

Orale Basistherapie bei Multipler Sklerose

TECFIDERA® in der EU zugelassen

Die Europäische Kommission (EC) hat TECFIDERA® (Dimethylfumarat, DMF) als orale Basistherapie für Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien zeigen, dass TECFIDERA die Krankheitsaktivität, einschließlich Schübe und Entwicklung von Hirnläsionen, reduzieren und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen kann. Gleichzeitig zeigt das neue Medikament ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Die Zulassung der Europäischen Kommission basiert auf den Ergebnissen eines umfangreichen klinischen Studienprogramms mit über 3.000 MS-Patienten in den beiden globalen Phase-3-Studien DEFINE und CONFIRM sowie auf der laufenden Erweiterungsstudie ENDORSE, bei der einige der teilnehmenden Patienten bereits bis zu sechseinhalb Jahre mit TECFIDERA® behandelt wurden.

In DEFINE zeigte die zweimal tägliche Gabe von TECFIDERA® im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren eine signifikante Reduktion sowohl des Schubrisikos um 49 Prozent ($p < 0,001$) als auch der jährlichen Schubrate (ARR) um 53 Prozent ($p < 0,001$) und eine Risikoreduktion der Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) nach 12 Wochen um 38 Prozent ($p = 0,005$). Die CONFIRM-Studie enthielt zusätzlich eine Referenzgruppe, die mit Glatirameracetat (GA; 20 mg/d subkutan) behandelt wurde und nicht verblindet war. Bei zweimal täglicher Einnahme von TECFIDERA® ging im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren die jährliche Schubrate (ARR) signifikant um 44 Prozent ($p < 0,001$) zurück. Das Risiko einer nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression gegenüber der Placebogruppe wurde mit DMF um 21 Prozent ($p = 0,25$) und mit GA um 7 Prozent gesenkt ($p = 0,70$). Sowohl in der DEFINE- als auch in der CONFIRM-Studie wurde durch kernspintomographische Messungen (MRI) belegt, dass TECFIDERA® im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Rückgang der Hirnläsionen führt. In der DEFINE-Studie senkte DMF in der zweimal täglichen Gabe signifikant die Last entzündlicher Läsionen um 90 Prozent, neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen um 85 Prozent und neue T1-Läsionen um 72 Prozent. „Das neue, oral verabreichte Medikament ist eine wertvolle Erweiterung der Therapieoptionen für RRMS-Patienten mit hoher Wirksamkeit und geringerer

Therapiebelastung. Es kann sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten gleichermaßen eingesetzt werden“, so der Leiter der DEFINE-Studie Professor Ralf Gold, Direktor der Neurologischen Klinik des St. Josef-Hospitals der Ruhr-Universität Bochum.

Die häufigsten mit TECFIDERA® assoziierten Nebenwirkungen sind Flush (Hitzegefühl) und gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Oberbauchbeschwerden). Die Inzidenz war im ersten Monat der Therapie am höchsten und nahm im weiteren Studienverlauf ab. Therapieabbrüche aufgrund von Flush und gastrointestinalen Beschwerden waren mit 3 Prozent bzw. 4 Prozent gering.

TECFIDERA® kann zu einem Abfall der Lymphozytenzahl führen. Wie die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, ging die Anzahl der Lymphozyten im ersten Behandlungsjahr zurück und blieb dann stabil. Im Mittel blieb sie über den gesamten Therapiezeitraum im Normalbereich. Opportunistische Infektionen traten bei den mit TECFIDERA® behandelten Patienten in DEFINE und CONFIRM nicht auf; ebenso wurde im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko schwererer Infektionen beobachtet. Vor Beginn der Behandlung muss ein aktuelles Differenzialblutbild vorliegen. Nach sechs Monaten Therapie und weiterhin alle sechs bis zwölf Monate bzw. nach Ermessen des behandelnden Arztes sollten die Werte kontrolliert werden.

In den klinischen Studien wurden unter TECFIDERA® zu Behandlungsbeginn eine geringe bis mäßige Erhöhung der Leberwerte sowie eine ebenfalls meist geringgradige Proteinurie ohne Abnahme der glomerulären Filtrationsrate beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn sowie nach drei und sechs Monaten Therapie und danach alle sechs bis 12 Monate bzw. nach dem Ermessen des behandelnden Arztes Leber- und Nierenfunktionstests durchzuführen. Die komplette Fachinformation von TECFIDERA® und weitere Informationen ist unter www.tecfidera.de zu finden.

red.

Quelle: Biogen Idec

Neuer Praxis-Service

Der „MINI“: Leichteres Identifizieren von Mischzuständen bei bipolaren Störungen

In dem neuen DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) wurde die Definition von Mischzuständen bei Patienten mit bipolaren Störungen breiter gefasst und stärker an die klinische Realität angepasst. Die neue Definition kann dabei helfen, die Symptome für eine gemischte Episode frühzeitig zu erkennen und so möglicherweise therapeutisch adäquater darauf einzugehen. Speziell zur Beurteilung der

depressiven Symptome im Rahmen der Manie anhand der aktuellen DSM-5-Kriterien wurde das Diagnose-Tool MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) entwickelt.

