

Bewerben können sich Wissenschaftler bis zum 40. Lebensjahr. Alle eingereichten Arbeiten sollen sich mit dem Themenbereich der medizinischen Ernährung befassen und zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 15. März 2015 in einer Fachzeitschrift mit Peer-Review veröffentlicht bzw. zur Veröffentlichung akzeptiert worden sein. Zusätzlich sollte der Bewerber Erst- oder Letztautor sein. **Bewerbungsschluss ist der 15. März 2015.** Die eingereichten Arbeiten werden durch ein unabhängiges Kuratorium beurteilt.

Weitere Informationen zum Bewerbungsverfahren sind erhältlich bei: Nutricia GmbH, Dr. Dietmar Stippler, Allee am Röthelheimpark 11, 91052 Erlangen, E-Mail: dietmar.stippler@nutricia.com oder unter www.nutricia.de

red.

Quelle: Nutricia GmbH

preise

Max von Frey-Preis 2014

Wissenschaftlicher Nachwuchs in der Schmerzforschung ausgezeichnet

Chronische neuropathische Schmerzen repräsentieren ein häufiges Krankheitsbild, das mit einem erheblichen Leidensdruck der Patienten einhergeht und im Praxisalltag eine therapeutische Herausforderung darstellt. Sie werden auf eine Läsion oder Dysfunktion des somatosensorischen Systems zurückgeführt und können verschiedene Ursachen haben: Das Spektrum reicht von primär angeborenen Neuropathien über sekundäre, z. B. durch internistische Stoffwechselstörungen wie einen Diabetes mellitus induzierte Neuropathien bis hin zu verschiedenen Formen der Neuropathie, die durch neurotoxische Substanzen ausgelöst werden.

„Ein verbessertes Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge beim neuropathischen Schmerz hilft uns, neue innovative Behandlungsansätze zu entwickeln und die Schmerztherapie zu verbessern“, betonte PD Dr. Heike Rittner, Würzburg, anlässlich der Verleihungslaudatio im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Schmerzgesellschaft in Hamburg.

Mit dem Preis ausgezeichnet wurde Frau Dr. med. Mirjam Jeannette Eberhardt von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover: „Der Max von Frey-Preis geht an eine exzellente Schmerzforscherin und angehende Anästhesistin, die im besten Sinne eines,

ausschreibung

Förderpreis für medizinische Ernährungsforschung

Die Nutricia GmbH schreibt in diesem Jahr zu Ehren der wissenschaftlichen Arbeit von Dr. Werner Fekl den mit 5.000 Euro Preisgeld dotierten Förderpreis für medizinische Ernährungsforschung aus. Nachwuchswissenschaftler können sich bis zum 15. März 2015 bewerben. Der Preis wird in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) und der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES) verliehen. Nutricia möchte mit dem Forschungspreis den wissenschaftlichen Nachwuchs auf dem Gebiet der medizinischen Ernährung fördern. Ausgezeichnet wird jeweils ein junger Wissenschaftler, der sich mit einer wegweisenden Arbeit in diesem Bereich hervorgetan hat. Der Preis wird im Rahmen der 14. Dreiländertagung „Nutrition 2015“ verliehen, die von der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung (AKE), der DGEM und der GESKES veranstaltet und vom 28. bis 30. Juni 2015 in Bregenz stattfinden wird.

Clinical Scientists' neue Zusammenhänge zwischen Metabolismus und Schmerzentscheidung im Rahmen einer diabetischen Neuropathie herausgefunden hat.“, erklärte Dr. Rittner. Das aktuelle Forschungsvorhaben dient der Untersuchung der Interaktion von Transient Receptor Potential (TRP)-Kanälen (TRPV1 und TRPA1) nach Aktivierung durch endogene Agonisten wie reaktiven Metaboliten sowie der Erforschung sekundärer Zytotoxizität über vermehrten Calciumeinstrom nach Applikation von hochprozentigen Agonisten im Zellmodell. Potenzielle Therapieansätze wie TRPV1- und TRPA1-Blocker sowie Antioxidantien sollen zum Einsatz kommen. Dies betrifft auch eine möglicherweise synergistische Wirkung der Aktivierung des TRPA1-Rezeptors über mitochondriale Atmungsketten bei hochdosierter Applikation von Capsaicin. Der Forschungsförderpreis „Max von Frey“ richtet sich an talentierte junge Nachwuchswissenschaftler/innen und wurde seit 2013 zum zweiten Mal von der Deutschen Schmerzgesellschaft für wissenschaftliche Projektideen und Forschungsvorhaben verliehen, die einen bedeutenden Beitrag auf dem Gebiet der neuropathischen Schmerzforschung erwarten lassen. Der Preis ist 10.000 Euro dotiert und wird von Astellas Pharma GmbH unterstützt.

rbc

Quelle: Astellas Pharma GmbH

Breuer-Preis für Alzheimer-Forschung

Forschungspreis 2014 geht an Stefan F. Lichtenthaler und Mikael Simons

Die beiden Wissenschaftler Prof. Dr. Stefan F. Lichtenthaler (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, DZNE, und Technische Universität München) und Prof. Dr. Mikael Simons (Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin und Universität Göttingen) teilen sich den renommierten Alzheimer-Forschungspreis 2014 der Frankfurter Hans und Ilse Breuer-Stiftung, der mit insgesamt 100.000 Euro dotiert ist. Der Preis wurde am 5. November 2014 zum zehnten Mal in Folge anlässlich der Eibsee-Konferenz „Zelluläre Mechanismen der Neurodegeneration“ verliehen und ist die höchstdotierte Auszeichnung für Alzheimer-Forschung in Deutschland. Da es für Alzheimer und ähnliche Demenzen noch keine effektive Behandlungen gibt und sie deshalb zu den größten gesundheitspolitischen Herausforderungen der Gegenwart gehören, unterstützt die gemeinnützige Hans und Ilse Breuer-Stiftung seit ihrer Gründung im Jahr 2000 herausragende Forschung auf diesem Gebiet.

Prof. Dr. Stefan F. Lichtenthaler (geb. 1968 in Karlsruhe) erhält die begehrte Auszeichnung für seine Forschung über Funktion und Regulation von Proteinen – insbesondere Proteasen (molekulare Scheren) – die an neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind. Ziel ist es, die Ursachen dieser Volkskrankheiten besser zu verstehen, neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln und mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten besser vorhersagen zu können. Dazu dienen unter anderem biochemische und proteomische Methoden wie die quantitative Massenspektrometrie. Professor Lichtenthaler entwickelte eine neue Methode, mit der die Funktionen von diesen Proteasen bestimmt werden können. Damit wurde eine exzellente Basis geschaffen, die Wirkung von Medikamenten auf diese molekularen Scheren zu untersuchen. Derzeit werden Medikamente, die diese Proteine beeinflussen, bereits in Alzheimer Patienten getestet.

Stefan F. Lichtenthaler studierte Chemie an den Universitäten Karlsruhe, Montpellier (Frankreich) und Heidelberg. Anschließend promovierte er am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt an der Harvard-Universität (USA) wurde er Nachwuchsgruppenleiter an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und hat dort für das Fach Biochemie habilitiert. Im Jahr 2009 wurde er Abteilungsleiter am neu gegründeten Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Seit 2012 hat er den Lehrstuhl für Neuroproteomik an der Technischen Universität München (TUM) und dem DZNE München.

