zeigte sich bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie o16 moderate bis schwere Dyskinesien aufwiesen (Dyskinesia Rating Scale [DRS]-Gesamtwert > 4). Bei ihnen kam es unter Safinamid 100 mg zu einer signifikanten Reduktion des DRS-Gesamtwerts während der On-Zeit nach 24 Monaten (p=0,0317 vs. Plazebo).

In der 24-wöchigen SETTLE (Safinamide Treatment as add-on to Levodopa in idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations)-Studie erhielten 549 stabil auf L-Dopa eingestellte Patienten mit einer Krankheitsdauer > 3 Jahren und motorischen Fluktuationen eine Zusatztherapie mit Safinamid (50 oder 100 mg/d) oder Plazebo. Eine signifikante Zunahme der On-Zeit unter Safinamid im Vergleich zu Plazebo zeigte sich bereits in der zweiten Woche (+1,04 vs. +0,40 Stunden/Tag). Dieser Effekt blieb während der gesamten Studie erhalten. Die gute Wirksamkeit war mit einem günstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil assoziiert. Safinamid habe keinen relevanten Einfluss auf das QTc-Intervall und auch kein klinisch relevantes Interaktionspotenzial, betonte Reichmann.

Dualer dopaminerger und anti-glutamaterger Wirkmechanismus

Zugelassen ist das Medikament zunächst zur Begleittherapie zu L-Dopa und/oder Dopamin-Agonisten. Ursprünglich wurde Safinamid als Antiepileptikum entwickelt, daher kann man ihm zumindest ein antiepileptisches Potential – ebenso wie ein schmerzlinderndes – nicht absprechen.

Die Substanz wirkt einerseits dopaminerg durch eine Hemmung der

dopaminabbauenden Monoaminoxidase B, erläuterte Prof. Dirk Woitalla, Essen. Safinamid bietet die erste MAO-B-Inhibition, die sich nicht kovalent an das Enzym bindet, das heißt, dass das Enzym nicht neu synthetisiert werden muss. Safinamid löst sich wieder aus der Bindung. Treten negative Effekte auf, kann durch das Absetzen der Medikation eine Restitution erreicht werden. Das ist bei den anderen MAO-Hemmern, die auf dem Markt verfügbar sind, nicht der Fall.

Zusätzlich blockiert Safinamid spannungsabhängig Natriumkanäle, moduliert Kalziumkanäle und reduziert so die schädliche glutamaterge Überaktivität der Neurone. Der besondere Vorteil des Medikaments besteht darin, dass es das abnorme Feuern übererregter Neurone normalisiert, physiologisch tätige Neurone aber in Ruhe lässt.

Darüber hinaus wirkt die Substanz als »Lokalmatador«. Denn sie ist nur effektiv in spezifischen motorischen Hirnarealen wie z. B. dem Putamen, ohne dass sie das mesolimbische Belohnungssystem (Nucleus accumbens) streift. Von daher sind keine Nebenwirkungen wie Impulskontroll- oder Zwangsstörungen zu erwarten, wie das bei Dopamin-Agonisten der Fall ist.

Ein Plus ist auch die Kombinationsfähigkeit: Safinamid kann mit einem MAO-A-Hemmer und auch SSRI gemeinsam angewendet werden, wenn z. B. eine Depression als Komorbidität behandelt werden soll.

| D. Fernholz |

Quelle: Launch-Pressekonferenz »Parkinson-Therapie: Xadago® – Ein neues Medikament mit dualem Wirkmechanismus« im Rahmen des 9. Deutschen Parkinson-Kongresses am 16. April 2015 in Berlin veranstaltet von der Zambon GmbH

10 Jahre IncobotulinumtoxinA

Maximale Behandlungsflexibilität

Die Einführung von Botulinumtoxin bewirkte einen Paradigmenwechsel in der Therapie von Dystonien und spastischem Syndrom. Durch Zulassung von IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) im Jahr 2005 hat es eine Reihe von wichtigen wissenschaftlichen Weiterentwicklungen gegeben. Denn wie Experten auf einem Symposium anlässlich des 5. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses in Berlin betonten, liegen zu diesem Botulinumtoxin mehrere innovative Studien vor, die die Möglichkeit eines weiter Patienten-orientierten und sehr flexiblen Einsatzes eröffnen.