Manisch-depressive Mischzustände sind eine häufige Form bipolarer Störungen und bedürfen daher einer besonderen Aufmerksamkeit. Bisher waren sie ein vernachlässigtes Problem, nicht zuletzt weil die Diagnosekriterien restriktiv definiert wurden. Dabei ist der Krankheitsverlauf im Vergleich zu bipolaren Patienten mit rein manischen Episoden durch ein hohes Rezidivrisiko geprägt und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Zudem erleiden diese Patienten mehr Episoden und werden häufiger hospitalisiert.

Mit der neuen Definition im DSM-5 sollen die Diagnose und die Therapie von Mischzuständen erleichtert und somit auch die Prognose verbessert werden. Gesprochen wird nun von „Mixed Feature Specifier“ für Manie, Hypomanie und Depression, so dass unterschwellige, nicht überlappende Symptome des entgegengesetzten Pols zur Diagnose herangezogen werden. Unterstützung in der Diagnose anhand der DSM-5-Kriterien leistet der MINI-Fragebogen. Das Modul besteht aus neun einfachen Fragen zu depressiven Symptomkomplexen (Stimmung, Kognition, Anhedonie, Energie, Selbstwert, Schuldgefühle/psychotische Merkmale und Suizidalität) und weist eine hohe Sensitivität (0,91) und Spezifität (0,70) auf. Er kann vom Patienten selbst innerhalb weniger Minuten ausgefüllt werden. Manische Mischzustände bei bipolaren Patienten lassen sich damit im praktisch-klinischen Alltag leichter erkennen.

Der Fragebogen kann von Fachkreisen kostenlos bei Lundbeck GmbH unter germany@lundbeck.com angefordert oder unter www.coliquio.de/lp2_zns_mini heruntergeladen werden.

Die Ergebnisse einer Post hoc-Analyse gepoolter Studiendaten weist darauf hin, dass Asenapin (Sycrest®) bei einer manischen Episode mit depressiven Symptomen sowohl die manischen als auch die depressiven Symptome signifikant im Vergleich zu Placebo verbessern kann. Eine weitere Post hoc-Analyse zeigte darüber hinaus Hinweise, dass das Atypikum auch bei Mischformen bipolarer Störung nach den DSM-5-Kriterien effektiv und gut verträglich ist. rbc

Quelle: Lundbeck

Häufig, aber auch häufig unerkannt

Depressionen im Alter

Im höheren Lebensalter äußert sich die Depression oft gerade nicht durch das an sich typische Symptom – Traurigkeit oder gedrückte Stimmung. Häufiger sind vielmehr Gereiztheit, Agitiertheit, Angst (vor allem bei Demenz) und Wahnvorstellungen, ebenso körper-

liche Beschwerden wie Schmerzen bis hin zum lumbovertebralen und zervikalen Schmerzsyndrom. Zusätzlich wird die Diagnose im Einzelfall erschwert durch subsyndromale Ausprägung der Anzeichen oder symptomarmen oder auch monosymptomatischen Verlauf der Erkrankung. So fasste PD Dr. M. Axel Wollmer, Hamburg, die Problematik der richtigen Diagnose zusammen. Depressionen seien die häufigsten psychischen Störungen des höheren Lebensalters: Bis zu 20% der über 65-Jährigen leiden an depressiven Störungen (davon 6% mit depressiver Episode, der Rest mit subsyndromalen Beschwerden) und unter hospitalisierten Älteren und Heimwohnern weisen bis zu 50% depressive Symptome auf.

Wie sollte die Behandlung aussehen? Allein aufgrund des Alters gibt es keine Indikation, doch sind Veränderungen des Stoffwechsels und körperliche wie psychische Begleiterscheinungen zu berücksichtigen. Wollmer führte als Beispiele an: Speziell bei trizyklischen Antidepressiva (AD) sind Erregungsleitungsstörungen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (orthostatische Hypotonie) in Betracht zu ziehen. Dann eignen sich z. B. Citalopram und Escitalopram weniger, Bupropion ist gut und Duloxetin (Cymbalta®) neutral. Auch anticholinerge Nebenwirkungen sind wahrscheinlicher. Bei den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wiederum besteht die Gefahr der Hyponatriämie, so dass der Natriumspiegel bestimmt werden sollte, extrapyramidal-motorische und sexuelle Funktionsstörungen können ebenfalls vorkommen. Gegebenenfalls sollte niedrig begonnen und dann aufdosiert werden; bei Therapieresistenz kommen Umstellen, Kombinieren und Aufdosieren (Lithium) in Betracht. Vorzuziehen sei bei älteren Patienten allemal die individualisierte Therapie, bei der Komorbiditäten und Begleiterscheinungen besser einbezogen werden könnten. Zu nennen seien insbesondere Demenz, Kognitionsprobleme, Schmerzen und Diabetes.