Prof. Dr. Mikael Simons (geb. 1970 in Helsinki) untersucht die Myelinisierung von Nervenfasern. Die schweren neurologischen Störungen bei MS, einer der häufigsten neurologischen Krankheiten bei jungen Erwachsenen, hängen bekanntlich mit einer Zerstörung der Myelinscheiden zusammen. Die Forschung von Mikael Simons befasst sich mit den Prozessen, die zum Aufbau bzw. der Zerstörung dieser Isolationsschicht führen mit dem Ziel, bei Krankheiten wie MS eine Remyelinisierung zu fördern und damit die Krankheitssymptome abzumildern bzw. möglicherweise sogar zu heilen. „Seine Ergebnisse werden auch zur weiteren Aufklärung von neurodegenerativen Erkrankungen des Alterns wie der Alzheimer-Krankheit dienen, da es auch hier zu einem Abbau von Myelin sowie Entzündungserscheinungen kommt“, erläutert Prof. Dr. Christian Haass von der Ludwig-Maximilians-Universität in München, Kuratoriumsmitglied der Hans und Ilse Breuer-Stiftung. Mikael Simons studierte Medizin in Heidelberg. Mit einer doppelt preisgekrönten Dissertationsschrift über die molekularen Mechanismen der Alzheimer

Krankheit, die am Zentrum für molekulare Biologie in Heidelberg entstand, wurde er 1998 promoviert. Als Postdoktorand und Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft arbeitete er am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg. Von 2000 bis 2004 war er Assistenzarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. 2004 wurde er Facharzt für Neurologie und habilitierte sich 2005 an der Universität Göttingen. 2007 übernahm er die Leitung der Multiple Sklerose-Ambulanz an der Klinik für Neurologie, Universität Göttingen. 2008 wurde er Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin und 2008 wurde mit einer W3-Heisenberg-Proffessur an die Abteilung für Neurologie der Universität Göttingen berufen.

„Die Hans und Ilse Breuer-Stiftung zeichnet mit dem diesjährigen Preis erneut zwei Wissenschaftler aus, deren Arbeit in der Grundlagenforschung möglicherweise eine neue Strategie zur vorbeugenden Behandlung der Alzheimer-Erkrankung aufzeigt“, so Christian Haass.

Die Hans und Ilse Breuer-Stiftung wurde im Jahr 2000 von dem Unternehmer Hans Breuer gegründet. Die Frankfurter Stiftung hat sich zur Aufgabe gemacht, die Lebenssituation von Demenzkranken und ihren Angehörigen entscheidend zu verbessern. Zweck der gemeinnützigen Stiftung ist es, exzellente wissenschaftliche Forschung im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen zu fördern und wissenschaftliche Netzwerke auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung zu unterstützen. Weitere Informationen zur Hans und Ilse-Breuer-Stiftung auf: <http://www.breuerstiftung.de> behu

news

Richtigstellung zu Translarna™

Neue Hoffnung bei Morbus Duchenne (Ausgabe 8/2014)

Wir berichteten über das erste verfügbare Medikament für an Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation Erkrankte, eine Krankheit, die sich im Kleinkindalter zeigt und meist innerhalb von 20 Jahren zum Tode führt. Ursache ist die fehlerhafte Bildung bzw. das Fehlen des Muskelproteins Dystrophin. Mit Ataluren (Translarna™) steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der direkt in die gestörte Dystrophinbildung eingreift und somit kausal wirkt. Leider hat sich ein Fehler eingeschlichen: Am Ende des Textes steht „... nach einem Jahr belief sich die Gesamt-

verschlechterung unter Verum auf 31,3 Meter“. Das trifft nicht zu: 31,3 Meter ist die Differenz gegenüber der Placebo-Gruppe, nicht die Verschlechterung unter dem Präparat.

Da es sich hier um einen primären Studienendpunkt handelt und somit um für das Medikament sehr elementare Daten, die über die Zulassung mitentschieden haben, bedauern wir das Versehen und stellen wie folgt richtig:

Das Ergebnis der post-hoc-Analyse: Bei Patienten, die Ataluren dreimal täglich in einer Gesamtdosierung von 40 mg/kg/Tag erhielten, nahm die durchschnittliche Gehstrecke in der 6MWD (six-minute walk distance, Sechs-Minuten-Gehstrecke) nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline nur um 12,8 Meter ab – im Vergleich zu einer durchschnittlichen Verschlechterung der Gehstrecke um 44,1 Meter bei den Patienten mit Placeboeinnahme. Damit war die durchschnittliche Gehstrecke in der 6MWD in der Ataluren-Gruppe nach 48 Wochen im Vergleich zur Baseline um 31,3 Meter besser als bei Patienten in der Placebo-Gruppe ($p=0,056$).

Markteintritt von Translarna™ (Ataluren) in Deutschland

Translarna™ ist seit dem 1. Dezember 2014 in Deutschland erhältlich. Diese erste kausale Therapie zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (nmDMD) bei gehfähigen Patienten im Alter ab fünf Jahren erhielt im Juli des Jahres die bedingte Marktzulassung in der EUA. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist nachzuweisen. Deshalb ist eine exakte molekulargenetische Diagnostik Voraussetzung, bevor eine Translarna™-Therapie in Erwägung gezogen werden kann. „Bisher nicht getestete Patienten sollten daher nun einer Gendiagnostik unterzogen werden“, appellierte Frau Professor Dr. Maggie C. Walter, Koordinatorin des Patientenregisters für die Duchenne-Muskeldystrophie (www.dmd-register.de) am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. „Sinnvoll ist zudem eine Dokumentation dieser Informationen im DMD-Patientenregister, das eine wichtige Basis der weiteren Erforschung der Erkrankung in Deutschland, Österreich und der Schweiz ist. Durch eine Erfassung kann das Register Betroffene zudem gezielt informieren, wenn es neue Behandlungsmöglichkeiten oder Studien für ihre spezifische Erkrankung gibt“, so die Expertein.

Die bedingte Zulassung von Translarna™ erfolgte aufgrund der Schwere der Krankheit und des bislang ungedeckten Therapiebedarfs. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur befand, dass die Datenlage darauf hindeutet, dass das Medikament die Progression bei nmDMD-Patienten verlangsamen kann. Der Markteintritt von Translarna™ in Deutschland

ist der erste in Europa. Die Marktzulassung ermöglicht die Vermarktung in den 28 Mitgliedstaaten der EU sowie in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums, Island, Liechtenstein und Norwegen. Die Zulassung wurde mit der Auflage erteilt, dass die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Phase-IIb-Studie durch eine laufende, konfirmatorische Phase-III-Studie bestätigt werden.

Translarna™, ein Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ist erhältlich in den Dosierungsstärken 125 mg, 250 mg und 1.000 mg. Die tägliche Dosierung orientiert sich am Körpergewicht (KG): morgens 10 mg/kg KG, mittags 10 mg/kg KG und abends 20 mg/kg KG. Nur Fachärzte, die Erfahrung mit der Therapie der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie haben, sollten die Behandlung initiieren.

red.

Quelle: Presseinformation PTC Therapeutics „PTC Therapeutics erhält die Zulassung in der Europäischen Union für Translarna™ zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (nmDMD)“ vom 18.09.2014, Presseinformation PTC Therapeutics „Markteintritt von Translarna in Deutschland“ vom 01.12.2014

Depot-Antipsychotika

Frühzeitige Chance statt letzter Ausweg

Die Vermeidung von Rezidiven gehört zu den wichtigsten Zielen der Therapie schizophrener Patienten. Vor allem mangelnde Adhärenz begünstigt jedoch immer wieder Rezidive, welche die Betroffenen nachhaltig aus der Bahn werfen.

Moderne Depot-Antipsychotika sind hier eine wichtige Therapieoption für eine frühe und effektive antipsychotische Erhaltungstherapie, betonte Prof. Hans-Jürgen Möller, München, auf der DGPPN-Jahrestagung 2014 in Berlin. Auf dem Kongress vorgestellte Daten zeigen jetzt, dass Aripiprazol-Depot sowohl in klinischen Studien als auch in einem Real-Life-Setting eine effektive Stabilisierung und Rezidivreduktion ermöglicht und die dafür notwendige Behandlungskontinuität fördert.

