

neuro aktuell

1. September 2017

6-17

Jahrg. 31 · Nr. 255



Die wichtigsten Arzneimittelinteraktionen in Neurologie und Psychiatrie

Jetzt bestellen auf www.westermayer-verlag.de oder auf Seite 26

Westermayer Verlag

LA-MED
geprüft Facharzt-Studie 2016



Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

Inhalt

Editorial

Die Bundesbürger zeigen sich mittlerweile ausgesprochen gelassen gegenüber Krisen 3

Kommentare

Resilienz und Bundestagswahl 7
Physiotherapie – was soll das? 7

Neuro-Quiz

Darf man eine Parklücke bzw. einen Parkplatz freihalten? 8

Kurz berichtet

Gröhe startet offizielle Bewerbung um EMA-Sitz 8

Demenz: Risiken bekämpfen, Fallzahlen senken 10

Entscheidende 53 Minuten: Göttinger Versorgungsplan beschleunigt Schlaganfall-Therapie und reduziert Behinderungen 10

Hirn-Elektroden können Zwangserkrankungen verbessern 11

Schlaganfall

Übersicht aktueller Leitlinien und Studien: Behandlung der intrazerebralen Blutung 12

Morbus Parkinson

Nachweis von phosphoryliertem Alpha-Synuclein in Hautbiopsien als Biomarker für M. Parkinson 15

Neurologie

Botulinumtoxin 2017: Quo vadis? 19

Schmerz

Der Schmerzpatient im Erstkontakt – eine kommunikative Herausforderung 20

Neuro-Forschung

Autismus durch Antidepressiva? Studie zeigt verdoppeltes Risiko bei fetaler Exposition 25

Neurotechnologischer Fortschritt macht es möglich: Teilquerschnittsgelähmte Affen können wieder laufen 27

Ausschreibung / News

28

Neuro-Glosse

Des Hundes Republik 37

Zuletzt

Nervenzellen im All: Experiment auf der ISS erforscht Wirkung der Schwerelosigkeit 38

Impressum

39

Risiko-stratifizierte Therapie der Multiplen Sklerose

Timo Uphaus und Frauke Zipp, Mainz

Die Multiple Sklerose, eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems mit neuroinflammatorischer sowie neurodegenerativer Pathologie, ist die häufigste mit Behinderung einhergehende Erkrankung des jungen Erwachsenen in entwickelten Ländern. Zu Beginn folgt die Erkrankung einem schubförmig-remittierenden Verlauf und geht im Mittel nach einem Zeitraum von 15 Jahren in eine sekundär progrediente Verlaufsform über (Larochelle et al. 2016). Insbesondere bei der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose spielen neuroinflammatorische Mechanismen eine Rolle, so dass der frühe Beginn einer immunmodulatorischen Therapie zur Kontrolle von klinischer und subklinischer Krankheitskontrolle empfohlen wird (DGN-Leitlinie 2014). Auf Grund derzeit verfügbarer Medikamente mit unterschiedlichen Effektivitäts- und Risikoprofilen ist zunehmend eine individualisierte Therapieentscheidung möglich und notwendig.

Fortsetzung auf Seite 3



Ischämischer Schlaganfall

Jetzt bestellen auf www.westermayer-verlag.de oder auf Seite 36

Westermayer Verlag

Die Bundesbürger zeigen sich mittlerweile ausgesprochen gelassen gegenüber Krisen

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

kurz vor der Bundestagswahl wurden die Ergebnisse einer Umfrage des Washingtoner *Pew Research Centers* bekannt, durchgeführt in 38 Ländern Nord- und Südamerikas, Afrikas, Asiens, des Nahen Ostens und auch Europas. Danach werden übereinstimmend die Terrororganisation IS und der Klimawandel in nahezu allen befragten Staaten als die größte Bedrohung wahrgenommen.

