

Schubförmige MS

COPAXONE® – seit 20 Jahren eine etablierte Option in der MS-Therapie

Trotz neuer oraler Therapieoptionen haben Injektionen wie Glatirameracetat oder Interferone weiterhin einen hohen Stellenwert in der Basistherapie der MS. Sie sind auch in den aktualisierten Leitlinien eine empfohlene Therapieoption, wenn kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.¹ Der Immunmodulator Glatirameracetat überzeugt durch sein positives Nutzen-Risiko-Profil und eine anhaltende Wirksamkeit, die in Langzeitstudien über eine Behandlungsdauer von bis zu 27 Jahren belegt ist.²

Zur Behandlung der MS steht inzwischen eine Vielzahl an Substanzen zur Verfügung. Neben der Aktivität der Erkrankung – gemessen an Schubrate und MRT-Läsionen – und Sicherheitsaspekten spielen auch Gesichtspunkte wie Applikationsart und -frequenz, Monitoringbedarf, Komorbiditäten, Patientenpräferenz/ persönliche Lebenssituation oder Kinderwunsch bei der Auswahl des individuell geeigneten Therapeutikums eine Rolle, erläuterte Prof. Dr. mult. Sven Meuth, Universitätsklinik Düsseldorf. Wichtig ist eine frühzeitige Behandlung der Patienten. Je nach Grad der Krankheitsaktivität wird mit einer Basis- oder nach dem Prinzip »hit hard and early« mit einer Eskalationstherapie begonnen.³

Glatirameracetat: erprobt und wirksam

Das protektive Potential von Glatirameracetat (GA) wurde Mitte der 1970er Jahre von Forschern des israelischen Weizmann-Instituts bei dem Versuch entdeckt, bei Labormäusen durch ein an das Myelin-basische Protein (MBP) angelegtes Protein MS-artige Schübe auszulösen, berichtete Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden. Entgegen den Erwartungen erwiesen sich aber Tiere, denen Copolymer-1, ein Polypeptid aus den Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin (daher der Name G-L-A-T) gespritzt wurde, als geschützt gegen andere schubauslösende Substanzen.⁴ Ab 1977 wurde der Wirkstoff entwickelt; eine 1995 in Neurology publizierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 251 RRMS-Patienten zeigte bei RRMS-Patienten eine Reduktion der jährlichen Schubrate um ca. 30 % versus Placebo und führte 1996 zur Zulassung von Glatirameracetat in den USA.^{5,6} 2001 folgte die Zulassung in Deutschland.⁶

Glatirameracetat hat sich in der Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Skle-

rose (RRMS) in den letzten 20 Jahren als wirksam und verträglich bewährt.⁷ Inzwischen liegen Langzeitdaten der Zulassungsstudie vor, die ein anhaltend günstiges Wirksamkeitsprofil über eine Behandlungsdauer von bis zu 27 Jahren belegen.² Die annualisierte Schubrate lag über die Behandlungszeit hinweg in der Patientengruppe, die von Anfang an mit Glatirameracetat behandelt wurde, bei insgesamt 0,3 Schüben pro Jahr. Patienten, die erst nach 36 Monaten Glatirameracetat erhielten, wiesen eine numerisch höhere Schubrate von 0,4 auf ($p=0,13$). Die Ergebnisse bestätigen, dass GA die Schubrate bei vielen Patienten mit RRMS effektiv stabilisieren kann und unterstreichen die Bedeutung des frühzeitigen Einsatzes einer krankheitsmodifizierenden Therapie.²

Unkomplizierte und komfortable Anwendung mit dem COPAXONE PEN®

Seit 2015 steht mit Glatirameracetat 40 mg/ml eine Dosierung zur Verfügung, die bei vergleichbarer Wirksamkeit nur dreimal wöchentlich angewendet werden muss. Durch die Einsparung von 60 % der Injektionen konnten injektionsbedingte Nebenwirkungen um 50 % reduziert werden.⁸