Als zentralen Fortschritt von IncobotulinumtoxinA nannte Prof. Dr. Jörg Wissel, Berlin, den aufgrund der technisch anspruchsvollen Entwicklung – im Vergleich zu anderen verfügbaren Botulinumtoxinen – geringsten Fremdproteingehalt bei höchster spezifischer biologischer Aktivität. Er sieht hierin einen Grund dafür, dass bei etwa 1 Million behandelten Patienten bislang noch keine neutralisierenden Antikörper aufgetreten sind, zu einem Therapieversagen geführt haben. Zudem sei IncobotulinumtoxinA frei von Komplexproteinen und als einziges Botulinum Neurotoxin-Präparat bei Raumtemperatur lagerbar, ergänzte Wissel. Wäre dies nicht der Fall, könnte bei Unterbrechung der Kühlkette ein Wirkverlust eintreten.

Überlegenheit gegenüber Placebo

IncobotulinumtoxinA ist heute jeweils bei Erwachsenen indiziert zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus, zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand bei Erwachsenen [1]. Die Erstzulassungen basieren auf zwei Non-Inferiority-Studien, die eine Nicht-Unterlegenheit von IncobotulinumtoxinA gegenüber OnabotulinumtoxinA bei zervikaler Dystonie und Blepharospasmus ergaben [2, 3]. Anschließend wurde die Wirksamkeit auch gegenüber Placebo gezeigt.

Etwa in der Zulassungsstudie für Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall, in der sich an eine maximal 20-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase mit einer Injektion (bis zu 400 Einheiten [U]) eine

offene Phase über bis zu 69 Wochen mit bis zu fünf Injektionen anschloss [4]. In der Doppelblind-Phase ließ sich gegenüber Placebo eine signifikant stärkere Reduktion des Muskeltonus ($p < 0,009$) beobachten, in der Langzeitphase konnte jeweils vier Wochen nach den Injektionen eine signifikante Reduktion des Muskeltonus gegenüber Baseline bei zugleich guter Verträglichkeit erzielt werden ($p < 0,001$).

Kurze Intervalle, hohe Dosierung

Laut Wissel bestätigten darüber hinaus zwei neue Studien – ebenfalls mit doppelblinder, placebokontrollierter (eine Injektion) und offener (bis zu fünf Injektionen) Phase über bis zu 89 Wochen – die positiven Effekte einer flexiblen Reinjektion im Abstand von mindestens sechs Wochen sowohl bei Blepharospasmus (< 50 U pro Auge) als auch bei zervikaler Dystonie (120 oder 240 U) [5, 6]. Die meisten Patienten seien im Wirkmaximum zufrieden mit der Therapie, doch bei einigen stelle sich eine Unzufriedenheit vor der nächsten Injektion ein; demnach benötigten einige Patienten die Injektionen womöglich individuell in kürzeren Abständen als den üblichen 12 bis 14 Wochen, erklärte Prof. Dr.

Jörg Müller, Berlin, den Ansatz. Nach seinen Ausführungen waren in den beiden Studien die häufigsten Injektionsintervalle zwar 12 bis 13 Wochen, doch 30 % der Patienten erhielten die Injektionen im Abstand von weniger als zehn Wochen (Abb.) [7]. »Zugleich zeigte sich kein Trend zu vermehrten unerwünschten Ereignissen bei kürzeren Intervallen«, hob Müller hervor.