Erstaunlich ist, wie gelassen die Mehrheit der Deutschen mit Angst und Mißtrauen umgeht, aber wie diese doch in den bundesdeutschen linken und rechten Randparteien grassieren. Vor allem die AfD, eine Partei der Überängstlichen, glaubt mit dem Anheizen einer Panik vor Überfremdung jetzt im anstehenden Bundestagswahlkampf punkten zu können. Dabei ist solch eine Angst nicht nur in jenen Teilen der Bundesrepublik, sondern auch europaweit regelmäßig dort am größten, wo man am wenigsten Gefahr läuft überhaupt Migranten zu begegnen: In Deutschland, das europaweit in den letzten beiden Jahren mit Abstand die meisten Immigranten aufgenommen hat, ist die Angst vor Überfremdung mit 28% (18% bei Befragten mit höherer, 32% bei denjenigen mit geringerer Bildung) viel geringer als in Ungarn (fast 70%) und Polen (60%). In Frankreich sind es übrigens 25%, in England nur 21% und im traditionellen Einwanderungsland USA immerhin 30%.



Der globale Klimawandel, von den Grünen und Linken als zentraler Angstmacher besonders zu Zeiten der „German Angst“ kultiviert, seinerzeit vor allem wohl eine Neurose, ist bei der großen Mehrheit der Deutschen – auch dank dem recht entspannten wirtschaftlichen Umfeld – einer neuen Angstnüchternheit gewichen. Dies zeigt natürlich die für die meisten Menschen große Bedeutung von Arbeit und die damit

verbundene Möglichkeit der Teilhabe: Arbeitslosigkeit gilt folglich auch als gewaltige Herausforderung für Resilienz.

Vertrauen wir also zum einen auf die bei der Mehrzahl unserer Bevölkerung inzwischen dominierende Angstnüchternheit mit einer ausgeprägten Fähigkeit, Druck auszuhalten, ohne dass das Stresssystem aktiviert wird (ein wesentliches Merkmal von Resilienz), zum anderen auf die zweite Säule für psychische Widerstandsfähigkeit, nämlich die Fähigkeit, eine Stresssituation nach kurzer Zeit zu stoppen. Und gehen wir daher auch optimistisch zur Wahl am 24. September (siehe auch Kommentar).

Mit freundlichem kollegialem Gruß

Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

Risiko-stratifizierte Therapie der Multiplen Sklerose

Bei der Therapieentscheidung sollte angesichts von potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (Schwab et al. 2017) und sekundärer Autoimmunität (Cohen et al. 2012; Coles et al. 2012) nach der Einschätzung der individuellen Krankheitsaktivität eine Risiko-adaptierte Therapie begonnen werden.

Rationale und Strategien für eine immunmodulatorische Therapie

Trotz ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen zeigen alle zugelassenen immunmodulatorischen Substanzen eine Wirksamkeit, die sich in den Zulassungsstudien in einer Reduktion der jährlichen Schubrate, der MRT-Parameter (z. B. Läsionsnummer und -volumen) und Behinderungsprogression zeigt (Michel et al. 2015).

Die aktuelle therapeutische Strategie in der Behandlung der Multiplen Sklerose kann als „Eskalations-Strategie“ beschrieben werden. Man beginnt mit einer Basis-Therapie wie z. B. Interferonen oder Glatirameracetat und im Falle von klinischer oder kernspintomographischer Krankheitsaktivität oder dem Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen wird die Therapie auf eine andere Basis-Therapie oder eine wirksamere Therapie wie z. B. Natalizumab umgestellt. Mit dieser Strategie sollen potenzielle Nebenwirkungen minimiert werden und gleichzeitig erlaubt die Überwachung von Krankheitsaktivität mittels klinischer Untersuchung und MRT-Verlaufsbildgebung eine Therapie-Eskalation. Ein anderer Therapie-Ansatz, der als *Hit hard and early*-Strategie beschrieben wird, beginnt über ein

bestimmtes Zeitintervall direkt mit hoch-wirksamen Substanzen (z. B. Alemtuzumab). Im Anschluss folgen eine Beobachtungs-Periode oder ein Therapie-Wechsel auf eine geringer wirksamere „Erhaltungs-Therapie“ (Cohen et al. 2012; Edan and Le Page, 2013). Diese Strategie wird bereits für rheumatologische und neoplastische Erkrankungen verwendet, allerdings ist eine Wirksamkeit in der Behandlung der Multiplen Sklerose bislang nicht ausreichend belegt (Hauser et al. 2013).