Mit der Einführung des Pens für die 40-mg-Dosierung im Jahr 2019 kann Patienten die Durchführung der Selbstinjektion auch bei bereits vorliegenden motorischen Einschränkungen erleichtert und so die Compliance unterstützt werden. Die jederzeit verdeckte Nadel ist auch eine Option für Patienten mit Spritzenangst. So zeigen Daten einer auf dem DGN-Kongress 2020 als Poster vorgestellten Interimsanalyse der Studie COP-APPLY hinsichtlich der Patientenzufriedenheit mit dem Pen und der Beurteilung seiner Praktikabilität einen hohen Grad der Akzeptanz des Devices seitens der Anwender (88 % der ausgewerteten Patienten).⁹

Anwendbar bei Kinderwunsch und bei Impfungen

Glatirameracetat (GA) ist bei Frauen mit Kinderwunsch eine mögliche Therapieoption bis zum Eintritt der Schwangerschaft und kann bei klinischer Notwendigkeit nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden.¹⁰ DMSKW-Daten zeigen, dass Schwangerschaften unter GA im ersten Trimester im Vergleich zu Schwangerschaften ohne GA-Exposition nicht mit einer Zunahme von z.B. Fehlbildungen oder Frühgeburten assoziiert waren.¹¹

In der COVID-19-Pandemie müssen im Praxisalltag auch neue Sicherheitsaspekte wie Infektionsrisiko, Impfansprechen oder Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei einer SARS-CoV-2-Infektion bei der Therapieentscheidung einbezogen werden. Wirkstoffe wie Glatirameracetat oder Interferone werden als »Therapien ohne oder mit geringgradiger immunsuppressiver Wirkung« eingestuft¹², und es wird keine relevante Beeinträchtigung des Ansprechens einer COVID-19-Impfung erwartet.¹³

Aufgrund der guten Datenlage und des geringen Monitoringaufwands wird der Immunmodulator Glatirameracetat auch zukünftig als etablierte Therapieoption in der Versorgung von RRMS-Patienten mit mildem Verlauf eine wichtige Rolle spielen, so Prof. Meuth. Als Indikationen für den Einsatz von Glatirameracetat bei RRMS nannte er:

- Milde Verläufe, bei denen mit einer Basistherapie begonnen wird
- Deeskalation nach Einsatz einer Eskalationstherapie
- Patientinnen mit Kinderwunsch
- Sicherheitsorientierte Patienten
- Fokus auf Langzeittherapie

[B. Bülaul]

Literatur

1. LL 030 050 Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (Empf. A 25). Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (dgn.org), 2021
2. Ford C et al.ECTRIMS 2019; Poster P656
3. Wiendl H, Gold R et al. MSTKG Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose, 2021
4. Johnson KP. The Remarkable Story of Copaxone®. DiaMedica, 1st edition, 07/2010
5. Johnson KP et al. Neurology 1995
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Dtsch Ärztl 2002; 43: A2886-7
7. Wynn DR. Mult Scler Int. 2019 Jan 15; 2019: 7151685
8. Wolinsky JS et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015; 4: 370-6
9. Bergmann A et al. Posterpräsentation DGN 2020, IP039
10. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: September 2020
11. Herbrist S et al. Mult Scler. 2016; 22(6): 810-6
12. Wagner N et al. Bundesgesundheitsbl. 2019; 62: 494-515
13. DMSG, 13.08.2021, <https://www.dmsg.de/corona-virus-und-ms/corona-schutz-impfung/> (letzter Aufruf am 19.08.2021)

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz: »COPAXONE® – 20 Jahre Erfahrung für eine Zukunft voller Möglichkeiten« am 26.05.2021, Veranstalter: Teva GmbH. Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH

Migränetherapie mit Galcanezumab

Gesamtschmerzlast signifikant verbessert

Der monoklonale Antikörper Galcanezumab (Emgality®) ist seit 2018 für die Migräneprophylaxe verfügbar. Die Erfahrungen aus der Praxis bestätigen die Ergebnisse der klinischen Studien: Migränekopfschmerzen werden schnell und anhaltend reduziert – und das bei sehr guter Verträglichkeit.

Migräne – ob episodisch oder chronisch – geht mit einer hohen Beeinträchtigung für die Patienten einher: Die auftretenden Attacken belasten die Patienten sehr stark. Darüber hinaus erleben viele Patienten aus Angst vor der nächsten Attacke die Zeit dazwischen nicht unbeschwert.