Gemäß einer aktuellen Untersuchung ist auch eine Hochdosistherapie (400 – 1.200 U, durchschnittlich 10 Injektionen) bei Spastiken in Einzelfällen möglich und sicher. In ihr ergaben sich keine Hinweise auf systemische Nebenwirkungen und Antikörper-vermitteltes Therapieversagen [8]. Die Ergebnisse zu den verkürzten Intervallen und der Hochdosistherapie würden laut aktueller Studienlage nur für IncobotulinumtoxinA gelten und ließen sich nicht auf andere Botulinumtoxine übertragen, unterstrich Müller.

Mögliche neue Indikationen

Wissel nannte als neue Indikationen von IncobotulinumtoxinA, die in aktuellen Studien untersucht werden, Spastizität der unteren Extremitäten, Spastizität bei Kindern mit Zerebralparese und chronische Sialorrhoe bei Kindern sowie bei Erwachsenen.

| P. Eiden |

1. Fachinformation Xeomin®, Stand August 2013
2. Benecke R, et al. Neurology. 2005; 64(11): 1949-51
3. Roggenkämper P, et al. J Neural Transm. 2006; 113(3): 303-12
4. Kaňovský P, et al. J Rehabil Med. 2011; 43(6): 486-92
5. Truong DD, et al. J Neural Transm. 2013; 120(9): 1345-53
6. Evidente VG, et al. J Neural Transm. 2013; 120(12): 1699-707
7. Evidente VG, et al. J Neurol Sci. 2014; 346(1-2): 116-20
8. Dressler D, et al. J Neural Transm. 2015; 122(2): 327-33

Quelle: Satellitensymposium »Die Botulinum-Neurotoxin-Therapie: Gestern, heute und morgen« anlässlich des 5. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses, 17.4.2015, Berlin. Veranstalter: Merz Pharmaceuticals GmbH.

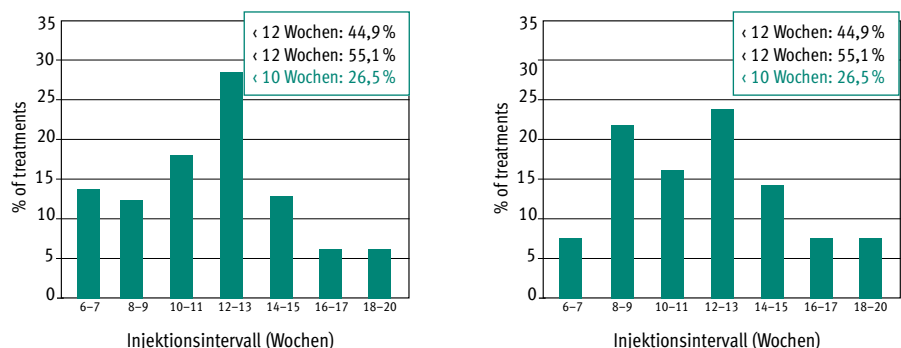


Abb.: Häufigkeiten angewandter Intervalle in den US-Zulassungsstudien zu Xeomin® (nach Evidente et al. 2014)

Multiple Sklerose

Kinderwunsch und Schwangerschaft – was muss man in der MS-Therapie beachten?

Zwei Drittel bis drei Viertel aller Patienten mit Multipler Sklerose (MS) sind Frauen. Die weitaus überwiegende Zahl von ihnen ist im gebärfähigen Alter. Dies sollte grundsätzlich bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Denn nicht immer sind Schwangerschaften geplant. Bei welchen Therapien ist besondere Vorsicht geboten? Wie sollte ein akuter Schub während der Schwangerschaft behandelt werden? Gibt es evidenzbasierte Daten für die verschiedenen Therapieoptionen vor und während einer Schwangerschaft? Welche Erfahrungen liegen vor? Und was sollte für die Stillzeit berücksichtigt werden? Über diese Fragen gab PD Dr. Kerstin Hellwig, Bochum, beim 11. Interaktiven MS-Symposium in Hamburg umfassend Auskunft.