Derzeit verfügbare immunmodulatorische Substanzen

Die Tabelle 1 fasst aktuell für die immunmodulatorische Therapie zur Verfügung stehende Substanzen zusammen und soll einen Überblick über Effektivität und Nebenwirkung zur Nutzen-Risiko-Stratifizierung geben.

Es gibt keine randomisiert kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit der verfügbaren immunmodulatorischen Substanzen untereinander vergleichen. Dennoch können auf Grund der in den Zulassungsstudien

berichteten jährlichen Schubratenreduktion (ARR, s. Tabelle 1) der einzelnen Präparate Empfehlungen zu einem Einsatz bei „mildem“ bzw. „(hoch-)aktivem“ Krankheitsverlauf ausgesprochen werden (s. Abbildung 1 auf S. 6). Eine weitere Hilfestellung hierzu können Analysen aus internationalen Registern wie z. B. dem *MSBase Registry* liefern, die die Wirksamkeit der verfügbaren immunmodulatorischen Substanzen durch Analyse der individuellen Patientendaten im Rahmen des Registers vergleicht (Kalincik et al. 2017).

Individuelle Risikostratifizierung

Wir empfehlen aktuell, die Risikofaktoren für zukünftige Akkumulation von Behinderung, persönliche Präferenzen, Komorbiditäten und potenzielle Nebenwirkungen für jeden Patienten individuell abzuwägen, um im Anschluss eine Therapie mit dem günstigsten individuellen Nutzen-Risiko-Profil auszuwählen.

Das individuelle Risiko zur Akkumulation von Behinderung kann anhand von klinischen Faktoren und

Substanzen	Wirkweise	Applikationsform, -intervall	Effektivität	Nebenwirkungen
Interferon-Präparate (z. B. Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®)	Wiederherstellen der Balance zwischen pro-inflammatorischer TH1- und anti-inflammatorischer TH2-Immunantwort	s. c. / i. m., Applikationsintervall: variabel	Interferon beta-1b: ARR 34% (TheIFNBMultipleSclerosisStudyGroup, 1993, 1995) Interferon beta-1a: ARR 32% (PRISMS-StudyGroup, 1998)	Grippeartige Symptome, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Transaminasen-Erhöhung, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome, neutralisierende Antikörper, thrombotische Mikroangiopathie
Glatirameracetat (Copaxone®)	Wiederherstellen der Balance zwischen pro-inflammatorischer TH1- und anti-inflammatorischer TH2-Immunantwort	s. c. täglich (20 mg / d) bzw. 3 x / Woche (40 mg / d)	ARR ca. 30% im Vergleich zu Plazebo (Comi et al. 2001; Khan et al. 2013)	Post-Injektions-Syndrom, Injektionsstellen-Reaktion (z. B. Lipatrophie)
Teriflunomid (Aubagio®)	Pyrimidin-Synthese-Hemmer	p. o., täglich	TEMPO: ARR 31% im Vergleich zu Plazebo (O'Connor et al. 2011) TOWER: ARR 36% im Vergleich zu Plazebo (Confavreux et al. 2014)	Leberschädigung, Polyneuropathie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Haarausfall, arterielle Hypertonie, Lympho-/Thrombopenie
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	Möglicherweise Nrf2-Aktivatoren und NF-κB-Inhibitor	p. o., täglich	DEFINE: ARR 53% im Vergleich zu Plazebo (Fox et al. 2012). CONFIRM: ARR 44% im Vergleich zu Plazebo (Gold et al. 2012)	Flush, PML, Lympho-/Leukopenie, gastrointestinale Beschwerden
Fingolimod (Gilenya®)	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator	p. o., täglich	FREEDOMS-RCT: ARR 54% im Vergleich zu Plazebo (Kappos et al. 2010). FREEDOMS-II: ARR 48% im Vergleich zu Plazebo (Calabresi et al. 2014) TRANSFORMS: ARR 50% im Vergleich zu Interferon beta-1a (Cohen et al. 2010)	Herz-Rhythmus-Störungen (AV-Blockierungen), maligne Erkrankungen der Haut, Makulaödem, Lebervererhöhung, Lymphopenie, PML, hämophagozytisches Syndrom, opportunistische Infektionen, VZV-Reaktivierung
Daclizumab (Zinbryta®)	Monoklonaler Antikörper gegen CD25 (anti-IL2-Rezeptor alpha)	s. c., monatlich	SELECT: ARR 54% im Vergleich zu Plazebo (Gold et al. 2013) DECIDE: ARR 45% im Vergleich zu Interferon Beta-1a, i. m. (Kappos et al. 2015)	Hautreaktionen (z.T. schwer), Leberversagen, nicht-infektiöse Colitis, Depression, nasopharyngeale Infektionen
Natalizumab (Tysabri®)	Monoklonaler Antikörper gegen VLA-4 (Oberflächenmolekül auf Lymphozyten, Monozyten), verhindert Bindung an VCAM-1 (Oberflächenmolekül auf Endothelzellen)	i. v., monatlich	AFFIRM: ARR 68% im Vergleich zu Plazebo (Polman et al. 2006) SENTINEL: ARR 55% im Vergleich zu Plazebo und in Kombination mit Interferon beta-1a (i. m.; Rudick et al. 2006)	PML, Hepatotoxizität, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Monoklonaler Antikörper gegen CD52	i. v., jährlich	CARE-MS I: ARR 55% im Vergleich zu Interferon beta-1a (Cohen et al. 2012). CARE-MS II: ARR 49% im Vergleich zu Interferon beta-1a (Coles et al. 2012)	sekundäre Autoimmunerkrankungen (ITP, Hashimoto-Thyreoiditis, Glomerulonephritis) Herpes-Reaktivierung
Mitoxantron	Anthrazyklin	i. v., alle 3 Monate in absteigender Dosierung	Im Vergleich zu Plazebo Verbesserung in kombinierten primären Endpunkten, u. a. EDSS-Verschlechterung, Schubrate (Hartung et al. 2002)	Kumulative Kardiotoxizität (insbesondere > 140 mg / m ² KOF), Transaminasen-Erhöhung, Leukämie