Ersterkrankte schizophrene Patienten sprechen sehr gut auf eine antipsychotische Pharmakotherapie an. „Wir können die meisten Patienten erfolgreich behandeln“, stellte PD Dr. Stephan Heres, München, fest. „Viele Betroffene entwickeln aber trotz der guten Ausgangslage ein Rezidiv.“ Eine Metaanalyse bestätigt die klinische Erfahrung, dass Adhärenzprobleme eine der wichtigsten Ursachen für eine Exazerbation der Schizophrenie sind; sie erhöhen das Rezidivrisiko um fast das Vierfache. „Rund 90% der Pati-

enten sind zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung nicht adhären“, bestätigte Dr. Sybille Roll, Eltville. „Dabei erhöhen selbst kleine Therapieunterbrechungen das Rezidivrisiko deutlich.“

Das Rückfallrisiko bei Therapieabbruch nach erfolgreicher Response ist hoch: 77% der Patienten erleiden innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv, im Vergleich zu 3% der Patienten, welche die antipsychotische Erhaltungstherapie fortsetzten. Heres betonte, dass jedes Rezidiv für die Patienten und das soziale Umfeld weitreichende negative Konsequenzen habe. Vor allem zu Anfang der Erkrankung hätten die Patienten viel zu verlieren, warnte Prof. Christoph U. Correll, New York: „Hier sind Depot-Antipsychotika ein wichtiges Instrument, das wir zu selten und oftmals viel zu spät einsetzen“.

Einen wichtigen Grund für die nur langsam steigenden Depot-Verordnungszahlen sieht Heres in Kommunikationsproblemen: „Arzt und Patienten reden häufig aneinander vorbei. Viele Ärzte nehmen fälschlicherweise an, dass ihre Patienten Depot-Antipsychotika nicht akzeptieren, obwohl sie mit ihnen nur selten diese Option überhaupt und ausführlich besprechen.“ Man solle allen Schizophrenie-Patienten Depot-Antipsychotika als Therapieoption anbieten, empfahl Heres.

Damit könne der Teufelskreis aus zunehmender Chronifizierung und sinkendem psychosozialen Funktionsniveau frühzeitig durchbrochen werden.

Vor allem ersterkrankte Patienten profitieren von einer frühen Erhaltungstherapie mit Depot-Antipsychotika. Durch die Gabe von Depot-Antipsychotika der 2. Generation innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstmanifestation verbessert sich die Psychopathologie (BPRS* und PANSS** Scores: jeweils $p < 0,01$), Remissionsrate ($p < 0,001$) sowie die Zeit bis zum Therapieabbruch ($p = 0,003$) und einem neuen Rezidiv ($p = 0,018$) signifikant gegenüber der späteren Gabe.

Mit Aripiprazol-Depot (Abilify Maintenance®) ist seit November 2013 eine einmal monatlich intramuskulär applizierbare Form von Aripiprazol für die Erhaltungstherapie der Schizophrenie erwachsener Patienten zugelassen, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden.

In der Phase-III-Zulassungsstudie ASPIRE-US war Aripiprazol-Depot (400 mg, i.m., 1 x monatlich) beim primären Studienendpunkt – Rückfall bzw. Exazerbation der psychotischen Symptome – signifikant wirksamer als Placebo. Die Rezidivrate unter Aripiprazol-Depot betrug 10,0% gegenüber 39,6% in der Placebo-Gruppe. Der PANSS-Gesamtwert blieb bei den einmal monatlich mit Aripiprazol-Depot behandelten Patienten stabil, verschlechterte sich jedoch unter Placebo. Die europäische Zulassungsstudie ASPIRE-EU verglich Aripiprazol-Depot (400

mg, i.m., 1x monatlich) mit oralem Aripiprazol (10 – 30 mg, 1x täglich) sowie – als „Pseudo-Plazebo“ – Aripiprazol-Depot in subtherapeutischer Dosierung (50 mg, i.m., 1x monatlich) bei zuvor mit dem oralen Wirkstoff stabil eingestellten Schizophrenie-Patienten. Die Rezidivraten unter Aripiprazol-Depot waren vergleichbar (Nicht-Unterlegenheits-Hypothese bestätigt) mit oralem Aripiprazol (7,1% vs. 7,8%) und signifikant niedriger als in der subtherapeutischen Dosis (7,1% vs. 21,8%). In Bezug auf den PANSS-Gesamtscore und dem globalen Gesamteindruck (CGI-S*** bzw. CGI-I****) war Aripiprazol-Depot 400 mg gegenüber der täglichen Tabletteneinnahme signifikant überlegen.

„Mit einer Number Needed To Treat (NNT) von 4 gehört die Rezidivprophylaxe mit Aripiprazol-Depot versus Placebo zu den hochwirksamen medizinischen Interventionen“, unterstrich Correll.

Die am häufigsten durch Patienten berichteten Nebenwirkungen $\geq 5\%$ in den beiden Studien waren Gewichtszunahme (9,0%), Akathisie (7,9%), Schlaflosigkeit (5,8%) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1%).

Prof. W. Wolfgang Fleischhacker, Innsbruck, präsentierte in Berlin erste Ergebnisse einer offenen Extensionsstudie mit 1.081 Patienten. Bis zum Ende der 52-wöchigen Beobachtungsphase brachen nur knapp 20% der Teilnehmer die Therapie vorzeitig (alle Gründe) ab. „Im Vergleich zu naturalistischen Studien mit den verschiedensten Medikamenten ist diese Zahl sehr gering“, kommentierte Fleischhacker die Ergebnisse.

Aripiprazol-Depot war sicher und wurde von den Patienten mit Schizophrenie, die eine Gabe alle 4 Wochen für mindestens 52 Wochen erhielten, gut getragen. Die Rate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war gering. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war dem in den Zulassungsstudien beobachteten vergleichbar und es ergaben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte während der Langzeittherapie.

rbc

Quelle: DGPPN-Symposium der Otsuka Pharma/Lundbeck GmbH, 2014

Depression

Agomelatin verbessert auch die Funktionalität

Neuen Daten aus dem Behandlungsalltag bestätigen, dass die antidepressive Wirkung von Agomelatin mit einer Verbesserung des emotionalen Erlebens und der funktionellen Beeinträchtigungen im Beruf und im Alltagsleben einhergeht. Agomelatin (Valdoxan®) führte in zahlreichen plazebo- und aktivkontrollierten Studien zu einer rasch einsetzenden

und anhaltenden Verbesserung der depressiven Kernsymptome. Darüber hinaus ging aber auch die für Depressionen typische Anhedonie, die mangelnden Fähigkeit, Freude und Lust zu empfinden, unter der Behandlung mit Agomelatin zurück (Martinotti G et al. J Clin Psychopharmacol 2012; 32: 487-491). Anhedonie gilt als Prädiktor für ein schlechteres Outcome und ist ein häufiges Residualsymptom nach einer Therapie mit konventionellen Antidepressiva. Der günstige Effekt von Agomelatin auf das Erleben von Freude, Interesse und Motivation ist laut Prof. Dr. Pierre Blier, Ottawa/Kanada, auf seinen einzigartigen Wirkmechanismus als melatonerges MT1/MT2-Rezeptoragonist und 5-HT2C-Rezeptorantagonist zurückzuführen. Dieser Synergismus bewirke eine Modulation der noradrenergen, dopaminergen und serotonergen Neurotransmission in den neuronalen Regelkreisen, die in die Verarbeitung von Stimmung, Emotionen und Motivation involviert sind, erklärte der Experte.