Zwischen Demenz und Depression besteht eine komplexe Beziehung: Demenz kann eine Folge der Depression sein und umgekehrt, und die verkürzte Merkfähigkeit führt zu einer Verkürzung der depressiven Phase. AD zeigen kaum Wirkung, aber ihr Absetzen kann zu einer Verschlechterung führen. Die Trophik des Hippocampus kann Auswirkungen auf das Ansprechen der AD haben, und bei kognitiven Störungen kann es zu einer Verlangsamung der Ansprechgeschwindigkeit kommen. Duloxetin bessert nicht nur die depressiven Symptome, sondern auch kognitive/exekutive Funktionen und ebenso Schmerzstände (Raskin et al. Am J Psychiatry 2007), so Wollmer. Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression sei ebenfalls komplex; Diabetes erhöhe das Depressionsrisiko wie auch Depression das Diabetesrisiko steigere. Die Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie werden mit Duloxetin zugleich mit der Depression mitbehandelt. Und noch eine

Wirkung von Duloxetin: Es wurde auch gegen Stress-Inkontinenz bei Frauen entwickelt, und auch hiervon sind Patientinnen oft geplagt.

Der Referent betonte, dass auch andere Behandlungskonzepte wie Psychotherapie, Elektrokrampftherapie und Bewegung bedacht werden sollten. Für besonders wichtig halte er, dass der Mensch seine Autonomie und Handlungsspielräume behält.

lkk

Quelle: Pressegespräch „Herausforderung Depression im Alter – worauf es bei der Behandlung ankommt“ der Firma Lilly am 27.11.2013 anlässlich des DGPPN-Kongresses in Berlin

Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761®

Hinweise auf eine Verbesserung der geistigen Flexibilität bei älteren Erwachsenen

Mit zunehmendem Alter lässt die mentale Leistungsfähigkeit nach. Davon betroffen sind auch kognitive Kontrollfunktionen wie geistige Beweglichkeit, die Fähigkeit, sich gedanklich auf Neues einzustellen. Die Wirkung des Ginkgo-Spezialextrakts EGb 761® auf diese Funktionen bei älteren Erwachsenen wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Pilotstudie untersucht: „Es ergaben sich Hinweise auf eine verbesserte geistige Flexibilität bei den mit dem Ginkgo-Extrakt behandelten Probanden, außerdem wurde tendenziell die Impulskontrolle positiv beeinflusst. Es gilt jetzt, die positiven Ergebnisse für EGb 761® wegen der multiplen Testung von vier kognitiven Aufgaben in weiteren Untersuchungen zu replizieren, bevor daraus weitergehende Schlüsse gezogen werden können“, bewertete Studienautorin Dipl.-Psych. Stefanie M. Beck von der Technischen Universität Dresden die Ergebnisse.

Untersucht wurden 61 gesunde Personen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren mit subjektiven Gedächtnisstörungen. Sie erhielten über acht Wochen randomisiert doppelblind 240 mg EGb 761® am Tag oder Placebo. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie wurden verschiedene kognitive Kontrollfunktionen vor und nach Behandlung gemessen.

In einer Wahlreaktionsaufgabe nahm die durchschnittliche Reaktionszeitverzögerung bei einem Wechsel der Aufmerksamkeit zwischen unterschiedlichen Informationskategorien, was ein Maß für geistige Flexibilität darstellt, von 62 auf 41 ms ab. Auch zeigten sich Hinweise auf eine tendenzielle Verbesserung der Impulskontrolle: Während die falsche positive Fehlerrate in einer Go-NoGo Aufgabe zunächst in beiden Gruppen gleich war, reagierte die EGb 761®-Gruppe nach Behandlung seltener auf das falsche Signal. Mit den eingesetzten Ver-

fahren zur Messung von Abschirmfähigkeit und prospektiver Gedächtnisleistung – die Detektionsrate relevanter Stimuli nach zwölf Sekunden Verzögerung und Ablenkung sowie eine Dauer- aufmerksamkeitsaufgabe – ließen sich keine Behandlungseffekte darstellen.

Verantwortlich für die erhöhte geistige Flexibilität sei möglicherweise eine effizientere Informationsverarbeitung und nicht eine stärkere Mobilisierung von Gehirnarealen, so Beck. Denn bezüglich der kortikalen Aktivität hätten sich keine Behandlungseffekte ergeben. Die beobachtete Wirkung lasse sich möglicherweise durch eine Modulation präfrontaler dopaminerger Aktivität erklären, da kognitive Kontrollfunktionen im präfrontalen Kortex stark von dopaminerger System beeinflusst sind. Die Einnahme von täglich 240 mg EGb 761® war über den Studienzeitraum sicher und gut verträglich. Schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf, mittelschwere wurden nicht häufiger als bei Teilnehmern in der Placebo-Gruppe beobachtet.

rbc

Quelle: Schwabe Pharma

Gemeinsam aktiv gegen Schlaganfall

Alle drei Minuten erleidet in Deutschland ein Mensch einen Schlaganfall! Schlaganfall ist nach jüngsten Zahlen die zweithäufigste Todesursache in unserem Land und bereits jedes zehnte Opfer ist unter 50 Jahren, so Gudrun Ranftl, Ingelheim. Ein Viertel der Patienten sei nach einem Jahr beschwerdefrei, doch 50% seien dauerhaft auf Hilfe angewiesen, führte Dr. Juliane Maierhof, Ingelheim, aus. Das Rezidivrisiko nach dem ersten Schlaganfall betrage nach einem Jahr 11%, nach fünf Jahren 26% und nach zehn Jahren 39%. Immerhin habe in den 1970 bis 80er Jahren mit der Einführung der zerebralen Bildgebung die gezielte Schlaganfallbehandlung beginnen können. In den 90er Jahren begann dann die Etablierung von Stroke Units, die mittlerweile auf 250, teils regional, teils überregional, angewachsen seien. 2000 folgte mit der Thrombolyse (Actilyse®) eine effektive Behandlungsmöglichkeit – im Rahmen eines Zeitfensters.