Schubtherapie während der Schwangerschaft

Da für **Kortison** eine schwache teratogene Wirkung beschrieben ist, sollte es vor der zwölften Schwangerschaftswoche nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden, riet Hellwig. Sie warnte insbesondere vor einer Spaltbildung, da der Gaumensegelschluss in der achten bis elften Woche vollzogen wird. Im Tierversuch wurde ein Spaltrisiko in der Größenordnung von 1:1.000 beobachtet. In einigen Studien war hingegen keinerlei Risiko zu erkennen. Insgesamt sei es aber nicht gänzlich auszuschließen. Zwar würden Cortisol und Prednisolon in der Plazenta weitgehend enzymatisch deaktiviert und es kämen nur zehn Prozent beim Embryo an, bei Dexamethason seien es aber 100 Prozent.

Kurzzeitig sei eine Schubtherapie mit hochdosierten Kortisonstößen durchaus möglich. Bei häufigeren und vor allem bei kontinuierlichen Steroidgaben könne es allerdings zur Frühgeburt durch vorzeitige Fruchtblasenruptur kommen sowie zu Elektrolytstörungen und Hypoglykämie bei Neugeborenen.

Was müssen Männer mit MS beachten?

Für keines der derzeit zugelassenen Präparate zur immunmodulatorischen Standardtherapie gibt es Hinweise dafür, dass Männer mit MS ihre Medikation vor einer geplanten Zeugung absetzen müssten. Eine Ausnahme stellt allerdings das immun-suppressiv wirksame Zweitlinienpräparat **Mitoxantron** dar, das genotoxisches Potential besitzt. Männer wie auch Frauen sollten daher die Medikation mindestens sechs Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abbrechen. Vor Einleitung einer Therapie mit Mitoxantron sollten Männer über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien aufgeklärt werden, empfahl Hellwig.

Immunmodulatorischer Therapie bei Frauen mit Kinderwunsch und bei Schwangeren

Frauen sollten **Interferon beta (IFN beta)** sowie **Glatirameracetat (GA)** gemäß Leitlinienempfehlung frühestens mit dem Versuch schwanger zu werden oder bei einem positiven Schwangerschaftstest absetzen. In Einzelfällen könne auch die Weiterbehandlung während der Schwangerschaft erwogen werden. Eine Teratogenität wurde für beide Präparate weder im Tierversuch noch in der Praxis beobachtet. Die Fehlgeburtenrate unter IFN beta war zwar im Tierversuch erhöht. Das wurde aber in großen Schwangerschaftsregistern mit mehr als 1.500 Schwangerschaften unter IFN beta nicht bestätigt. Vereinzelt Berichte über niedrigeres Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit bezeichnete Hellwig als fragwürdig. Unter GA wurden

zwar nur etwas mehr als 400 Schwangerschaften registriert, aber auch hier gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an Fehlgeburten.

Nach Leitlinienempfehlung sollte **Natalizumab** nicht früher als drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Denn häufig komme es vier bis sechs Monate nach dem Absetzen zu einer erhöhten Krankheitsaktivität, während die Schwangerschaft selbst für einen gewissen Schutz davor sorgt. Unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung könne die Therapie bis zum Schwangerschaftsbeginn fortgeführt werden. Teratogenität wurde weder im Tierversuch noch in Schwangerschaftsregistern beobachtet. Das Risiko von Fehlgeburten ist laut Hellwig noch nicht abschließend zu beurteilen. Wird die Gabe von Natalizumab wegen erhöhter Krankheitsaktivität auch in der Schwangerschaft weiterhin oder erneut notwendig, so sollte die Weiterbehandlung von einem erfahrenen Zentrum übernommen werden.

Da **Fingolimod** im Tierversuch teratogen ist und mit einer erhöhten Abortrate einhergeht, wird vor Therapiebeginn ein Schwangerschaftstest gefordert und für den Zeitraum bis zwei Monate nach letzter Einnahme eine suffiziente Verhütung. Tritt dennoch eine Schwangerschaft ein, sollte die Medikation sofort abgesetzt werden.