Tabelle 1: Übersicht der aktuell verfügbaren immunmodulierenden Substanzen

Diese Tabelle gibt eine Übersicht zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen der aktuell verfügbaren Immuntherapien für die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose und soll bei der individuellen Risikostratifizierung helfen. Sie hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. ARR: jährliche Schubratenreduktion; PML: Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

bildgebenden Untersuchungen abgeschätzt werden, so dass die Krankheitsaktivität in einen „milden / moderaten“ bzw. einen „(hoch-)aktiven“ Krankheitsverlauf eingeordnet werden kann (s. Abbildung 1).

Definitionen für einen „(hoch-)aktiven“ Krankheitsverlauf verwenden typischerweise eine Kombination aus ≥ 2 klinische Schubereignisse, Kontrastmittelaufnahme im MRT, Gesamtzahl von T2-Läsionen oder eine Verschlechterung im EDSS (Rush et al. 2015). Im Fall eines „(hoch-)aktiven“ Krankheitsverlaufes ist die Bestimmung des JC-Virus-Antikörper-Status wegen der starken Assoziation zum Auftreten einer PML unter Natalizumab-Therapie ein wichtiger Schritt in der Risikostratifizierung. Ein JC-Virus-Antikörper-Index über 1,5 ist mit einem höheren PML-Risiko assoziiert. Demgegenüber ist ein Indexwert unter 0,9 mit einem niedrigeren Risiko assoziiert (Schwab et al. 2016). Allerdings ist dabei zu beachten, dass eine Natalizumab-Therapie mit einem Anstieg von Indexwerten über die Zeit (0,091 Einheiten/Jahr) und einer jährlichen Sero-konversions-Rate von 8,5–10,3% assoziiert ist (Raf-fel et al. 2015). Aus diesem Grund sollten JC-positive Patienten nur in speziellen Situationen mit Natali-zumab behandelt werden (Schwab et al. 2017). Darü-ber hinaus sollten Patienten-spezifische Faktoren wie z. B. Kinderwunsch und Präferenzen in der Medika-menten-Applikation (z. B. orale oder injizierbare The-