Vier Hauptursachen für den Schlaganfall seien auszumachen, führte Prof. Dr. Darius G. Nabavi, Berlin, aus: die Zerebrale Mikroangiopathie zu 30%, Arteriosklerose der großen Arterien zu 10-15%, Herzerkrankungen zu 30-40% (dabei 50% durch Vorhofflimmern, VHF) und 20-30% seien kryptogen, wobei bei älteren Patienten wohl oft ein paroxysmales VHF zugrundeliegen dürfte. Insgesamt steige der Anteil von VHF-assoziierten Schlaganfällen mit dem Alter an, von unter 10% bei den bis 49-Jährigen auf mehr als 40% bei den über 90-Jährigen. Der Hirninfarkt durch Vorhof-

flimmern führe in etwa der Hälfte der Fälle zum Tod, die Rezidivrate betrage nach einem Jahr bereits um die 7%. VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit, und an ihr erkrankt jeder vierte Erwachsene über 40 Jahren im Laufe seines Lebens. Wird bei einem Patienten ein nicht valvuläres VHF festgestellt, sollte sofort an Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe gedacht werden, wie die eben genannten Zahlen unterstreichen. Doch erhielten etwa 30% der VHF-Patienten nach dem deutschen AFNET-Register noch 2010 keine leitliniengerechte orale Antikoagulation und die behandelten Patienten nur etwa die Hälfte der Zeit, was sicher auch an den Verträglichkeits- und Blutungsrisiken und den Einstellungs- und Überwachungserfordernissen der herkömmlichen Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Marcumar) lag. Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) seien den alten jedoch gleichwertig bis überlegen. Nabavi fasste hierzu einige Ergebnisse der RE-LY-Studie zusammen, nach der das NOAK Dabigatranetexilat (Pradaxa®) in der Dosierung 150 mg 2 x tägl. das Risiko von ischämischen Schlaganfällen gegenüber Warfarin um ein Viertel verringert und das intrakranielle Blutungen sogar um 59% (in der Dosierung 110 mg 2 x tägl. um 70%). Bestätigt wurden die guten Sicherheitsdaten auch durch eine von Navari präsentierte Erhebung der US-Arzneimittelbehörde FDA über vierzehn Monate, nach der es unter Dabigatran zu deutlich weniger gastrointestinalen (1,6 vs. 3,5) und intrakraniellen (0,8 vs. 2,4) Blutungen kam als unter Warfarin (Southworth MR et al. N Engl Med 2013 Apr 4; 368(14): 1272-4). Auch sei die Adhärenz bei den NOAK 50% höher als unter den Vitamin-K-Antagonisten. Navaris Fazit war dementsprechend ein Plädoyer für die neuen Präparate. Häufigkeit und Folgen der Schlaganfälle sowie die – im Zeitfenster – guten Behandlungs- und die effektiven und sicheren Vorbeugungsmöglichkeiten bei VHF sollten Anlass zur Verbesserung der Versorgungssituation, der Aufklärung und der Schulung sein. Birgit Härtle, Ingelheim, verwies auf eine amtliche Auswertung aus dem Jahr 2010, nach der 30% der Bevölkerung keine Schlaganfallrisikofaktoren kennt und sieben von zehn Patienten das Zeitfenster von vierhalb Stunden für eine medikamentöse Schlaganfall-Therapie verpassen. Boehringer Ingelheim begann bereits 2003 mit der Aufklärung der Bevölkerung über die Möglichkeiten der Prävention, frühzeitigen Erkennung und Behandlung des Schlaganfalls und begleitet und unterstützt im medizinischen Bereich Einrichtungen, Vernetzung und Fortbildung, so Christiane Landsberg, Ingelheim.

lkk

Quelle: Fachpressekonferenz „Medizinische Innovationen in Deutschland – Herausforderungen am Beispiel von Pradaxa®“ am 13.12.2013 in Frankfurt am Main

MS-Basistherapie mit Extavia®

Neuer Autoinjektor ExtaviPro® 30G

Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erwarten von ihrer Basistherapie, dass sie gut wirkt, einfach anwendbar ist und auch in der Langzeitperspektive eine hohe Sicherheit bietet. Interferon beta-1b kann diese Erwartungen erfüllen, nicht zuletzt wegen der umfangreichen Studiendaten und der breiten Erfahrung aus 21 Jahren. „Für einen optimalen Therapieerfolg sind aus Ärztesicht vor allem zwei Dinge entscheidend“, betonte Dr. Frank Hoffmann, Halle-Dölau, bei einem Pressegespräch anlässlich der DGN-Jahrestagung in Dresden. „Zum einen sollte die Behandlung frühzeitig beginnen, zum anderen muss sie regelmäßig angewendet werden.“ Neben einer funktionierenden Arzt-Patienten-Beziehung sowie der aktiven Unterstützung durch MS-Schwester können insbesondere moderne Injektionshilfen die Adhärenz der Patienten wesentlich unterstützen. Mit dem neuen Autoinjektor ExtaviPro® 30G bietet Novartis seit Februar 2014 ein einfach und angenehm anwendbares Applikationsgerät, das den Anforderungen der Patienten optimal entgegenkommen möchte.