Starke und spürbar schnelle und zuverlässig anhaltende Wirksamkeit

Galcanezumab ermöglicht eine spürbar schnelle und zuverlässig anhaltende Reduktion der Migränekopfschmerz-tage (MKT), hohe Ansprechraten bis hin zur Möglichkeit auf migrärefreie Monate und eine verbesserte Lebensqualität während und zwischen den Attacken.

Aktuelle Post-hoc-Analysen haben gezeigt, dass eine Migräneprophylaxe mit Galcanezumab verglichen mit Placebo die Gesamtschmerzlast – das heißt: schmerzwegichtete Stunden, berechnet aus: Häufigkeit (Anzahl Migränetage), Dauer (Migränekopfschmerzen in Stunden) und Schmerzintensität (0–3) – deutlich verringert oder sogar halbieren kann [1, 2]. Auch die Belastung zwischen den Attacken reduzierte sich signifikant [3]. Umfangreiche Studien haben gezeigt, dass Patienten bereits ab der ersten Woche einen Behandlungserfolg spüren und bis zu zwölf Monate laufend weitere Verbesserungen erreichen können – sowohl bei episodischer als auch bei chronischer Migräne. Post-hoc-Analy-

sen zeigen darüber hinaus auch eine zuverlässig anhaltende Wirksamkeit zwischen den Anwendungen, die von der ersten bis zur letzten Woche in jedem Monat beibehalten wurde [4–7].

Das ist für viele Patienten ein wichtiger Aspekt, weiß Dr. med. Astrid Gendolla, Essen, aus ihrer eigenen Praxis. Denn Migränapatienten wünschen sich eine starke, schnelle und anhaltende Reduktion ihrer MKT, eine Reduktion der Schmerzintensität sowie weniger Einschränkungen durch die Migräne in Form von einem unbeschwertem Familienleben und weniger Arbeitsausfällen.

[DF]

1. Ailani J et al. J Headache Pain 2020; 21: 123
2. Ailani J et al. American Academy of Neurology – 72nd Annual Meeting 2020; ePoster Presentation 1227
3. Garcia-Azorin D et al. Neurology 2020; 94 (15 Suppl.) 700
4. Detke HC et al. Neurology 2018; 91(24): e2211–e2221
5. Stauffer VL et al. JAMA Neurol 2018; 75(9): 1080–1088
6. Detke HC et al. Migraine Trust International Symposium – 17th Biennial (MTIS); London, UK 2018; MTIS18LB-328
7. Aurora SK and Zhang Q. 60th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS); June 28–July 1, 2018; San Francisco, CA, USA. Abstract PS46

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz »Emgality® (Galcanezumab) bei Migräne: Gesamtschmerzlast runter – Lebensqualität rauf« von Lilly Deutschland am 26. April 2021

Spastik bei Multipler Sklerose

10 Jahre Add-on-Therapie mit Sativex®

Die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) hat in den letzten Jahren rasante Fortschritte gemacht. Darüber ist die Wahrnehmung symptomatischer Therapien in den Hintergrund getreten. Dies ist insofern kritisch, als MS-Patienten trotz neuer Therapien durch Spastik und damit assoziierte Symptome weiterhin erheblich beeinträchtigt sind. Mit Sativex® (Nabiximols), einem Oromukosalspray, das die Cannabinoide Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) im definierten Verhältnis (1:1) enthält, ist seit nunmehr zehn Jahren eine wirksame und verträgliche Add-on-Therapie der MS-induzierten Spastik zugelassen [1].

Die Symptome der MS umfassen weit mehr als körperliche Funktionseinschränkungen. Sie sind sehr vielfältig und individuell unterschiedlich ausgeprägt, sodass die MS auch die »Krankheit der 1.000 Gesichter« genannt wird, erinnerte Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, bei einer virtuellen Pressekonferenz. Trotz der Vielzahl neuer Therapien stellen die mit einer MS einhergehenden Beschwerden nach wie vor eine Herausforderung dar. Dabei zählt die MS-induzierte Spastik zu den häufigsten MS-Symptomen und ist eine der Hauptursachen für schwere Beeinträchtigungen [2]: Rund 80 % der MS-Patienten leiden unter verschie-

den stark ausgeprägter Spastik und damit assoziierter Symptome wie Beweglichkeitseinschränkungen, Blasenstörungen, Schmerzen und Fatigue [3]. »Alleine diese Zahlen zeigen, dass der symptomatischen Therapie für MS-Patienten eine erhebliche Bedeutung zukommen muss«, unterstrich Ziemssen. »Ein Problem ist allerdings, dass Spastik leider immer noch nicht bei allen betroffenen MS-Patienten konsequent angegangen wird.«