Für **Dimethylfumarat (DMF)** wurde zwar keine Teratogenität im Tierversuch festgestellt, es wirkt aber embryo-fetotoxisch, insbesondere in maternal toxischen Dosen. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit scheint

Info

Das »Bochumer MS und Kinderwunschprojekt« unter der Leitung von PD Dr. Kerstin Hellwig, Bochum, versteht sich als zentrale Sammel- und Informationsstelle für alle Ereignisse und Fragen zum Themenkreis »MS und Schwangerschaft«.

Kontakt:

h.hellwig@klinikum-bochum.de
www.ms-und-kinderwunsch.de

allerdings eine längere Gewebeakkumulation nicht zu befürchten, erklärte Hellwig. So fanden sich bislang bei 60 Schwangerschaften unter der Substanz keine Hinweise auf eine erhöhte Reproduktionstoxizität. Mit dem Versuch, schwanger zu werden, sollte DMF aber gemäß Leitlinienempfehlung abgesetzt werden oder spätestens bei einem positiven Schwangerschaftstest. Eine verminderte Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, wie sie in der Fachinformation und im Beipackzettel angedeutet wird, hielt Hellwig für sehr unwahrscheinlich,

da DMF nicht über CYP450 metabolisiert wird.

Da sich **Teriflunomid** in Tierversuchen als potentiell teratogen erwiesen hat, wird vor Therapiebeginn ein negativer Schwangerschaftstest gefordert. Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von bis zu zwei Jahren sollte die Substanz vor einer geplanten Schwangerschaft mit Cholestyramin oder Aktivkohle ausgewaschen werden. Bei 100 Schwangerschaften unter dem in der Rheumatologie etablierten Prodrug Leflunomid wurde laut Hellwig

allerdings nicht von Fehlbildungen berichtet.

Aufgrund der Reproduktionstoxizität im Tierversuch wird für **Alem-tuzumab** ein Schwangerschaftstest vor jedem Therapiezyklus gefordert. Und eine Schwangerschaft sollte laut Fachinformation frühestens vier Monate nach dem Therapiezyklus geplant werden.

| Martin Wiehl |

Quelle: 11. Interaktives MS-Symposium von Merck Serono am 20./21. März 2015 in Hamburg

Anfallsunterbrechung mit bukkalem Midazolam

Einfaches Handling, rascher Wirkeintritt, soziale Akzeptanz

Zur akuten Anfallsunterbrechung bei Kindern und Jugendlichen bedarf es eines Medikaments, das auch von Laien – Eltern, Betreuer, Lehrer, Peers – unkompliziert und sozial verträglich einsetzbar ist. Bukkales Midazolam erfüllt diese Voraussetzungen besser als rektales Diazepam, der bisherige »Goldstandard«, bei mindestens ebenso hoher Effektivität und Verträglichkeit.

Trotz aller Fortschritte bei der antikonvulsiven Therapie hat die Notfallmedikation nach wie vor einen hohen – vielleicht sogar zunehmenden – Stellenwert. Denn seit einigen Jahren vollzieht sich nach Angaben von Prof. Ulrich Stephani, Direktor der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Kiel, bei in den Zielen des Epilepsie-Managements ein Paradigmenwechsel. Höchste Priorität habe nicht mehr die Anfallsfreiheit, sondern in den Vordergrund stehe die Lebensqualität. Denn was nütze dem Betroffenen eine Therapie, die zwar anfallsfrei mache, aber mit Einschränkungen seiner intellektuellen Fähigkeiten und sozialen Interaktionen verbunden sei? Wenn man jedoch mit einer auf Lebensqualität ausgerichteten therapeutischen Strategie Anfälle zulasse, müsse man als Behandler auch für eine unkompliziert anwendbare, schnell wirksame und sozial verträgliche Akutmedikation Sorge tragen.