Interferon beta-1b besitzt mit der Zulassung für das klinisch isolierte Syndrom (KIS), für die schubförmig remittierende MS (RRMS) und die sekundär progrediente MS (SPMS) das breiteste Indikationsspektrum von allen Basistherapien. „Schon allein deshalb wird der Wirkstoff auch weiterhin ein wichtiges Standbein in der MS-Therapie bleiben“, so Hoffmann. Unter anderem bei Patienten, die eine bewährte Substanz bevorzugen, und bei Patienten, die gut auf Interferon beta-1b eingestellt sind, werde der Wirkstoff weiterhin das Mittel der Wahl bleiben. Darüber hinaus habe sich Interferon beta-1b aufgrund des guten Sicherheitsprofils auch in der Frühtherapie etabliert. „Eine Medikation kann jedoch nur dann ihre volle Wirksamkeit entfalten, wenn sie regelmäßig angewendet wird. Bei den injizierbaren Medikamenten spielt dabei die Applikation eine zentrale Rolle“, sagte Hoffmann. Moderne Autoinjektoren wie der ExtaviPro 30G können die Adhärenz maß-

geblich unterstützen. Denn dank seiner einfachen Handhabung und der klaren Funktionsweise erfüllt der neue Injektor in besonderem Maße den Wunsch der Patienten nach einer leichten Anwendung. Das Gerät liegt aufgrund des ergonomischen Designs gut in der Hand, so dass alle empfohlenen Injektionsstellen – auch bei einhändiger Anwendung – gut erreicht werden können. Die Bedienung des Autoinjektors ist einfach und sicher: Die Spritzen, die mit einer Nadel-schutzkappe versehen sind, lassen sich leicht einsetzen und wechseln. Der leise Auslösemechanismus und die individuell verstellbare Einstichtiefe sorgen für eine angenehme Applikation. Der abgerundete Gerätekopf ermöglicht ein optimales Aufsetzen auf die Haut.

Dass die Patienten den neuen Autoinjektor schätzen, geht aus einer quantitativen Befragung von 201 RRMS-Patienten aus Deutschland, Frankreich, Italien und den USA hervor. Alle Teilnehmer hatten zuvor bereits Erfahrungen mit einem mechanischen Autoinjektor gesammelt. Im Vergleich wurde insbesondere die ergonomische Form des ExtaviPro 30G (94 Prozent), die gute Erreichbarkeit aller Injektionsstellen (94 Prozent) und die Möglichkeit zur einhändigen Injektion (90 Prozent) hervorgehoben. Darüber hinaus wurde die deutliche Lesbarkeit des Anzeigefensters als äußerst positiv bewertet (91 Prozent).

rbc

Quelle: Novartis

Epilepsie

G-BA wird Zusatznutzen von Perampanel erneut prüfen

Mit Beschluss vom 06.02.2014 entschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), dem Antrag der Firma Eisai auf erneute Nutzenbewertung stattzugeben. Der G-BA ist Entscheidungsorgan über die Preisgestaltung bei Arzneimitteln. In den Gründen heißt es, die aufgrund der Änderung des § 6 AM-NutzenV mit Wirkung vom 13.08.2013 neu formulierten Änderungen zur Vergleichstherapie könnten es ausnahmsweise rechtfertigen, die vor der Ände-

zung negativ bewerteten Arzneimittel erneut zu prüfen. Für Perampnel seien die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Informationen ausreichend, um eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen.

Die Firma Eisai hat nun drei Monate Zeit, die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise vorzulegen.

Nachdem der G-BA letztes Jahr – nach den alten Prüfungskriterien – den therapeutischen Zusatznutzen von Perampnel verneint hatte, war das Präparat, Fycompa®, in Deutschland vom Markt genommen worden.

Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork, begrüßte die Entscheidung, da „Therapiemöglichkeiten wie Fycompa® eine willkommene Erweiterung der Behandlungsoptionen darstellen.“

Fycompa® ist zugelassen als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

lkk

Quelle: Eisai, www.G-BA.de

20 Jahre UCB-Netzkonferenz

Die UCB-Netzkonferenz wurde vor 20 Jahren ins Leben gerufen, um den Gedanken- und Erfahrungsaustausch der Praxisnetze untereinander zu fördern und hat sich seither eine „Reputation erarbeitet, die ihresgleichen sucht“, so UCB Deutschland-Geschäftsführer Peter Mitterhofer. Dies sei jedoch kein Selbstzweck, sondern am Ende solle der Patient einen Nutzen haben von koordinierten Behandlungsabläufen, zusätzlichen Leistungsangeboten, einheitlichen Abrechnungsregelungen und einer umfassenden Koordination der Termine.