Belastende und vielschichtige MS-Symptomatik

Die MOVE-1-Studie, die erste systematische Erhebung zur MS-induzierten

Spastik in Deutschland, bestätigt die Belastung von betroffenen Patienten [4]. In der multizentrischen, retrospektiven, bundesweiten Untersuchung wurden Daten von 414 Patienten aus Sicht von Patienten und Ärzten erhoben. Bei den meisten Patienten bestand die Spastik dauerhaft. Fast drei Viertel litten unter mittelschwerer bis schwerer Spastik. Muskelsteifigkeit und eingeschränkte Mobilität wurden am häufigsten als störende Symptome genannt. Knapp die Hälfte der Patienten hatte weitere Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung und mehr als ein Drittel wiesen Blasenstörungen auf [4]. Ziemssen ergänzte: »Häufig stellen sich die Symptome als unspezifisch dar und können auch in Form von Schmerzen oder Schlafstörungen auftreten – äußern MS-Patienten also allgemeine Beschwerden, kann sich dahinter eine Spastik verbergen.«

Sativex® als effektive Add-on-Therapie der MS-Symptomatik

Seit mittlerweile zehn Jahren ist mit dem THC:CBD-Oromukosalspray Sativex® das einzige in Deutschland zugelassene Fertigarzneimittel auf Canna-

bisbasis zur Add-on-Behandlung der mittelschweren bis schweren Spastik bei MS verfügbar [1]. Nabiximols hat sich gegen verschiedene Spastiksymptome als wirksam erwiesen. So konnten in der SAVANT-Studie Spastik- und Schmerz-Scores verbessert werden [5]: Primärer Studienendpunkt war der Anteil an Patienten, der nach zwölf Wochen randomisierter Behandlung eine klinisch relevante (mindestens 30%ige) Verbesserung der Spastik zeigte. Dies wurde von signifikant mehr Patienten in der Nabiximols- als in der Placebogruppe erreicht (77,4 % vs. 32,1%, $p < 0,0001$). Insgesamt reduzierte Nabiximols die Spastik-Scores signifikant stärker als Placebo (-3,5 vs. -1,6, $p < 0,0001$). Zudem nahmen Spastik-bedingte Schmerzen unter Nabiximols signifikant stärker ab als unter Placebo (-3,2 vs. -1,8, $p < 0,0014$) [5].

Auch eine aktuelle Post-hoc-Analyse der SAVANT-Studie zeigte über alle untersuchten Subgruppen (Behinderungsgrad, Spastikausprägung und -dauer) hinweg eine Reduktion von Spastik und Schmerzen um etwa die Hälfte im Vergleich zu Placebo [6]. Die Vorteile von Nabiximols waren dabei

umso größer, je stärker die Spastik ausgeprägt war.

Ebenfalls wichtig: Die Add-on-Therapie mit Sativex® wurde in den klinischen Studien gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkungen traten Schwindel, Somnolenz und Fatigue auf [7]. Laut Ziemssen hätten sich bislang keine Anzeichen für Absetzphänomene, Toleranzentwicklung oder Abusus ergeben [8, 9]. »Durch die Kombination von THC und CBD vermindern sich die psychoaktiven und sedativen Effekte des THC, während gleichzeitig der analgetische Effekt des CBD verstärkt wird«, erläuterte Ziemssen. Vermutlich sei auf diese Kombination auch zurückzuführen, dass es unter der Behandlung mit Sativex® nicht zu einer Verschlechterung der Kognition oder der Stimmung kommt. Dies zeigte eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Langzeitstudie über 48 Wochen mit 121 MS-Patienten und Spastik [10]*.

Fazit: Mehr Aufmerksamkeit für die symptomatische MS-Therapie!