Die Bedeutung von Anhedonie und emotionaler Abstumpfung im Rahmen von Depressionen werde von Ärzten vielfach unterschätzt, bemängelte Prof. Dr. Koen Demyttenaere, Leuven/Belgien. Für die Patienten haben diese Aspekte jedoch einen hohen Stellenwert. Das normale Erleben von Emotionen wie Freude, Antrieb und Elan sowie die Wiederherstellung der Funktionalität in Beruf und Familie sei für die Betroffenen noch wichtiger als die Verbesserung der Stimmung. Je stärker die Verbesserung der Anhedonie mit Agomelatin, desto besser ist auch die psychosoziale Funktionalität. Das belegen die aktuellen Daten einer „Real-Life“-Studie bei 1.513 Patienten aus Frankreich (Llorca PR, Gourion D. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24 (Suppl): S468). Im Rahmen der Studie wurden die funktionellen Beeinträchtigungen in den drei Bereichen „Arbeit/Schule“, „Soziale Kontakte“ und „Familienleben“ zu Therapiebeginn und nach zwölf Wochen mit der 10-stufigen numerischen Selbstbewertungsskala Sheehan Disability Scale (SDS) erfasst. Für die Bewertung der Effekte von Agomelatin auf die Anhedonie wurde die SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) eingesetzt. Der SHAPS-Score nahm von 9,8 auf 2,9 ($p < 0,0001$ vs. Baseline) ab. 68% der Patienten erreichten eine SHAPS-Remission (SHAPS-Score ≤ 3). Zugleich sank der SDS-Score ebenfalls signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,0001$), wobei sich eine starke Korrelation zwischen SHAPS und SDS ergab ($r = 0,642$; $p < 0,0001$).

Die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit sei auch unter sozioökonomischer Perspektive relevant, hob Demyttenaere hervor. Neue Studiendaten weisen darauf hin, dass die Zahl der depressionsbedingten Arbeitsausfalltage ($p < 0,001$) und der unproduktiven Tage ($p < 0,0001$) unter ei-

ner Behandlung mit Agomelatin (25-50 mg/Tag) signifikant im Vergleich zu Placebo abnehmen (Kennedy SH et al. Eur Psychiatry 2014; 29 (Suppl. 1) 1).

Abdol A. Ameri

Quelle: Satellitensymposium „Depression and motivation: a translational approach“ der Firma Servier am 19.10.2014 anlässlich des ECNP-Kongresses in Berlin

Schlaganfall

Effektive Sekundärprävention mit Pradaxa®

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) haben ein stark erhöhtes Schlaganfallrisiko. Etwa einer von fünf Schlaganfällen ist auf Vorhofflimmern zurückzuführen. Um diese Patienten zu schützen, sei eine wirksame Antikoagulation essenziell, erläuterte Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen. Tatsächlich fehle diese in der Praxis jedoch häufig. Eine kanadische Untersuchung, die gemäß Diener auch die deutschen Verhältnisse sehr gut abbilde, zeigte, dass von den knapp 600 Hochrisiko-Patienten mit Vorhofflimmern, die einen Schlaganfall erlitten hatten, 30% vorher unbehandelt waren. Weitere 30% hatten eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten, was nicht besser als Placebo sei, so Diener. Und selbst der Großteil der Patienten, die Warfarin als Antikoagulant erhalten hatten, befanden sich mit einer INR (International Normalized Ratio) < 2 im subtherapeutischen Bereich. Nur rund 10% der Patienten wären regulär auf Warfarin eingestellt (INR > 2) gewesen; bei 90% fehlte also eine wirksame Schlaganfallprophylaxe, so Diener. Diese Patienten würden von einer Therapie mit einem der neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) profitieren. Diese seien mit einer NNT (number needed to treat) von 9 bis 12 in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern extrem effektiv, betonte Diener.

Die NOACs sind nicht nur alltagstauglicher als Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin, sondern seien auch wirksamer und sicherer, sagte Diener, der dazu die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse zeigte [1]. Bezüglich der Wirksamkeit waren die gepoolten NOACs Warfarin in allen Parametern überlegen: Es habe sich ein starker Trend beim ischämischen Schlaganfall, eine massive Reduktion beim hämorrhagischen Schlaganfall, ein leichter Trend beim Myokardinfarkt und eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt, kommentierte Diener. Nur in Bezug auf gastrointestinale Blutungen war Warfarin vorteilhafter.

Der erste neue orale Gerinnungshemmer war Dabigatranetexilat (Pradaxa®). Ein Prodrug, das zum aktiven Metabo-

liten Dabigatran umgewandelt wird und dann als reversibler Thrombininhibitor wirkt. Dabigatran hemmt dabei sowohl die Aktivität von freiem als auch von bereits in Gerinnseln gebundenem Thrombin. Die Wirksamkeit im direkten Vergleich zu Warfarin wurde in der Zulassungsstudie RELY, an der 18.113 Patienten teilnahmen, überprüft: 110 mg Pradaxa® bot vergleichbaren Schutz bei geringerem Risiko für schwere Blutungen und 150 mg Pradaxa® zeigte eine überlegene Protektion; das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien war unter 150 mg Pradaxa® um 35% signifikant reduziert im Vergleich zu Warfarin. In beiden Dosierungen traten signifikant weniger lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen als unter Warfarin auf. Auch die vaskuläre Mortalität war in der 150-mg-Dosisgruppe signifikant reduziert im Vergleich zu Warfarin.

Pradaxa® wurde 2011 in der EU zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit mindestens einem Risikofaktor zugelassen. Dieser Risikofaktor kann ein vorausgegangener Schlaganfall oder eine TIA (transitorische ischämische Attacke) sein, aber auch Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder das Alter (> 75 Jahre). Im Juni 2014 hat Pradaxa® die Zulassungserweiterung zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei erwachsenen Patienten erhalten. Es ist zudem zur Primärprävention venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten mit elektivem Hüft- oder Kniegelenkserersatz zugelassen. Die weltweite Praxiserfahrung beträgt mittlerweile über drei Millionen Patientenjahre in allen zugelassenen Indikationen. Es liegen Langzeitdaten aus über sechs Jahren klinischer Erfahrung unter Studienbedingungen vor.

„Für mich sind Dabigatran und Apixaban die Substanzen der ersten Wahl in der Sekundärprävention eines Schlaganfalls“, sagte Diener. Bei der Auswahl des NOACs achte er vor allem auf die Komorbidität (wie koronare Herzerkrankung oder ein erhöhtes Blutungsrisiko). In seinem Auswahlschema war Dabigatran für alle denkbaren Konstellationen geeignet, wobei Patienten über 75 Jahre oder mit einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko die niedrigere Dosis von 110 mg Pradaxa® erhalten sollten.

Anne Bleick

[1] Ruff CT et al. (2014) Lancet 383: 955–62
Quelle: Symposium „Im Fokus: Schlaganfall-Trends in der Schlaganfallmedizin“ von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG am 18. September 2014 in München im Rahmen des 87. DGN-Kongresses

Rasagilin verlässlicher Therapiepartner im Krankheitsverlauf

Individuelle Konzepte in der Parkinson-Therapie

Wie kann der individuelle Verlauf einer Parkinson-Erkrankung mehr Berücksichtigung auf dem Weg zur „personalisierten“ Pharmakotherapie finden? Welche Rolle können Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer, wie zum Beispiel Rasagilin (Azilect®), hierbei spielen? Anhand von aktuellen Studiendaten und Falldarstellungen gingen Prof. Dr. Lars Timmermann, Köln, und Prof. Dr. Jens Volkmann, Würzburg, diesen Fragen im Rahmen des 87. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nach. MAO-B-Hemmer erlauben im Vergleich mit L-Dopa und Dopamin-Agonisten einen langfristig klinisch sinnvollen und für den Patienten gut verträglichen Start der Parkinson-Medikation, so das Fazit der Experten. Zudem könne am Beispiel von Rasagilin gezeigt werden, dass MAO-B-Hemmer auch im weiteren Therapieverlauf effektive und unkomplizierte Kombinationspartner sind.