Zum Auftakt in Berlin fand abends eine Podiumsdiskussion zum Thema „Gesundheitssystem 2014: Eine gute Wahl für Innovation?“ statt, in der die Auswirkungen der zurückliegenden Bundestagswahl auf die Gestaltungsmöglichkeiten der Ärztenetze erörtert wurden. Der Samstagvormittag begann mit einem Vortrag zum Thema Förderungsmöglichkeiten von Ärztenetzen, gefolgt von der Vorstellung von Konzepten z. B. zur Gewinnung neuer Ärzte für eine Region, für Projekte zur Patientenzentrierung, Versorgungsoptimierung mittels Telemedizin und Netz-Finanzierung. Der Samstagmittag gehörte einer Expertenrunde von Vertretern der gesetzlichen Kassen und Arztnetz-Repräsentanten zu unterschiedlichen Kooperationsmodellen zwischen Arztnetzen und Krankenkassen.

Am Ende der Veranstaltung stand auch dieses Jahr fest, dass eine Plattform wie die Netzkonferenz der Arztnetzbewegung und damit den Patienten wertvolle Anstöße und Hilfen bietet.

lkk

Quelle: UCB

ADHS im Erwachsenenalter

Psychische Komorbiditäten treten in den Vordergrund

Die Therapiemöglichkeiten einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter haben sich seit der Zulassung von Medikinet® adult, dem bisher einzigen Methylphenidat-Präparat für erwachsene ADHS-Patienten, deutlich verbessert. Dennoch erweist sich das Management der adulten ADHS im klinischen Alltag häufig als Herausforderung, was insbesondere auf die umfangreichen psychiatrischen Komorbiditäten zurückzuführen ist. Diese können aufgrund teilweise ähnlicher Symptome eine zugrundeliegende ADHS maskieren. Welche Komorbiditäten einer ADHS besonders häufig sind, wie der behandelnde Arzt trotz der symptomatischen Überlappungen eine saubere differenzialdiagnostische Abgrenzung vornehmen kann und was er bei der Behandlung beachten sollte, erläuterten ausgewiesene ADHS-Experten anhand aktueller Daten aus Forschung und Klinik auf einem von MEDICE unterstützten Symposium im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Für die korrekte Diagnosestellung der ADHS ist es insbesondere hilfreich, gezielt auf die Kernsymptome – Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, innere Unruhe und Desorganisation – zu achten.

Rund 80% aller Erwachsenen mit ADHS leiden unter einer oder mehreren psychiatrischen Begleiterkrankungen, die die Diagnosestellung und somit eine adäquate Therapie erschweren können. Diese wiederum ist wichtig, denn unbehandelt kann die ADHS zu erheblichen Beeinträchtigungen und Problemen im Alltag führen – bis hin zur Delinquenz. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen Schlafstörungen unterschiedlicher Art, berichtete Prof. Dr. Johannes Thome, Rostock. Sie treten manchmal schon in der frühen Kindheit auf, gehen einer späteren ADHS dann oftmals voraus und verschlechtern die Lebensqualität. Andererseits können Unaufmerksamkeit und Konzentrationsmangel auch die Folgen einer primären Schlafstörung sein und sich durch ADHS-ähnliche Symptome bemerkbar machen. In solchen Fällen die korrekte Hauptdiagnose zu stellen, ist für die Therapieentscheidung essenziell. ADHS-Patienten mit Schlafproblemen berichten öfter über Einschlafprobleme, nächtliches Erwachen, nicht erholsamen Schlaf, Tagesmüdigkeit und schlechte Träume. Trotz normaler polysomnographischer Befunde kann ihre Schlafqualität reduziert und die nächtliche Unruhe erhöht sein.

In der Regel sind Menschen mit ADHS Abendtypen; sie stehen spät auf und gehen spät zu Bett. Ursache dafür ist möglicherweise eine Desynchronisation des inneren zirkadianen Rhythmus von externen Zeitgebern im 24-Stunden-Rhyth-

mus. Die molekularbiologische Grundlage dafür sind wahrscheinlich Veränderungen auf der Ebene von CLOCK-Genen. Tierexperimentell haben Thome und Mitarbeiter nachgewiesen, dass ADHS-Medikamente wie Methylphenidat das tageszeitliche Expressionsprofil der CLOCK-Gene im Nucleus suprachiasmaticus, der zentralen Schaltstelle des zirkadianen Rhythmus, verändern können. Auf der Basis dieser Daten sowie aufgrund klinischer Erfahrung ist nach den Ausführungen von Thome zu erwarten, dass eine Behandlung mit Methylphenidat positive Effekte auf die Schlafparameter erwachsener ADHS-Patienten ausüben kann. Zusätzliche chronotherapeutische und schlafhygienische Maßnahmen können die Schlafqualität der Patienten noch weiter verbessern.