rapie) in die Entscheidung mit einbezogen werden, um die Therapieadhärenz zu erhöhen (Tobin and Wein-shenker 2015). In der Schwangerschaft ist grundsätz-lich von einer verringerten Schubfrequenz auszuge-hen, wobei der langfristige Krankheitsverlauf nicht beeinflusst wird und die Schubfrequenz nach der Ent-bindung erneut ansteigt (Alroughani et al. 2016). Aus diesem Grund muss gerade bei Patientinnen mit hoch-aktiver Verlaufsform das Fortführen einer immunmo-dulatorischen Therapie während der Schwangerschaft diskutiert werden. Tabelle 2 soll eine Hilfestellung zur individuellen Risikostratifizierung geben.

a) Klinische Faktoren:

- Schubrate
- Erkrankungs-dauer
- Behinderungsgrad und -progression, EDSS, kognitive Beeinträchtigungen

b) Bildgebende Faktoren:

- KM-Aufnahme als Hinweis auf Krankheitsaktivität
- T2-Läsionslast
- T1: „Black holes“, zerebrale Atrophie
- Lokalisation der Läsionen (Hirnstamm, Kleinhirn, Rückenmark)

c) Patienten-abhängige Faktoren:

- Familienplanung
- Unterstützung durch Umfeld (z. B. bei kognitiven Beeinträchtigungen)
- Alter
- Administration (oral?, Spritzentherapie?, Infusion?)
- Sicherheitsbedürfnis / Risiko-Bereitschaft
- Komorbiditäten

Tabelle 2: Faktoren für die Patienten-orientierte Risiko-Stratifizierung
Diese Tabelle gibt einen Überblick über Patienten-spezifische Faktoren (klinisch / bildgebend), die bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden sollen. Außerdem sollen Patienten-abhängige Faktoren bei der individuellen Therapieentscheidung Beachtung finden.

Kontrolle von Risikofaktoren eines aktiven Krankheitsverlaufes

Die Modifikation von Risikofaktoren, die potenziell die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose beeinflussen können, kann die Wirksamkeit der verlaufs-modifizierenden Therapie erhöhen. Beobachtungsstudien zeigen insbesondere einen Zusammenhang von Vitamin D-Defizienz (Ascherio et al. 2014) und Tabak-konsum (Ramanujam et al. 2015) mit individueller Krankheitsaktivität und Akkumulation von Behinde-rung. Eine Modifikation dieser Risikofaktoren beein-flusst den Krankheitsverlauf positiv, wobei hier mehr Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien benö-tigt wird.

Beurteilung des Therapie-Ansprechens

Zur Beurteilung des Therapie-Ansprechens werden kli-nische Schubereignisse, Behinderungsgrad und MRT-Parameter herangezogen. Ein Beispiel hierfür ist der RIO-Score, der folgende Items verwendet: klinische Schubereignisse, Krankheitsprogression (EDSS-Anstieg um 1 Punkt, bestätigt nach 6 Monaten) und aktive MRT-Läsionen (mindestens 2 neue T2-Läsionen oder

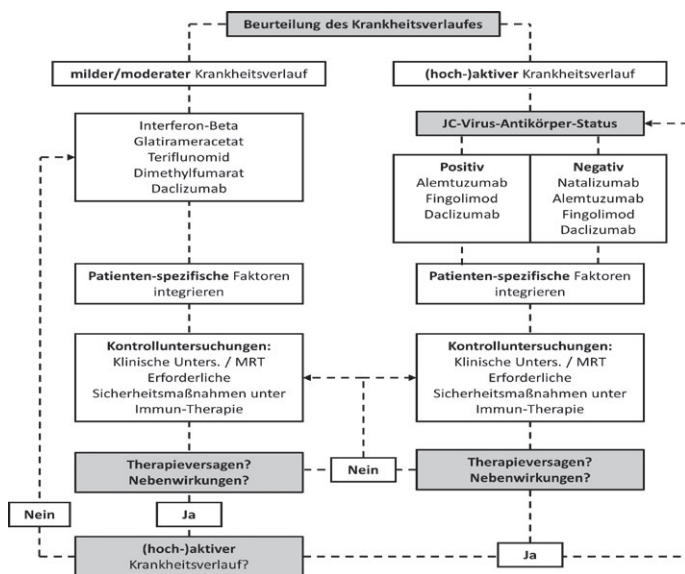


Abbildung 1: Fließschema zur Risiko-stratifizierten Therapie der Multiplen Sklerose in der klinischen Routine