„Die Therapie der Parkinson-Krankheit muss – unter Berücksichtigung der Evidenz – individualisiert erfolgen. Die DGN-Leitlinie stellt eine wichtige Basis hierfür dar, gewährleistet aktuell jedoch noch nicht alle benötigten Voraussetzungen, um auf die individuelle Ausprägung der Erkrankung einzugehen. Grundsätzlich sollte in der Therapie auch besonderes Augenmerk auf den Einfluss des Behandlungsbeginns auf die Lebensqualität gelegt werden“, erklärte Prof. Volkmann. Die Einleitung einer Therapie bei milder Symptomatik gibt die DGN-Leitlinie wie folgt vor: Sie empfiehlt MAO-B-Hemmer (vorzugsweise Rasagilin) bei Patienten jeden Alters, wenn noch keine Kontrolle durch L-Dopa oder Dopaminagonisten erforderlich ist. Rasagilin kann im weiteren Krankheitsverlauf beibehalten und u. a. mit einem stärker wirksamen Dopaminergikum kombiniert werden.

Dass MAO-B-Inhibitoren hierbei auch im Vergleich zu anderen Therapien einen effektiven, gut verträglichen Start der Parkinson-Medikation erlauben, macht ein Blick in die jüngst veröffentlichte PD-Med Studie mit 1.620 Patienten deutlich: „Ein Therapiebeginn mit MAO-B-Hemmern hat sich gegenüber einem Start mit Dopamin-Agonisten als leicht überlegen gezeigt. Der Mobilitätsscore aus Sicht der Patienten (PDQ39-subscore), die ihre Therapie mit einem MAO-B-Hemmer begonnen haben, ist um 1,4 Punkte (p = 0,05) vorteilhafter als bei Patienten, die mit einem Dopamin-Agonisten gestartet sind. Entsprechend ist die Kognition aus Sicht der Patienten (PDQ39-subscore) mit MAO-B-Hemmer etwas besser, als die mit

Dopamin-Agonisten, nämlich 1,7 Punkte (p = 0,005)“, resümierte Prof. Timmermann. „Natürlich sollten stets die individuellen Gegebenheiten des Patienten, wie häufige Tabletteneinnahme bei Berufstätigkeit, berücksichtigt werden.“ Hierbei sei zu beachten, dass sich laut Leitlinie im indirekten Vergleich randomisierter Studien ein statistisch allerdings nicht signifikanter Trend zugunsten Rasagilins in Bezug auf Effektivität und Verträglichkeit gegenüber Selegilin zeigt. Die Entwicklung von Dyskinesien oder Wearing-off-Phänomenen ist eng an die Höhe der L-Dopa-Dosis geknüpft. Dies zeigt die Stride-PD-Studie. „Je mehr L-Dopa gegeben wird, desto höher ist das Risiko für Dyskinesien. Meist deeskaliert man zu spät und kann Komplikationen nicht mehr vermeiden. L-Dopa sollte unter einer Schwellendosis von ~4 mg/kg appliziert werden, um Langzeit-Nebenwirkungen zu vermeiden. Eine frühe Kombinationstherapie, z. B. mit Rasagilin, kann hier hilfreich sein“, erläuterte Prof. Timmermann.

rbc

Quelle: Teva

Stigma reduzieren –
Behandlung optimieren

Alkoholabhängigkeit und Depression

Schwach, schuldig oder krank? Noch immer werden Alkoholabhängigkeit und Depression häufig stigmatisiert – vom Umfeld der Erkrankten, der Gesellschaft, den Behandlern und auch von den Erkrankten selbst. So wird Alkoholabhängigkeit in der Öffentlichkeit selten als Krankheit und oftmals als individuelles Fehlverhalten angesehen. Auch eine Depression wird noch immer tabuisiert, jedoch in geringerem Maße. Es ist wichtig, das vorherrschende Stigma zu durchbrechen und abzubauen, um Erkrankten den Weg in eine Behandlung zu ebnet. Deutlich wird dies bei Alkoholabhängigkeit: Die Angst vor einer Stigmatisierung sowie auch die Selbststigmatisierung führen dazu, dass Erkrankte oftmals erst sehr spät oder gar keine Hilfe in Anspruch nehmen. Dabei ist die Chance groß, dass sie früher Hilfe in Anspruch nehmen, wenn diese leichter annehmbar und mit dem individuellen Alltag vereinbar ist. Dies zeigen Studien mit Selincro® (Nalmefen) zur Reduktion des Alkoholkonsums. Zwei Drittel der Studienteilnehmer waren zuvor unbehandelt und konnten durch das Angebot einer Konsumreduktion zum ersten Mal für eine Behandlung gewonnen werden. 85 % der Deutschen denken, es hänge von der Person selbst ab, ob jemand an Alkoholabhängigkeit erkrankt oder nicht. Nur rund 50 % gehen davon aus, dass Alkoholabhängige an einer psychi-

schen Krankheit im medizinischen Sinne leiden. Auch die Depression unterliegt einem Stigma, wird jedoch von der Gesellschaft mit etwa 65 % mittlerweile etwas häufiger als psychische Erkrankung anerkannt. Dennoch sind rund 20% der Deutschen der Meinung, dass Depressive selbst einen starken bis sehr starken Einfluss auf die Entwicklung der Krankheit haben. Im Vergleich zu anderen psychisch Kranken erfahren Alkoholabhängige die stärkste Ablehnung: Das Bedürfnis nach sozialer Distanz – also der Wunsch, mit einer Person „nichts zu tun zu haben“ oder „Abstand zu nehmen“ – ist hierbei mit 78% fast doppelt so hoch wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. bei Depression mit 42%. „Die Behandlung der Alkoholabhängigkeit hat in den Augen der Öffentlichkeit eine niedrige Priorität. Die Erkrankten werden meist zurückgewiesen und erfahren eine Isolation gerade dann, wenn Unterstützung nötig wäre“, so PD Dr. Georg Schomerus, Greifswald. „Vermutet man ein Alkoholproblem, ist ein empathisches, behutsames Ansprechen entscheidend. Statt erhobenem Zeigefinger sollten Ärzte und Angehörige den Erkrankten mit positiven Botschaften stärken und gemeinsam nach Lösungen suchen.“ Eine medikamentös unterstützte Reduktion des Alkoholkonsums kann ein leicht annehmbares Hilfsangebot sein und so dazu beitragen, Menschen frühzeitig für eine Behandlung zu motivieren. Hierauf deuten Studien zu Selincro® (Nalmefen) hin, das zur Reduktion des Alkoholkonsums bei an Alkoholabhängigkeit Erkrankten angewendet wird. Zwei Drittel der Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, waren zuvor unbehandelt – dies, obwohl die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Alkoholkrankung 13 Jahre betrug. Das heißt, diese Erkrankten wagten durch ein auf Reduktion ausgeichtetes Angebot zum allerersten Mal den Schritt in eine Therapie ihrer Alkoholabhängigkeit. Für viele ist eine Konsumreduktion ein akzeptablerer Weg als der totale Verzicht auf Alkohol und kann langfristig hierin münden. Selincro® konnte den Alkoholkonsum in der gesamten Studienpopulation schnell und dauerhaft reduzieren. Bei Patienten mit Konsum auf mindestens hohem Risikoniveau (> 60g pro Tag für Männer, > 40g pro Tag für Frauen) waren die Ergebnisse besonders ausgeprägt.