Abschließend appellierte Ziemssen noch einmal daran, der symptomatischen Therapie bei MS-Patienten

deutlich mehr Aufmerksamkeit zu schenken: »Noch immer wird ihr nicht der Stellenwert eingeräumt, den sie für die Lebensqualität der Patienten hat. Spastik ist ein oftmals gut behandelbares Symptom, das jedoch konsequenter therapiert werden muss«, so Ziemssen. Sein Vorschlag: Das THC:CBD-Oromukosalspray sollte in ein Stufenschema der Spastiktherapie integriert werden. Dies könnte einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, die Versorgung von Patienten mit MS-induzierter Spastik zu verbessern. |BB|

*Zu Gegenanzeigen und Nebenwirkungen hinsichtlich Kognition und Stimmung siehe [1]

1. Fachinformation Sativex®, Stand: Mai 2020
2. Goldman MD et al. Cleve Clin J Med 2006; 73(2): 177–186
3. Rizzo MA et al. Mult Scler 2004; 10: 589–595
4. Henze T et al. Nervenarzt 2013; 84: 214–222
5. Marková J et al. Int J Neuroscience 2019; 129: 119–128
6. Meuth SG et al. Int J Neuroscience 2020; 130: 1199–1205
7. Wright S et al. Mult Scler 2013; 19: (S1)572
8. Etges T et al. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 1667–1675
9. Freidel M et al. Acta Neurol Scand 2015; 131: 9–16
10. Vachová M et al. J Mult Scler 2014; 01: 02

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz »10 Jahre Sativex® – Ein Blick zurück nach vorne« am 01.07.2021, Veranstalter: Almirall Hermal GmbH

Multiple Sklerose

S1P Modulator Ponesimod seit Mai von der EMA zugelassen

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 21. Mai Ponesimod, einen Wirkstoff aus der Gruppe der S1P-Modulatoren, für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung – gemäß klinischen oder bildgebenden Merkmalen – zugelassen.

Ponesimod (Ponvory®, Firma Janssen) ist ein selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1P1)-Modulator, eine Klasse von Medikamenten, die die S1P-Aktivität funktionell hemmen und damit unter anderem die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduzieren sollen. Ponesimod gesellt sich damit zu den bereits zugelassenen Wirkstoffen Fingolimod, Siponimod und Ozanimod. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, der sich auf Lymphozyten befindet, und blockiert so die Fähigkeit der Lymphozyten, aus den Lymphknoten auszutreten, und verringert die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Der Nutzen von Ponesimod besteht in der

Verhinderung von Schüben und dem Auftreten neuer fokaler entzündlicher Läsionen im ZNS.

Die Zulassung stützt sich auf Daten der Phase-III-Studie OPTIMUM [1]. Darin wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ponesimod 20 mg im direkten Vergleich zu Teriflunomid 14 mg bei mehr als 1.100 Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) untersucht. Die Studiendauer betrug 108 Wochen.

Neu in der Studienlandschaft ist hiermit, dass erstmals ein orales Vergleichsmittel innerhalb der Gruppe der S1P Modulatoren zur Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung verwendet wurde. Das Präparat wird – wie

die anderen verfügbaren S1P Modulatoren auch – 1x pro Tag eingenommen. Ein Monitoring nach der ersten Dosis ist nicht vorgeschrieben. Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen sollen allerdings vier Stunden überwacht werden. Medikamenteninteraktionen bestehen mit starken CYP3A4 bzw. UGT1A1-Induktoren. Eine Testung auf Metabolisierungspolymorphismen ist nicht notwendig.

Die Halbwertszeit beträgt 33 Stunden, die Auswaschzeit ca. eine Woche. Der Einfluss von Ponesimod auf das Immunsystem ist damit schnell reversibel, theoretisch ist damit innerhalb von nur einer Woche eine Normalisierung der Lymphozytenzahl möglich, was eine zusätzliche Flexibilität im Behandlungsmanagement bietet. Dieses kann z. B. bei anstehenden Impfungen, schweren Infektionen oder der Familienplanung eine wichtige Rolle spielen.

»Ponesimod zeigte in der Zulassungsstudie eine überlegene klinische Wirksamkeit gegenüber oralem Teriflunomid bei der Reduzierung von Schüben und der Anzahl aktiver MRT-

Läsionen im Gehirn bei Patienten mit RMS«, so *Prof. Dr. med. Heinz Wiendl*, Münster, Vorstandssprecher des Kompetenznetzes Multiple Sklerose.