Der bisherige »Goldstand«, das rektale Diazepam, erfüllt diese Anforderungen bei Epilepsiepatienten jenseits des Säugling- und Kleinkindalters nur bedingt. Praktische Probleme bei der Anwendung gibt es besonders bei Menschen im Rollstuhl, bei tonischen Anfällen, bei Verstopfung oder anderen Darmproblemen. Weitere Hindernisse sind die fehlende soziale Akzeptanz von Manipulationen in der Anogenitalregion und das Schamgefühl der Betroffenen. Die von Stephani bevorzugte Alternative ist die bukkale Gabe von Midazolam (Buccolam®).

Auch Prof. Gerhard Kurlemann, Leiter des Bereichs Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Münster, hält Buccolam® für die bessere Option. Durch die große Oberfläche der Mundschleimhaut werde bukkal appliziertes Midazolam rasch resorbiert mit schnellem Wirkeintritt unter Umgehung des First-Pass-Metabolismus in der Leber. In einer aktuellen Meta-

analyse klinischer Studien unter Einschluss von 1.602 Epilepsiepatienten mit 1.933 prolongierten epileptischen Anfällen habe es keine Unterschiede bei der Effektivität und Verträglichkeit zwischen bukkalem Midazolam und rektalem Diazepam gegeben [1]. Betont worden sei aber die einfachere Anwendung und größere soziale Akzeptanz von Buccolam®.

Sowohl die aktualisierte S1-Leitlinie »Behandlung des Status epilepticus im Kindesalter (jenseits der Neugeborenenperiode)« der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin als auch die Leitlinien des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence zu Epilepsien bei Kindern und Erwachsenen empfehlen inzwischen bukkales Midazolam im ambulanten Krampfanfall als Mittel der ersten Wahl.

1. Brigo F et al. Epilepsy Behav 2015 [Epub ahead of print]

| bl-ki |

Quelle: Pressekonferenz „Update der Leitlinie zum pädiatrischen Status epilepticus: Bukkal beim ambulanten Anfall erste Wahl« am 24. April 2015 anlässlich der 9. Dreiländertagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Veranstalter: Shire Deutschland

Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson

Breites Fenster für Einsatz der Levodopa-Pumpe

Wenn unter der oralen Therapie des Morbus Parkinson motorische Langzeitkomplikationen auftreten, stehen drei Eskalationstherapien zur Verfügung: die jejunale Levodopa-Infusion (Duodopa®), die subkutane Apomorphin-Infusion und die Tiefe Hirnstimulation (THS). Die Methoden werden laut PD Dr. Christoph Schrader, Hannover, meist ab der Wearing-OFF-Phase erwogen, in der die Wirksamkeit der oralen Therapie schnell wieder nachlässt, sodass die Einnahmeschemata sehr komplex werden. Auch für die sich anschließende, teils sehr belastende Phase mit starken Schwankungen zwischen guter (ON) und schlechter (OFF) sowie unkontrollierbarer, überschießender (Dyskinesien) Wirksamkeit kommen sie zum Einsatz.

Bei der individuellen Wahl sind nach dem Ampelschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mehrere Patientencharakteristika zu beachten, auch der Wille des Patienten spielt eine wichtige Rolle [1]. Schreitet die Erkrankung noch wei-

ter fort, bietet sich gemäß Schrader zunehmend bevorzugt die Levodopa-Pumpe an, weil die THS im fortgeschrittenen Alter und bei leichter bis mäßiger Demenz oder Multimorbidität und die Apomorphin-Pumpe bei ausgeprägten orthostatischen Problemen oder Müdigkeit über den Tag nicht geeignet sind.