Wie Prof. Dr. Alexandra Philipsen, Freiburg, berichtete, ist die Persistenz der ADHS ins Erwachsenenalter ein deutlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Persönlichkeitsstörungen. In einer Untersuchung bei 60 erwachsenen Patienten mit ADHS wurden bei 23,3% der Patienten Cluster-B- und bei 36,6% Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen dokumentiert. 18,3% der Patienten erfüllten zusätzlich zu der ADHS die Kriterien einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. „Je schwerer die ADHS im Kindesalter, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung von Persönlichkeitsstörungen im Erwachsenenalter“, so Philipsen. Komorbide Borderline-Persönlichkeitsstörungen sind aufgrund der Symptomüberschneidungen eine differenzialdiagnostische Herausforderung. Bei der Diagnostik sollte deshalb ein besonderes Augenmerk auf die Kernsymptomatik der ADHS gelegt werden. „Desorganisiertheit, Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit sind keine Symptome einer Borderline-Störung und helfen im klinischen Alltag bei der Differenzierung von einer ADHS“, betonte Philipsen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die erhöhte Impulsivität bei der Borderline-Störung nicht per se auf diese Erkrankung zurückzuführen ist, sondern in der Regel eine Folge einer komorbiden ADHS darstellt.

In forensischen Populationen ist die Prävalenz der ADHS bei Männern mit rund 30% besonders hoch. „Das Risiko von Delinquenz wird meist durch zusätzliche komorbide Störungen des Sozialverhaltens vermittelt“, sagte Prof. Dr. Michael Rösler, Homburg/Saar. Das vermehrte Auftreten von ADHS bei Straftätern bezieht sich vor allem auf reaktive Gewalt, die durch Impulsivität und ungeplante Handlungen gekennzeichnet ist. „ADHS ist ein Risikofaktor für reaktive Gewalttätigkeit“, hob Rösler hervor. Auch forensische Patienten mit ADHS können von einer Therapie mit Methylphenidat (MPH) profitieren. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie bei 30 Insassen mit ADHS eines schwedischen Gefängnisses zeigte, dass ein früher Therapiebeginn mit einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und der globalen Funktionalität einherging ($p < 0,001$ vs. Plazebo). Patienten, die erst nach einer 5-wöchigen Pla-

zobogabe auf MPH umgestellt worden waren, erreichten hingegen nicht mehr das Niveau der von Anfang behandelten ADHS-Patienten. Die Effektstärke von MPH war in dieser Studie sehr hoch (Cohen's $d = 2,17$); die NNT (Number Needed to Treat) betrug 1,1. „Ich kenne kein vergleichbares Therapieergebnis aus anderen Untersuchungen“, konstatierte Rösler. Ein intraindividuell Vergleich im Rahmen einer epidemiologischen Studie bei 16.087 Männern und 9.569 Frauen mit ADHS bestätigt die Erfolge einer spezifischen Pharmakotherapie. In Phasen einer ADHS-Medikation sank die Kriminalitätsrate im Vergleich zu Phasen ohne Behandlung um 32% (Hazard Ratio 0,68). Für eine Stimulanzienbehandlung wurde eine Hazard Ratio von 0,66 ermittelt; SSRIs hatten keinen Effekt (Hazard Ratio 1,04). Bei Frauen mit ADHS wurde die Kriminalitätsrate sogar um 41% (HR 0,59) reduziert. „ADHS kann auch im Gefängnis und in forensischen Kliniken sehr effektiv pharmakologisch behandelt werden“, resümierte Rösler.

rbc

Quelle: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Orale MS-Therapie

Teriflunomid – klinische Wirksamkeit auf vielen Ebenen

Mit der Zulassung von Teriflunomid ist erstmals eine orale Basistherapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) möglich geworden. Der Wirkstoff hat seine klinische Wirksamkeit in einem umfassenden Studienprogramm unter Beweis gestellt. Dokumentiert wurde dabei eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate, der Behinderungsprogression, der Anzahl an Krankheitsschüben mit Residuen und auch der Veränderungen im MRT.

Bereits in den beiden Phase-III-Zulassungsstudien TEMSO und TOWER wurde eine die klinische Wirksamkeit von Teriflunomid (Aubagio®) bei der RRMS belegt: In beiden Studien war eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um mehr als 30 Prozent zu registrieren (TEMSO-Studie $p < 0,001$, TOWER-Studie $p = 0,0001$).

Für die Patienten noch relevanter dürfte die Entwicklung von Behinderungen durch die MS sein, wobei Teriflunomid laut Professor Dr. Mathias Mäurer, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, auch in diesem Punkt überzeugte: So wurde sowohl in der TEMSO-Studie eine signifikante Reduktion ($p = 0,03$) der Behinderungsprogression durch Teriflunomid im Vergleich zu Placebo erwirkt und in der TOWER-Studie ($p = 0,0442$) bestätigt. Dass Teriflunomid in zwei kontrollierten Doppelblindstudien eine Hemmung der Behinderungsprogression erzielen konnte, ist ein eindeutiger Beleg für die Wirksamkeit der Substanz“, erklärt der Neurologe.

Relevant sind aus seiner Sicht weitere Befunde: Nicht nur die Gesamtschubrate ging unter Teriflunomid im Vergleich zu Placebo zurück, es resultierte in einer Post-hoc-Analyse der TOWER-Studie ferner eine signifikante ($p = 0,0004$) Reduktion der Rate an Krankheitsschüben mit Residuen um 53,5 Prozent im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus zeigte sich in der TEMSO-Studie eine signifikante Reduktion der Zahl von T1-Gd+ aufnehmenden Läsionen um 80,4 Prozent ($p < 0,001$) sowie eine Minderung des gesamten Läsionsvolumens (T2 und „Black Holes“) um 67,4 Prozent ($p < 0,001$) gegenüber der Vergleichsgruppe.