Die klinische Relevanz des Behandlungseffektes von Selincro® wurde jüngst anhand von gepoolten Daten nachgewiesen: Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die mit Selincro® behandelten Studienteilnehmer eine stärker ausgeprägte Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (sCGI) sowie der von den Patienten berichteten Behandlungsergebnisse und der Leberfunktion (γ-GT). Die Mehrheit der Gesellschaft (etwa 65%) hat Depression als psychische

Erkrankung anerkannt. Aber vor allem im Arbeitsalltag stößt die Akzeptanz an ihre Grenzen. Denn neben der getrübbten Stimmung kann der berufliche Alltag durch kognitive Symptome wie verminderte Konzentration, mangelnde Aufmerksamkeit und Entscheidungsunfähigkeit zu einer Herausforderung werden – für Arbeitnehmer und -geber. Die kognitive Dysfunktion kann sich negativ auf die Arbeitsleistung und -zufriedenheit auswirken. Sie zählt, zusammen mit Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen, zu den am häufigsten genannten Symptomen depressiver Patienten und wird trotzdem oft unterschätzt. Deswegen ist es wichtig, dass psychisch Erkrankte statt Stigmatisierung und Diskriminierung konkrete Hilfestellungen erfahren. So kann zum Beispiel das Arbeitspensum reduziert und bei Besserung der Symptome wieder schrittweise erhöht werden. Experten raten jedoch davon ab, die Betroffenen „in den Urlaub zu schicken“, denn die festen Strukturen des Arbeitsumfeldes sind wichtig für die Genesung. Ebenso wichtig ist es, die kognitive Dysfunktion im Rahmen einer Major Depression als Outcomefaktor auch therapeutisch besser zu adressieren. Sie ist ein wichtiger Mediator für den Funktionsstatus und die Alltagskompetenz. „Denn die volle funktionale Wiederherstellung sollte wichtigstes Ziel der Depressionstherapie sein“, so Prof. Dr. Tillmann Krüger, Hannover. Die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit depressiver Patienten kann damit eine signifikante Bedeutung für das Erreichen einer funktionellen „Recovery“ haben. Studien zu Vortioxetin (Brintellix®) zeigen, dass das multimodal wirksame Antidepressivum ein Ansatzpunkt sein kann, um Depression und kognitive Dysfunktion gleichermaßen pharmakologisch gut wirksam zu behandeln. Wer bei Alkoholabhängigkeit und Depression wegschaut und nichts tut, baut die Mauern der Stigmatisierung weiter auf und schürt die Ängste der Betroffenen, sich offen zu ihrer Erkrankung und einer Therapie zu stellen. Ärzte sollten den Patienten ansprechen, auch wenn dies nicht sofort in eine Diagnose und Behandlung mündet.

rbc

Quelle: Lundbeck, DGPPN-Kongress 2014
in Berlin

Multiple Sklerose

Modifizierte Leitlinien, neue Therapien

Es kann wohl nicht oft genug wiederholt werden: Die MS-Leitlinien wurden aufgrund des wissenschaftlichen Fortschritts und der Zulassung neuartiger Pharmaka modifiziert! Von den Stufen

Basis- und Eskalationstherapie wurde abgegangen. Jetzt wird zwischen milder/moderater Verlaufsform einerseits und (hoch-)aktiver Verlaufsform andererseits unterschieden und so die frühe Ein- oder Umstellung auf Immuntherapeutika ermöglicht. Wichtig ist nun, dass die Ärzte für ihre Patienten die neuen Möglichkeiten nutzen. „Über den Tellerrand hinausschauen!“ mahnte PD Dr. med. Björn Tackenberg, Marburg.

Es hat sich als wichtig herausgestellt, ab Diagnosestellung zu therapieren, weil weder die Schädigungen durch die Schübe reversibel noch die Schübe allein für bleibende Schäden verantwortlich sind; Schübe führen zu 50% zu bleibenden Behinderungen und Therapieverzögerungen sind nicht mehr aufzuholen, fasste Tackenberg zusammen. Die erfolgreiche Therapie umfasse auch die Therapiezufriedenheit und damit Nebenwirkungen und Einfachheit der Therapie, so Dr. Boris-Alexander Kallmann, Bamberg. Ein „ganz heißes Thema heute“ sei auch die Reduzierung der Hirnatrophie, ergänzte Dr. Martin Schreiber, Herford, denn die mit ihre verbundenen kognitiven Defizite umfassten auch Fatigue und Depression, Komorbiditäten, aufgrund derer die meisten MS-Berentungen erfolgen.

Unerlässlich seien neben dem frühzeitigen Beginn auch die Wahl des individuell passenden Medikaments und – ebenso bedeutsam – der rechtzeitige Therapiewechsel, mahnten die Referenten, die auch Beispiele anführten. Tackenberg zeigte den an einem Ampel-System angelehnten Fragebogen von Stangl M et al. (Akt Neurol 2013; 40: 486-493) für die rechtzeitige Therapieumstellung. Kallmann brachte hierzu eine Kasuistik: Eine 25-jährige Frau wollte nach dem ersten Schub noch keine Therapie, nach dem zweiten Schub war sie mit IFN-beta einverstanden, setzte es nach zwei Monaten persistierender Nebenwirkungen wieder ab und wechselte nach der Zulassung von Teriflunomid (Aubagio®) auf dieses orale Präparat; sie ist schubfrei und zeigt im MRT keine neuen Herde. Für die Erst-Therapieentscheidung steuerte Schreiber einen Fall bei: Eine 20-jährige Patientin kam mit hochaktiver MS, „hot-naïv“ nannte er den Zustand; der fulminante Krankheitsverlauf und die starke MRT-Läsionslast bewogen ihn zur sofortigen Therapie mit dem Immuntherapeutikum Alemtuzumab (Lemtrada®), die Applikationswoche wurde gut vertragen und die Patientin ist beschwerdefrei und auch im Kopf frei, da sie ein Jahr lang – außer zu den Kontrolluntersuchungen – nicht an die Krankheit denken muss.

Teriflunomid ist zur Behandlung bei schubförmig-remittierender MS zugelassen; die Filmtablette wird einmal täglich eingenommen. In den Zulassungsstudien zeigte es sich, wie Kallmann zusam-

menfasste, als mindestens ebenbürtig mit den anderen Basistherapeutika: Die Behinderungsprogression sank um etwa 30%, das Läsionsvolumen (T2 + T1) um 67,4% und die Anzahl T1-Gd+ aufnehmender Läsionen um 80,4%. Analysen ergaben, dass die Rate an Schüben mit Residuen um 53,1% und die Behinderungsprogression bei Patienten mit aktiverer MS um 45,7% gesenkt wurde und dass – im Vergleich zu einem IFN-beta-Präparat – die Patientenzufriedenheit hinsichtlich Nebenwirkungen und Einfachheit der Anwendung deutlich höher war. Der Wirkungseintritt erfolgte rasch, nach drei Monaten war die Wirkung schon als gut zu bezeichnen. Ein gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil komme hinzu. Ein sehr wichtiger Aspekt sei auch die Langzeitwirksamkeit, so Kallmann und bei Teriflunomid haben Langzeitdaten aus bis zu neun Jahren mit 30.000 Patienten gezeigt, dass Schubrate und Behinderungsprogression stabil blieben und es weder neue Nebenwirkungen noch ein Mehr an Infektionen noch Zeichen einer Malignität gab. Bei Kinderwunsch solle Teriflunomid abgesetzt werden; selbst bei Teriflunomid-Exposition gab es aber keine strukturellen oder funktionellen Defizite bei Neugeborenen.