Anhand von klinischen, anamnestischen und kernspintomographischen Parametern wird die Krankheitsaktivität des Patienten in einen „milden / moderaten“ bzw. „(hoch-)aktiven“ Krankheitsverlauf eingestuft. Im Fall eines „milden / moderaten“ Krankheitsverlaufes erfolgt unter Integration von Patienten-spezifischen Faktoren eine Auswahl der Immunmodulation. Im Fall eines „(hoch-)aktiven“ Krankheitsverlaufes sollte vor der Auswahl eines geeigneten Medikamentes die Abnahme des JC-Virus-Antikörper-Status erfolgen. Nach Therapiestart sollten regelmäßige klinische sowie bildgebende Verlaufsuntersuchungen erfolgen und die erforderlichen Sicherheitsuntersuchungen (z. B. laborchemische Kontrollen) der jeweiligen Immuntherapie durchgeführt werden. Bei Auftreten eines Therapieversagens oder Nebenwirkungen sollten die im Rahmen des Fließschemas genannten Schritte eingeleitet werden.

KM-aufnehmende T1-Läsionen). Patienten, die mindestens zwei der oben genannten Kriterien erfüllten, haben in den folgenden zwei Jahren eine höhere Wahrscheinlichkeit für Progression des Behinderungsgrades oder klinische Schubereignisse (Rio et al. 2009). Dennoch ist eine individualisierte Therapieentscheidung erforderlich und gerade im Fall von asymptomatischen MRT-Veränderungen kann eine erhöhte klinische sowie kernspintomographische Überwachung unter der bestehenden Therapie in bestimmten Situationen ebenfalls angemessen sein.

In letzter Zeit wird das NEDA-Konzept (*No Evidence of Disease Activity*) als Therapieziel vorgeschlagen (Bevan and Cree 2014). Zuletzt wurde das Konzept um den Begriff NEDA-4 ergänzt, der neben Abwesenheit von klinischen Schubereignissen, Behinderungsprogression (EDSS) und neuen T2-Läsionen oder kontrastmittel-aufnehmenden T1-Läsionen, die jährliche Hirnvolumenminderung um mehr als 0,4 % als Korrelat für Behinderungsprogression berücksichtigt (Kappos et al. 2016). Der NEDA-Status ist schwierig zu erreichen und nicht immer vorhanden, da automatisierte Hirn-Atrophie-Parameter und serielle MRT-Untersuchungen mit gleicher Sequenz und Schichtanordnung nicht in der breiten klinischen Praxis verfügbar sind (Rotstein et al. 2015). Aus diesem Grund ist eine Implementierung in die klinische Routine aktuell nicht absehbar und der Vorhersagewert für zukünftige Behinderungsakkumulation bleibt derzeit unklar.

Zusammenfassung

Aktuelle Entwicklungen in der Therapie der Multiplen Sklerose bestehen aus frühem Therapiebeginn sowie hoch-effektiven neuen Therapieprinzipien und haben das Potenzial zur Verbesserung des langfristigen Krankheitsverlaufs und der Akkumulation von Behinderung, wobei weitere Langzeitdaten hierzu benötigt werden. Zum aktuellen Zeitpunkt sollte die Therapieentscheidung auf Basis einer individuellen Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von Patientenspezifischen Faktoren und potenziellen Nebenwirkungen der Immunmodulation im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um die Patienten-orientierte Therapie weiter verbessern zu können, werden Biomarker benötigt, die den klinischen Krankheitsverlauf (z. B. Übergang in SPMS) und das therapeutische Ansprechen vorhersagen können.

Literatur beim Verlag

Prof. Dr. med. Frauke Zipp
Dr. med. Timo Uphaus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Korrespondenzadresse

Dr. med. Timo Uphaus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1 · 55131 Mainz
Tel.: 06131/17-7156 · Fax: 06131/17-5697
E-Mail: timo.uphaus@unimedizin-mainz.de