»Die Ergebnisse passen hinsichtlich Wirksamkeit sowie aber auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils gut in unser Bild der S1P-Modulatoren. Ponesimod stellt mit seinem Profil eine weitere nützliche Behandlungsoption für Patienten mit rezidivierender MS dar. Insbesondere der Wegfall des

Erstdosismonitorings ist auch hier – wie bei den anderen Zweitgeneration-S1P-Modulatoren – eine praktische Erleichterung«, sagte *Prof. Dr. med. Ralf Gold*, Bochum, Vorstandsmitglied des Kompetenznetzes Multiple Sklerose und Vorsitzender des Ärztlichen Beirates des DMSG-Bundesverbandes. Infektionen der oberen Luftwege (Nasen-Rachen-Raum), erhöhte Leberenzymwerte und Bluthochdruck gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen,

ferner Harnwegsinfekte und Dyspnoe. Die Nebenwirkungsraten entsprechen letztlich überwiegend Klasseneffekten innerhalb der S1P-Modulatoren.

1. Kappos L et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021 May 1; 78(5): 558–567

Pressemitteilung des KKMS und der DMSG

Neues duales Antikonvulsivum

Cenobamat: eine neue Perspektive in der Epilepsitherapie

Mit Cenobamat (ONTOZRY®) steht in Deutschland ein neues Antikonvulsivum zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie zur Verfügung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht anfallsfrei sind.

In Deutschland leben etwa 400.000 bis 800.000 Menschen mit Epilepsie, etwa 60 % davon leiden unter fokalen Anfällen. Diese sind häufiger unzureichend kontrolliert als generalisierte Anfälle [1, 2]. Etwa 40 % der Patienten mit Epilepsie haben nach einer Therapie mit zwei unterschiedlichen Antikonvulsiva weiterhin Anfälle und gelten damit als pharmakoresistent*. Diese Behandlungsergebnisse haben sich in den letzten 20 Jahren trotz zahlreicher verfügbarer antikonvulsiver Medikamente nicht wesentlich verbessert [3].

»Die Behandlungssituation für Patienten mit fokalen Anfällen ist nicht zufriedenstellend. Wir wissen, dass jede fehlgeschlagene Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit verringert«, so *Prof. Dr. Hajo Hammer*, Universitätsklinikum Erlangen. »Wir können unseren Patienten mit fokalen Anfällen zwar eine Bandbreite an Therapien anbieten, den Therapieerfolg aber nicht sicher gewährleisten«, ergänzte *Dr. Christian Brandt*, Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld.

Neue Substanz mit einzigartigem dualem Wirkmechanismus

Cenobamat ist ein neuer Wirkstoff mit einem einzigartigem dualen Wirkmechanismus. Durch Verstärkung des

inaktivierten Zustands spannungsaktivierter Natriumkanäle reduziert es den Natriumstrom, zudem wirkt es als ein positiver allosterischer Modulator von sechs Subtypen des γ -Aminobuttersäure-(GABA_A)-Ionenkanals an einer Nicht-Benzodiazepin-Bindungsstelle. Cenobamat ist damit das einzige Antikonvulsivum, das in klinisch relevanten Konzentrationen sowohl als positiver allosterischer Modulator von GABA_A-Rezeptoren wirkt als auch bevorzugt den anhaltenden Natriumeinstrom hemmt [4–7]. Aufgrund dieses einzigartigen dualen Wirkprinzips scheint ONTOZRY® damit das Potenzial zu haben, nicht nur das Einsetzen epileptischer Aktivität zu verhindern, sondern auch deren Ausbreitung zu begrenzen [6, 7]. »Wir hoffen, dass dieser duale Wirkmechanismus von Cenobamat Wirksamkeitsvorteile mit sich bringt«, so *Prof. Dr. Bernhard Steinhoff*, Epilepsiezentrum Kork.

Vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien

Die Zulassung und Markteinführung von Cenobamat beruht auf einer klinischen Evidenz bei über 1.900 Patienten mit fokalen Epilepsien [8, 9, 10]. Zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrol-

lierte klinische Studien [8, 10] und eine weitere Studie zur Überprüfung der Sicherheit [9] zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenobamat. In der zulassungsrelevanten Studie C017 wurde eine signifikante Verringerung der Anfallshäufigkeit unter der Behandlung mit Cenobamat plus Standardbehandlung im Vergleich zu Placebo plus Standardbehandlung beobachtet [10]. Die Ansprechraten $\geq 50\%$ waren 40 % ($p=0,036$), 56 % ($p<0,001$) und 64 % ($p<0,001$) für die Dosierungen 100 mg, 200 mg und 400 mg, verglichen mit 25 % im Placeboarm [10]. Weiterhin wurden in 4 % (nicht signifikant), 11 % ($p=0,002$) und 21 % ($p<0,001$) der Patienten, die mit 100 mg, 200 mg und 400 mg Cenobamat behandelt wurden, keine fokalen Anfälle beobachtet (verglichen mit 1 % der Patienten im Placeboarm), und somit wurde Anfallsfreiheit erreicht [10].

Cenobamat wurde in den klinischen Studien allgemein gut vertragen, die häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen waren Somnolenz, Schwindelgefühl, Ermüdung, Sehstörungen und andere ZNS-bezogene Symptome [9, 10]. |BB|

*gemäß Definition der ILAE: Versagen von zwei angemessen ausgewählten und eingesetzten sowie vertragenen Antikonvulsiva

1. Schmitz B, et al. *Epilepsia* 2010; 51(11): 2231–40
2. Cockerell OC, et al. *Epilepsia* 1997; 38(1): 31–46
3. Chen Z et al. *JAMA Neurol* 2018; 5(3): 279–86
4. Nakamura M et al. *Eur J Pharmacol* 2019; 855: 175–182
5. Guignat M et al. *Epilepsia* 2020; 61(11): 2329–39
6. Anderson LL et al. *Epilepsia* 2014; 55(8): 1274–83
7. Sharma R et al. *Eur J Pharmacol* 2020; 879: 173117
8. Chung SS et al. *Neurology*. 2020; 94(22): e2311–e2322
9. Sperling MR et al. *Epilepsia* 2020; 61(6): 1099–108
10. Krauss GL et al. *Lancet Neurol* 2020; 19(1): 38–48
11. ONTOZRY®, Fachinformation (03/2021)

Virtuelle Launch-Presskonferenz ONTOZRY®: Eine neue Perspektive in der Epilepsitherapie. Veranstalter: Angelini Pharma/Arvelle Therapeutics

Perampanel (Fycompa®) bei Epilepsie

Hohe Retentions-, Responder- und Anfallsfreiheitsraten in der frühen Zusatztherapie

Wie eine patientenorientierte medikamentöse Behandlung auch in besonderen klinischen Situationen eine erfolgreiche Anfallskontrolle ermöglicht, war einer der Schwerpunkte des 14. Valentinssymposiums® unter Vorsitz von Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, und Prof. Dr. Rainer Surges, Bonn.

Im Rahmen der Online-Fortbildungsveranstaltung mit mehr als 600 Teilnehmern präsentierten namhafte Experten unter anderem aktuelle Daten zu Perampanel (Fycompa®), welche die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments als erste Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung (zugelassen ab 4 Jahre) sowie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (pGTKA) bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (zugelassen ab 7 Jahre) weiter untermauern [1, 2].

»Wenn die initiale Monotherapie keine adäquate Anfallskontrolle ermöglicht, kann frühzeitig der Einsatz einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden«, berichtete Dr. Stephan Arnold, München. So sieht es auch der aktualisierte Therapiealgorithmus

in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vor [3]. Real-World-Erfahrungen zum Einsatz von Perampanel als frühe Zusatztherapie bei Patienten mit IGE im Alter ≥ 12 Jahren lieferte die GENERAL-Studie, eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie bei 149 Patienten [1]. Nach 12 Behandlungsmonaten verblieben 83 % der Patienten auf der Therapie – mit 4 mg Perampanel als häufigster Tagesdosis [1]. Die Anfallsfreiheitsrate nach 12 Monaten für pGTKA betrug 63 % [1]. Perampanel zeigte sich dabei insgesamt gut verträglich, es gab nur wenige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese waren überwiegend milder oder moderater Ausprägung. Am häufigsten traten im Verlauf von 12 Monaten Reizbarkeit (24 %), Somnolenz (15 %) und Schwindel (14 %) auf [1]. Re-

tentions- und Anfallsfreiheitsraten waren signifikant höher, wenn Perampanel früher (zwei Vortherapien oder weniger) als später (drei oder mehr vorherige Antiepileptika) eingesetzt wurde [1].