Die Infusionstherapie mit Alemtuzumab wurde von Schreiber erläutert. Sie besteht aus zwei Infusionsphasen, einer ersten mit Infusionen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen und einer dreitägigen ein Jahr später. Alemtuzumab bindet selektiv auf an CD52 auf zirkulierenden T- und B-Zellen, die für die Entzündungsaktivität verantwortlich gemacht werden. Es kommt zur Depletion derselben und anschließend zu einer Repopulation, was zu einer Umprogrammierung des bei MS fehlgeleiteten Immunsystems führt, wie man vermutet. Fünf-Jahres-Daten (CAMMS223-Extension) zeigen, dass therapienaive Patienten mit aktiver MS zu 84% progressionsfrei und zu 68% schubfrei waren und – was Schreiber mit „gesund“ werden umschrieb – 53% sich im EDSS verbesserten. Die Zulassungsstudien hatten ergeben, dass therapienaive Patienten eine Schubratenreduktion von 54,9% und Patienten mit Vortherapie von 49,4% erlebten, jeweils gegenüber einem IFN-beta-Präparat. Hinzu kam – wieder das heiße Thema heute – eine Reduktion der Hirnatrophie von 42% bzw. 23% vs Vergleichssubstanz. Die Vier-Jahres-Verlängerungsdaten der ursprünglich therapienaiven Patienten zeigten gleichbleibende Schubratenreduktion, EDSS-Werte und Sicherheitsdaten, die der mit Vortherapie eine Schubrate von 0,23 im vierten Jahr und im Schnitt Stabilität bei 50% der Teilnehmer, eine EDSS-Verbesserung bei 66% und ebenfalls ein konsistentes Sicherheitsprofil.

Zum Handling verwies Tackenberg auf die KKNMS-Qualitätshandbücher zu den beiden Substanzen, erhältlich über www.kompetenznetz-multiplesklerose.de.

lkk

Quelle: Pressekonferenz
„1 Jahr Alemtuzumab (Lemtrada®)
und Teriflunomid (Aubagio®) –
Rückblick – Einblick – Ausblick“ der Firma
Genzyme am 30.10.2014 in Frankfurt

Morbus Parkinson

Update zur Duodopa®-Therapie

Wenn im Parkinson-Spätstadium ausgeprägte motorische Fluktuationen auftreten, die sich auch mit Kombinationen oraler Antiparkinsonmittel bzw. transdermaler Medikamente nicht ausreichend therapieren lassen, stehen prinzipiell drei weitere Therapieoptionen zur Verfügung: die tiefe Hirnstimulation, die subkutane Apomorphin-Pumpe und die intestinale L-Dopa-Pumpe. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat als Entscheidungshilfe die Eignung der Verfahren in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren bewertet. Die intestinale L-Dopa-Pumpe ist demnach für jedes Alter gut geeignet, auch für Patienten, die älter als 70 Jahre sind, bei denen beispielsweise die tiefe Hirnstimulation nicht und die subkutane Apomorphin-Pumpe nur mäßig geeignet sind. Auch bei leichter bis mäßiger Demenz oder bei medikamentös induzierter Psychose ist gemäß DGN-Tabelle die intestinale L-Dopa-Pumpe die beste Wahl.

Duodopa® (Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel = LCIG) ist in Deutschland seit rund zehn Jahren zur kontinuierlichen, jejunalen Infusion verfügbar. Es wird über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) und eine Dauersonde direkt in den Dünndarm abgegeben. Das hat bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung gegenüber der oralen Einnahme entscheidende Vorteile: Das LCIG wird direkt an den Ort der Resorption appliziert, dadurch lassen sich die schwankende Magen-Darm-Motilität und die diskontinuierliche Magenentleerung umgehen. Durch die kontinuierliche Infusion bekomme man einen stabilen L-Dopa-Plasmaspiegel, erläuterte Prof. Dr. Per Odin, Bremerhaven, und das therapeutische Fenster (zwischen unzureichender und überschüssiger Wirksamkeit) werde durch Duodopa® erweitert. Die signifikante, klinisch bedeutsame Besserung der motorischen und auch der nicht motorischen Symptome bei der Umstellung auf LCIG wurde in mehreren aktuellen Studien bestätigt (u. a. Zibetti M et al (2014): Eur J Neurol 21:312–18). Beispielsweise (Olanow CW et al (2014) Lancet Neurol 3:141–49) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von LCIG in einer 12-wöchigen Dou-

ble-Dummy-Studie direkt mit optimierter oraler Medikation an 71 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson und schweren motorischen Fluktuationen verglichen. Mit Duodopa® ließen sich die Off-Zeiten um vier Stunden reduzieren und die On-Zeiten entsprechend verlängern, sagte der Mitautor Odin, zusätzlich habe die Dyskinesiezeit/Tag um rund zwei Stunden abgenommen. Auch die Lebensqualität habe sich bei den meisten mit Duodopa® behandelten Patienten gebessert, berichtete Odin.

In der bislang größten, offenen 54-wöchigen Phase-III-Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von LCIG waren 192 schwer betroffene Parkinson-Patienten untersucht worden (Fernandez HH et al. (2013): Parkinsonism Relat Disord 19(3): 339–45). Gemäß Interimsanalyse ließ sich durch die Duodopa®-Therapie die Off-Zeit von 6,7 Stunden zu Studienbeginn nach 12 Wochen um rund vier Stunden am Tag reduzieren ($p < 0,001$). Parallel nahm die On-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien, die zu Studienbeginn bei 7,7 Stunden gelegen hatten, nach 12 Wochen signifikant um 4,6 Stunden am Tag zu ($p < 0,001$). Das Ansprechen war bei beiden Parametern auch nach 54 Wochen noch signifikant (je $p < 0,05$). Der UPDRS-Summenscore war nach 12 und 54 Wochen signifikant verbessert ($p < 0,001$), ebenso die Lebensqualität. Die klinische Gesamtbeurteilung (CGI) lag bei 2, was einer starken Verbesserung entspricht.

Für eine Langzeitstudie erfolgte ein konsekutiver Einschluss aller Parkinson-Patienten, die im Zentrum der Autoren (s. o., Zibetti et al.) von 2005 bis 2012 mit LCIG behandelt wurden: Das waren 41 Patienten mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 25,8 Monaten. Zum Studienende war der UPDRS-Gesamtscore um 32% reduziert ($p < 0,001$), die Dyskinesiedauer um 30% ($p = 0,002$) verringert und die Off-Zeit um 49% reduziert ($p < 0,001$). Es stellten sich bei allen Patienten eine Besserung der Lebensqualität und bei 90% eine Besserung der Autonomie und der klinischen Gesamteinschätzung ein.

Meist reiche Duodopa® als Monotherapie bereits aus, so Odin. Auch dies sei eine Erleichterung, da die Patienten zuvor zahlreiche Antiparkinsonmittel zu festgelegten Zeiten einnehmen mussten. Die Infusion kann über 16 Stunden (während der Wachzeit) oder über 24 Stunden erfolgen. Bei der 16-Stunden-Infusion, die bei den meisten Patienten gemäß Odin ausreichend sei, erhalte der Patient sinnvollerweise eine morgendliche Bolus-Dosis von 100–200 mg, um rasch den notwendigen Plasmaspiegel aufzubauen, danach werde das LCIG kontinuierlich abgeben (20–200 mg L-Dopa/Stunde). Zusätzlich hat der Patient die Möglichkeit, sich eigenständig Extradosen (10–40 mg L-Dopa) zu verabreichen, wenn er es braucht. „In Deutschland könnten schätzungsweise rund 6.000 Parkinson-Patienten von Duodo-

pa[®] profitieren, zurzeit haben aber nur rund 750 Patienten diese L-Dopa-Pumpen-Therapie“, sagte Odin und forderte daher: „Auch in Deutschland sollten mehr Parkinson-Patienten mit Duodopa[®] behandelt werden.“

Anne Bleick

Quelle: Satellitensymposium „10 Jahre LCIG in Deutschland“ der Firma AbbVie am 16.09.2014 in München im Rahmen des DGN-Kongresses

ADHS-Therapie

Dexamfetamin: Wichtiger 2nd-Liner!

In diesem Jahr stieg Dexamfetamin vom Mittel dritter zu dem zweiten Wahl auf, sagte Dr. med. Henrik Uebel-von Sandersleben, Göttingen. Amfetamine (Suchtpotenzial ja) setzt man ein, wenn durch Methylphenidat bzw. Medikinet[®] oder Medikinet retard[®] (Suchtpotenzial nein) keine oder keine ausreichende Wirkung erreicht wird oder unerwünschte Wirkungen auftreten. Weitere Optionen zweiter Wahl sind Lisdexamfetamin (Elvanse[®]) oder Atomoxetin (Strattera[®]).