Inzwischen liegen nach Mäurer auch Langzeitdaten aus der TEMSO-Verlängerungsstudie [4] bis zu fünf Jahre und aus einer Phase-II-Studie sogar bis zu neun Jahre vor. Sie belegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien und dokumentieren eine anhaltend niedrige Schubrate und Reduktion der Behinderungsprogression.

Mit der TENERE-Studie liegt außerdem eine erste Head-to-Head-Studie vor. Sie dokumentiert für Teriflunomid eine dem Interferon beta-1a vergleichbare Wirksamkeit beim Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ ($p = 0,60$ vs sc INFβ-1a). Signifikant besser als unter der Vergleichstherapie aber war unter Teriflunomid die Therapiezufriedenheit der Patienten ($p = 0,02$).

Für Teriflunomid spricht nach Mäurer nicht zuletzt die Tatsache, dass der Wirkstoff nur einmal täglich als Tablette eingenommen werden muss. „Das vereinfacht die Basistherapie erheblich, da keine Injektionen mehr notwendig sind“, so der Mediziner. Mit dem einfachen Therapieregime verbindet sich nach seinen Worten die Hoffnung auf eine deutliche Stärkung der langfristigen Therapietreue als einer wesentlichen Voraussetzung für einen dauerhaften Therapieerfolg. Gestützt wird diese Hoffnung laut Mäurer durch die gute Verträglichkeit von Teriflunomid. Vor allem zu Behandlungsbeginn ist mit dem Auftreten von Übelkeit und Durchfällen zu rechnen, die Nebenwirkungen sind jedoch in aller Regel moderat und führen nicht zum Therapieabbruch. Das gilt auch für die reversibel verminderte Haardichte, auf die die Patienten laut Mäurer allerdings vorbereitet werden sollten. Es kann ferner zu einer Erhöhung der Leberwerte kommen, so dass in den ersten sechs Behandlungsmonaten regelmäßige Kontrolluntersuchungen angezeigt sind.

brh

Quelle: Genzyme

Epilepsie bei jungen Patienten

Neue Therapie verfügbar!

Etwa 60.000 Kinder und Jugendliche leben in Deutschland und Österreich mit aktiver Epilepsie. Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankun-

kungen im Kindes- und Jugendalter; am meisten manifestieren sie sich durch fokale Anfälle.

„Bei der Therapiewahl übernehmen die behandelnden Ärzte eine hohe Verantwortung für die jungen Patienten“, gab Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, zu bedenken. Es sei nicht nur in Kalkül zu ziehen, dass sie durch die Krankheit in ihrer Entwicklung, Kognition und Verhalten begriffen, belastet werden und damit psychosoziale Probleme entwickeln können. Wichtig seien auch die Aspekte der Langzeitbehandlung wie Toxizitätsrisiken und Interaktionen mit anderen Medikamenten, darunter auch anderen Antiepileptika (AED), die bei Therapieresistenz erforderlich werden könnten.

Die Wahrscheinlichkeit einer adäquaten Anfallskontrolle liege bei 70%, erklärte PD Dr. Thomas Bast, Kehl-Kork. Neue Studien zeigten, dass selbst dann, wenn nach einer adäquat durchgeführten Therapie mit zwei AED sowie in Mono- oder in Kombinationstherapie keine anhaltende Anfallskontrolle erreicht wurde, immer noch eine Chance von 10 bis 15% verbleibe, unter einem weiteren (modernen) AED doch noch anfallsfrei zu werden. Wie für viele andere Krankheiten im Kindes- und Jugendalter ist jedoch bislang nur ein kleinerer Teil der für Erwachsene zugelassenen AED in der Neuropädiatrie zugelassen.

Vor diesem Hintergrund begrüßte Bast die jüngst erteilte erweiterte Zulassung für die Zusatztherapie mit Zonisamid (Zonegran®) bei Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab sechs Jahren. Die Zulassungsstudie CATZ zeigte, dass von den 207 Patienten im Alter von sechs bis 17 Jahren, dass von der Behandlung mit Zonisamid wesentlich mehr Patienten (50%) im Sinne einer 50%igen Reduktion der Anfallshäufigkeit profitierten als unter Placebo (31%). Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen lag auf Placeboniveau. Zonisamid ist mit keinem anderen AED chemisch verwandt und bietet neben multiplen Wirkmechanismen auch den Vorteil der langjährigen klinischen Erfahrung mit der Substanz; für Erwachsene ist es seit Jahren, in Japan z. B. schon seit 1989, zugelassen.

Für eine der am schwersten behandelbaren Epilepsien, das Lennox-Gastaut-Syndrom, steht als Orphan Drug Rufinamid (Inovelon®) zur Zusatztherapie ab vier Jahren zur Verfügung. Es ist ein Triazon, das die Aktivität der Natriumkanäle moduliert und den inaktiven Zustand verlängern kann. In der Zulassungsstudie kam es zu einer Verringerung der Sturzfrequenz um mehr als 40% vs. Placebo. Inovelon® steht als Tablette und als orale Suspension zur Verfügung.

lkk

Quelle: Eisai GmbH