Der klinische Nutzen von Perampanel als erste Zusatztherapie wurde in einer aktuellen Praxisstudie bei insgesamt 149 Patienten mit fokaler (77,9 %) oder generalisierter Epilepsie (22,1%) gezeigt [2]. Die meisten der eingeschlossenen Patienten (86 %) hatten zuvor unter einer Monotherapie (zumeist Levetiracetam, Lamotrigin oder Valproinsäure) keine adäquate Anfallskontrolle erreicht. Zwölf Monate nach Beginn der Zusatztherapie mit Perampanel (mittlere Dosis 6,2 mg/Tag) waren 45,6 % der Patienten anfallsfrei; bei 84,6 % hatte sich die Anfallsfrequenz um mindestens 50 % reduziert [2]. Perampanel war unabhängig von der antikonvulsiven Basismedikation gut verträglich. Die Retentionsrate nach 12 Monaten betrug 79%. |BB|

1. Villanueva V et al. *Epilepsia* 2018; 59: 1740–1752
2. Santamarina E et al. *Seizure* 2020; 33: 48–56
3. Elger C. E., Berkenfeld R. et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. www.dgn.org/leitlinien

Quelle: 14. Valentinssymposium, 27.02.2021, Veranstalter: Eisai

Risikofaktor Vorhofflimmern

Telekom und apoplex medical technologies: Gemeinsam gegen den Schlaganfall

Schlaganfälle gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Rund 270.000 Menschen erleiden jedes Jahr einen Hirnschlag. Die Telekom unterstützt den Kampf gegen diese »Volkskrankheit« in Kooperation mit apoplex medical technologies. Das mittelständische Medizintechnikunternehmen aus Pirmasens bietet eine software-basierte Lösung, mit deren Hilfe der Risikofaktor Vorhofflimmern frühzeitig erkannt wird und so Schlaganfälle verhindert werden können. Telekom und apoplex bieten nun gemeinsam eine Lösung für eine frühzeitige Schlaganfall-Risiko-Analyse (SRA) in der Cloud.

»Wir wollen mit unserer Technologie dazu beitragen, dass die Zahl der Schlaganfallpatienten künftig kleiner wird«, sagt Michael Waldbrenner, Geschäftsführer Telekom Healthcare Solu-

tions. Die digitale SRA® soll dazu künftig in der Telekom Healthcare Cloud betrieben werden. Ärzte können mit der Anwendung SRA® Patienten-EKGs auf unbekanntes Vorhofflimmern screenen und so ein mögliches Schlaganfallrisiko mit entsprechenden Therapiemaßnahmen reduzieren. Mehr als 200 Kliniken nutzen die Diagnose-Software bereits. »Unsere Kunden schätzen besonders die Qualitätssteigerung in der Diagnostik und die damit verbundene Optimierung der Klinikabläufe«, erklärt apoplex-Geschäftsführer Albert Hirtz.

Cloud mit »idealen Bedingungen«

Bei der Software handelt es sich um ein zugelassenes Medizinprodukt, das sicher in der Telekom Healthcare Cloud betrieben werden kann. Die Cloud lässt sich außerdem auch von Berufsheim-

nisträgern im Sinne des § 203 Strafgesetzbuch (StGB) für die Ablage und Verarbeitung besonders schützenswerter Daten nutzen. »Die Telekom Healthcare Cloud bietet für uns ideale Bedingungen, da sie sowohl die Anforderungen des Bundesamts für Sicherheit und Informationstechnologie als auch die des europäischen Datenschutzes erfüllt, sodass Ärzte diese auch bei der Verarbeitung von medizinischen Daten bedenkenlos nutzen können«, sagt Albert Hirtz. »Wir befinden uns in der Umsetzungsphase und werden die ersten Kunden Anfang August in die Cloud umziehen.«

Die Telekom stellt mit der Telekom Healthcare Cloud Unternehmen und Einrichtungen des Gesundheitswesens eine Plattform für den flexiblen, sicheren und modularen Bezug von IT-Ressourcen zur Verfügung. Zu den Kunden des Konzerns zählen unter anderem Kliniken, Versicherungen oder medizinische Start-ups.

Quelle: apoplex medical technologies