Die Wirksamkeit der Levodopa-Pumpe wurde unter anderem in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie gezeigt. Sie verglich bei 66 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, die schwere motorische Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien trotz optimierter Pharmakotherapie hatten, die Levodopa-Pumpe mit einer optimierten oralen Levodopa-Therapie [2]. Nach 12 Wochen war im Vergleich zu Studienbeginn unter der Pumpen- gegenüber der oralen Therapie die durchschnittliche tägliche Zeit im OFF signifikant mehr reduziert ($p=0,0015$) und die durchschnittliche tägliche Zeit im ON ohne beeinträchtigende Dyskinesien signifi-

kant mehr verlängert ($p=0,0059$). Zugleich zeigte sich bei der Änderung der Lebensqualität eine signifikante Differenz von 7,0 Punkten im 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) zugunsten der Pumpe ($p=0,0155$). Das sei eine erhebliche Verbesserung, hob PD Dr. Sabine Müller, Berlin, hervor.

Nach Erfahrung von Schrader hilft den Patienten bei der Entscheidung für die Levodopa-Pumpe die nasojejunale Testphase, die bis vor Kurzem von der Fachinformation vorgeschrieben war, heute jedoch optional erfolgen kann [3]. Aufgrund der guten Wirksamkeit hätte er noch keinen Patienten erlebt, der sich nach der Testphase gegen die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) entschieden hätte, die für die Langzeittherapie notwendig sei, betonte Schrader. | P. Eiden |

1. S2-Leitlinie Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-010.html>; letzter Abruf 23.4.2015
2. Olanow CW et al. Lancet Neurol 2014; 13(2): 141-9
3. Fachinformation Duodopa®, 20 mg/ml + 5 mg/ml, Stand Mai 2014

Quelle: DPG-Symposium »LCIG in Wissenschaft und Praxis«, 18.4.2015, Berlin. Veranstalter: AbbVie Deutschland

Multiple Sklerose

Früh und aggressiv behandeln

Schon heute ist es möglich, mit einer individualisierten Therapie, die neben der Krankheitsaktivität auch die persönlichen Vorstellungen, Ziele und Bedürfnisse von Patienten mit schubförmig remittierender MS adressiert, das neue Therapieziel einer Freiheit von Krankheitsaktivität zu erreichen. Das wichtigste Instrument für die Verlaufskontrolle und die Therapiesteuerung sei das MRT, berichtete Dr. Matthias Mäurer, Bad Mergentheim. Bei Patienten, die unter einer Basistherapie neue Schübe oder einer Verschlechterung der MRT-Parameter entwickeln, sollte rechtzeitig eine Umstellung auf ein stark wirksames Präparat wie Natali-

zumab (Tysabri®) in Erwägung gezogen werden, um die Krankheitsaktivität zu stoppen.

Die durch Natalizumab erreichte Suppression der Krankheitsaktivität hält langfristig an. Aktuelle Langzeitstudien zeigen, dass nahezu alle Patienten unter Natalizumab auch MR-tomografisch über mindestens sechs Jahre stabil blieben [1]. Mit einer Rate von 0,253% pro Jahr lag die Abnahme des Hirnvolumens weitgehend im physiologischen Bereich [1]. Die Ergebnisse aus dem Tysabri® Observational Program (TOP) bei 4821 MS-Patienten untermauern die gute Langzeitwirksamkeit des Antikör-

pers. Während einer mittleren Therapiedauer von 4,1 Jahren entwickelten 84 % der Patienten keine Krankheitsprogression; 29 % verbesserten sich um ≥ 1 Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [2]. Bei Patienten, die von Fingolimod auf Natalizumab umgestellt wurden, sank die jährliche Schubrate um 79,4% (2,09 vs. 0,43; $p<0,0001$) [3]. | A. Ameri |

1. Goodman A et al. AAN 2015; April 18-25, 2015, Washington. P7.260
2. Butzkueven H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1190-1197
3. Butzkueven H et al. AAN 2015; April 18-25, 2015, Washington. P3.284

Pressegespräch »Freiheit von Krankheitsaktivität: Stellenwert von Natalizumab in der MS-Therapie« im Rahmen des 1. Kongresses der European Academy of Neurology (EAN). Veranstalter: Biogen

Multiple Sklerose

12-Jahres-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Teriflunomid

Die Behandlung mit Teriflunomid (Aubagio®) bewirkt bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eine über zwölf Jahre anhaltend niedrige Schubrate. Das belegen die Langzeitdaten einer Phase-II-Studie, die bei der 67. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) in Washington vorgestellt wurden [1].