Dexamfetamin ist gegenüber Lisdexamfetamin die biologisch aktivere Form. Es flutet schnell an, die Wirkdauer beträgt sechs bis acht Stunden und die Elimination ist bei saurem Urin erhöht. Man geht bei ADHS davon aus, dass zu wenig Dopamin vorhanden ist. Setzt man Methylphenidat ein, veranschaulichte Uebel-von Sandersleben, legt man quasi ein Blatt Papier vor einen Staubsauger, der dann nicht mehr so schnell Dopamin aufsaugen kann (ergo: Dopamin steigt). Mit Dexamfetamin erhöht man die Dopamin-Ausschüttung und hemmt zugleich dopamin-abbauende Enzyme. Patienten profitieren von gesteigerter Leistungskraft. Unerwünscht können RR- und Herzfrequenz-Steigerung sowie Libido-Hemmung sein, erinnerte der Referent. „Doch man beobachtet diese deshalb nicht, weil der Dopamin-Anteil bei ADHS sowieso zu gering ist und das Gleichgewicht medikamentös nur normalisiert wird“, sagte er. Trotzdem titriert man sich langsam an die individuell optimale Dosis heran. Dazu eignet sich die als Viertel teilbare Snap-Tab von 5 mg Attentin[®]. Die Tagesdosis mit 5-10 mg zu den Mahlzeiten ist dabei nicht in Stein gemeißelt, sondern kann man wöchentlich um 5 mg steigern. Die Maximaldosis beträgt bei jüngeren Kindern 20 mg, bei älteren auch mal 40 mg (Körpergewicht?). Stellt man von Amfetaminracemat auf Attentin[®] um, beginnt man mit der Hälfte der bisher angegebenen Menge (mg). Wechselt man von Lisdexamfetamin auf Dexamfetamin, muss man unbedingt steigern, denn der Umrechnungswert ist 1:4.

Falsch ist, dass Patienten mit Epilepsie kein Psychostimulans anwenden dürfen,

richtig ist, dass man sie intensiver kontrollieren muss. Genauso gilt das bei kardialen Arrhythmien.

Dr. med. Christoph Matthaei, Meppen, erklärte, dass „Transition“ juristisch ab 18 Jahre und entwicklungsphysiologisch ab 14 Jahre gilt. „Dann treffen ADHS-Probleme auf die der Pubertät und man kann sie kaum mehr auseinanderhalten“, meinte er. Impulsivität giftelt in Außenseitertum: Drogenexperimente, Fahren ohne Führerschein, Aggressivität.

Ein Neurofeedback-Training (einmal pro Woche; 30-mal im Jahr) erreicht 50% der medikamentösen Effektivität, meinte Matthaei. Junge Erwachsene befinden sich „wieder in der Spur mit 20 mg Attentin[®] wöchentlich“, erzählte er. Aber: Über das 18. Lebensjahr hinaus ist Attentin[®] eine OFF-Label-Verordnung. Der Patient sollte eine Karte im Portemonnaie haben, denn es kann ihm sonst beim Drogentest kaum der Nachweis gelingen, dass er legal Amfetamine einnimmt.

Die Wahrscheinlichkeit, dass man schon morgens von Dexamfetamin, das nur eine begrenzte Wirkdauer hat, Alkohol trinkt, sollte gering sein. Alkohol verlangsamt den Abbau von Methylphenidat, von dem man abends jedoch nicht weiß, wie viel schon abgebaut ist.

Dr. med. Nana Mosler

Quelle: Symposium „Therapeutische Lösungsansätze in der Transition – der individuelle Weg“ der Firma Medice am 14.11.2014 anlässlich der Jahrestagung der BKJJP in Weimar

Multiple Sklerose

Glatirameracetat senkt auch die Hirnatrophierate

Die Reduktion der Behinderungsprogression und der Hirnatrophie sind neben dem Vermeiden neuer Schübe prognostisch relevante Ziele bei der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS). Umfangreiche Studiendaten über einen Behandlungszeitraum von 20 Jahren belegen die Effektivität von Glatirameracetat auch in Bezug auf diese anspruchsvollen Therapieziele.

Bereits in frühen Stadien der Multiplen Sklerose (MS) entwickeln sich axonale Schäden bis hin zu irreversiblen axonalen Verlusten. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Hirnatrophie, die sich mittels neuer nicht-konventioneller bildgebender Techniken wie der Magnetresonanztomographie (MRS) darstellen lässt und als Korrelat für die Behinderungsprogression und MS-assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen gilt (De Stefano N et al. CNS Drugs 2014; 28: 147-156). Die Reduktion der Hirnatrophierate sei daher ein prognostisch relevantes Therapie-Ziel, berichtete Prof. Dr. Gavin Giovan-

noni, London. Die Senkung der Schubfrequenz allein sei nicht ausschlaggebend dafür, ob eine Substanz auch die Behinderungsprogression günstig beeinflusse.

Deutliche Hinweise für eine Wirkung auf die Hirnatrophie bei MS gibt es für Glatirameracetat (Copaxone[®]). Die Langzeitergebnisse der prospektiven Verlängerungsstudie der US-amerikanischen Zulassungsstudie zeigen, dass der EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Wert bei den verbliebenen 74 Patienten, die seit Einschluss in die Studie kontinuierlich mit Glatirameracetat behandelt wurden, stabil blieb. Knapp zwei Drittel von ihnen wiesen auch nach 20 Jahren noch einen EDSS-Wert < 4 auf. Bei einer Subgruppe von 64 Patienten wurden MRS-Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die günstige Wirkung von Glatirameracetat auf die Progression von Behinderungen mit einer protektiven Wirkung auf die funktionelle Integrität der neuronalen Verbände und die Hirnatrophie zusammenhängt (Khan O et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2014; Abstract P475).

Derzeit wird eine neue, in den USA bereits zugelassene Darreichungsform von Glatirameracetat mit 40 mg/ml des Wirkstoffs zur dreimal wöchentlichen subkutanen Injektion in klinischen Studien untersucht. In der randomisierten Phase-IIIb-Studie GLACIER wurden insgesamt 209 Patienten mit schubförmiger MS, die bereits seit durchschnittlich 6,7 Jahre Glatirameracetat 20 mg/Tag erhalten hatten, entweder auf die dreimal wöchentlich zu injizierende Applikationsform (n=108) umgestellt oder mit der täglich zu verabreichenden 20mg-Dosis weiterbehandelt (n=101). Unerwünschte injektionsbezogene Wirkungen wurden mittels Patiententagebüchern dokumentiert. Die Behandlung mit Glatirameracetat 40 mg 3x/Woche resultierte in einer Halbierung der annualisierten Rate der Injektions-assoziierten Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung oder Schwellung gegenüber der täglichen Injektion von 20 mg (70,4% vs. 35,3%; p = 0,0006). Die Häufigkeit schwerer injektionsbedingter Nebenwirkungen sank sogar um 60% (p = 0,0021). Der Vorteil der längeren Abstände zwischen den einzelnen Injektionen spiegelte sich auch in einer besseren Zufriedenheit der Patienten mit dem neuen Therapieregime wieder, was sich wiederum positiv auf die langfristige Adhärenz auswirken könnte.

Abdol A. Ameri

Quelle: Satellitensymposien „Evolving insight into MS Pathology: Can we ever stop disease worsening?“ und „Evolving Strategies to Improve Patient-Clinician Communication and Treatment Adherence in Multiple Sclerosis“ der Firma Teva am 11. und 12.09.2014 anlässlich des ACTRIMS-/ECTRIMS-Kongresses in Boston