Die Stufentherapie bei MS-Patienten gehört der Vergangenheit an. Das initial am besten geeignete Medikament sollte nach individuellen Kriterien unter Berücksichtigung der Patientenvorlieben ausgewählt werden, sagte *Dr. Veit Becker*, niedergelassener Neurologe in Hamburg.

Im aktuellen Therapieschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stehen auf der Ebene der First-line-Therapie bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) acht unterschiedliche Präparate mit ähnlicher Wirksamkeit, erinnerte Becker. Dies rückt weitere Faktoren in den Vordergrund wie bevorzugte Applikationsform (oral oder Spritze, Häufigkeit der Anwendung), Wirkmechanismus, Ängstlichkeit der Patienten vor seltenen Nebenwirkungen wie PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) und nicht zuletzt auch der Umfang der Datenlage.

Das Medikament Teriflunomid (Aubagio®) ist aufgrund dieser Kriterien bei vielen MS-Patienten ein gut geeigneter Kandidat. Aus Verlängerungsphasen von klinischen Studien liegen inzwischen 12-Jahres-Daten vor, die hohe Sicherheit und gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) belegen.

Die jährliche Schubrate blieb im Langzeitverlauf anhaltend niedrig und lag bei rund 0,2, berichtete Becker. Bisher sind unter der Therapie keine Malignome, kein PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) und keine vermehrten schwerwiegenden Infektionen oder Organschäden beobachtet worden.

Teriflunomid wirkt recht simpel über eine aktive Beeinflussung der Lymphozyten-Population, sagte Becker. Die einfache einmal tägliche orale Einnahme wird nach seiner Erfahrung insbesondere von jüngeren Patienten als Alternative zur Spritze geschätzt. In der TENERE-Studie, einem Vergleich mit Interferon-beta-1a s.c. dreimal pro Woche, war die Behandlungszufriedenheit in der Teriflunomid-Gruppe nach 46 Wochen signifikant höher. Dazu trägt auch bei, dass kaum Grippe-ähnlichen Symptome wie unter Interferon beobachtet werden, die in der Praxis eine große Rolle spielen, sagte Becker. Im Vergleich zu Placebo wurden in den beiden Zulassungsstudien vermehrt Diarrhoe, Übelkeit, Leberwert-Erhöhungen und Haarausdünnungen beobachtet. Nach 6- bis 8-monatiger Therapie normalisiert sich aber das Haarvolumen wieder bei über 80% der Behandelten, betonte Privatdozent Dr. Mark Obermann, Asklepios-Kliniken, Seesen.

Der Neurologe wies daraufhin, dass der Wirkungseintritt von Teriflunomid laut MRT-Daten bereits nach 12-wöchiger Therapie nachweisbar ist und die Substanz bei Patienten mit aktiverer Erkrankung besonders wirksam ist.

1. Kremenchutzky M et al., AAN 2015, Washington, USA, P7.223, http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN15L1_P7.223&term=

| Roland Fath |

Quelle: Pressekonferenz »Teriflunomid: Einfach, wirksam und sicher. Erfahrungen aus Forschung und Praxis«, 3. Juni 2015, Hamburg, Veranstalter: Genzyme



Rehabilitation bei Fußheberschwäche

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen, dass eine frühe Mobilisation die Gehfähigkeit bei Fußheberschwäche optimiert. Dabei können individuelle Lösungen wie Fußheberorthesen oder Funktionelle Elektrostimulation die Rehabilitation gezielt unterstützen und Patienten zu mehr Mobilität verhelfen.

Therapieoptionen und Forschungsergebnisse:
www.ottobock.de/mobilisation