

„Dieses einfache und effektive Verfahren sollten mehr Ärzte und Patienten kennen“

Der Parkinson-Experte Professor Lars Tönges von der Universitätsklinik für Neurologie im St. Josef-Hospital Bochum ist Erstautor eines aktuellen Fachbeitrages*, der die Ergebnisse eines Experten-Meetings zur Apomorphin-Pumpentherapie zusammenfasst.

Herr Professor Tönges, Sie sind federführender Autor der Publikation „Praktische Anwendung der kontinuierlichen Apomorphin-Pumpentherapie“, die im September 2017 in der Zeitschrift „Fortschritte der Neurologie Psychiatrie“ erschienen ist und zum diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Leipzig vorgestellt wurde. Welche Ziele verfolgen Sie mit dieser Publikation?

Professor Tönges: Apomorphin ist ein wichtiges Medikament in der Parkinson-Therapie, das seit Jahrzehnten als subkutane Injektion etabliert ist. Es hat eine starke Ähnlichkeit mit Dopamin und ist für eine kontinuierliche subkutane Gabe gut geeignet. Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischem Parkinson-Syndrom, die trotz optimierter oraler Pharmakotherapie unter motorischen Komplikationen leiden, können von einer Apomorphin-Pumpentherapie profitieren. Bisher gab es dazu meines Wissens im deutschsprachigen Raum keine umfassende und fundierte Übersichtsarbeit, die den aktuellen Wissensstand sowie die praktischen Erfahrungen mit diesem Verfahren widerspiegelt. Diese Lücke wollten wir schließen.

Der Beitrag wurde von insgesamt fünf Parkinson-Experten verfasst. Was war deren Intention?

Auf Anregung von Desitin wurde eine Arbeitsgruppe gegründet, die im Juli 2016 ein Experten-Meeting abgehalten hat. Wir waren uns einig, dass die Apomorphin-Pumpentherapie bei dafür geeigneten Patienten noch zu selten durchgeführt wird und deren Vorteile weithin unterschätzt werden. Dieses einfach zu erlernende und gut auf die Parkinson-Symptomatik wirkende Verfahren sollten mehr Ärzte und Patienten kennen. Die Ergebnisse unseres Treffens bildeten die Grundlage der jetzt erschienenen knapp 20-seitigen Publikation. Zur weiteren Autorenschaft gehören Professor Andres Ceballos-Baumann (Schön Klinik München-Schwabing), Dr. Holger Honig (Klinikum Bremerhaven),

Professor Alexander Storch (Universitätsmedizin Rostock) sowie Professor Wolfgang Jost (Parkinson-Klinik Ortenau).

Welche Leser möchten Sie mit dieser Publikation erreichen?

Wir wenden uns damit in erster Linie an neurologisch tätige Fachärzte in Kliniken und Praxen, die Parkinson-Patienten betreuen. Die Apomorphin-Pumpentherapie ist eine Option für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die aufgrund unzureichender Medikamentenwirksamkeit eine Eskalationstherapie benötigen. Wir stellen in unserer Expertenempfehlung ausführlich Nutzen, Indikationen, Anwendungsbeschränkungen und praktische Umsetzung der Apomorphin-Pumpentherapie vor.

Welche Inhalte sind besonders hervorzuheben?

Die Publikation kann wie ein Therapieleitfaden genutzt werden und beschreibt die praktische Durchführung der subkutanen Apomorphingabe, ergänzt anhand von Bildern. Es finden sich Kapitel zur ambulanten Vorbereitung der Therapie, zu den nötigen Voruntersuchungen sowie zur Therapieinitiierung und -optimierung. Praktische Tipps – etwa eine Dosierungsanleitung – finden sich in Form von farblich hervorgehobenen Infoboxen. Es wird aber auch auf Sicherheitsaspekte, das Nebenwirkungsmanagement und natürlich die Kriterien der Patienteneignung eingegangen.

Und welche Parkinson-Patienten sind es, für die eine kontinuierliche Apomorphin-Pumpentherapie in Frage kommt?

Eine solche Pumpentherapie kommt bei Patienten in Betracht, die trotz bestmöglicher Einstellung auf L-Dopa und/oder einen Dopaminagonisten behindernde motorische Fluktuationen entwickeln. Das können Off-Phasen mit verminderter Beweglichkeit oder Off-Dystonien sein, aber auch gehäufte Wirkungsfluktuationen mit Wechsel vom On- zum Off-Zustand sowie einschränkende Dyskinesien unter Levodopa.

Welche Vorteile hat die Pumpentherapie für diese Patienten?

Die Medikamentenpumpe sorgt für stabile Plasmaspiegel und damit für eine kontinuierliche, gleichmäßige dopaminerge Stimulation. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich dadurch die motorischen und nicht-motorischen Funktionen deutlich verbessern und die Patienten an Lebensqualität gewinnen. Der Vorteil besteht insbesondere in einer Verminderung der täglichen Off-Zeit, dem geringeren Bedarf an oral wirksamen Medikamenten und in den meisten Fällen auch in einer Milderung der Dyskinesien.

Gibt es Besonderheiten, die bei der Apomorphin-Pumpentherapie zu beachten sind?

Patienten, die auf Apomorphin eingestellt werden sollen, müssen grundsätz-

lich auf Levodopa ansprechen. Es ist wahrscheinlich, dass Patienten, die eine eindeutige Besserung der Hypo- oder Akinese auf Levodopa erfahren, auch auf Apomorphin ansprechen. Damit kann die Apomorphin-Dauerinfusion prinzipiell einem breiten Spektrum von Patienten angeboten werden. In der Praxis empfiehlt sich die Pumpe zum Beispiel für Patienten, die eine minimale Invasivität, gute Testbarkeit und schnelle Therapieeinleitung sowie eine prinzipiell einfache Reversibilität der Therapie bevorzugen, die an gastrointestinalen Beschwerden leiden oder auch sich im höheren Alter mit allenfalls moderater Demenz befinden.

Welche Kliniken haben mit der Apomorphin-Pumpentherapie viel Erfahrung?

Die im Kompetenznetz Parkinson zusammengeschlossenen neurologischen Kliniken verfügen über die nötige Expertise bei der Initiierung der Apomorphin-Pumpentherapie. Die weitergehende ambulante Betreuung sollte in enger Kooperation der spezialisierten Zentren mit dem niedergelassenen Neurologen erfolgen, möglichst unter Beteiligung spezialisierter Pflegekräfte.

red.

* Tönges L, Ceballos-Baumann A, Honig H, Storch A, Jost WH: Praktische Anwendung der kontinuierlichen Apomorphin-Pumpentherapie. Fortschr Neurol Psychiatr 2017; 85(09): 516-535

Quelle: Desitin

Johanniskraut-Extrakt

Wirkeintritt früher als erwartet

Der Wirkeintritt hochdosierter Johanniskrautpräparate zur Behandlung depressiver Symptome ist vergleichbar mit dem synthetischer Antidepressiva. Eine Reanalyse* zu Laif® 900, die auf dem 25. Europäischen Psychiatriekongress in Florenz der Fachöffentlichkeit vorgestellt wurde, zeigt, dass eine statistisch signifikante Verbesserung der Beschwerden nach drei Wochen zu beobachten ist. Erste positive Symptomveränderungen ließen sich bereits nach einer siebentägigen Behandlung mit Laif® 900 feststellen.

Im Versorgungsalltag wird oftmals synthetischen Antidepressiva der Vorzug gegeben, weil diese Präparate im Gegensatz zu den pflanzlichen Antidepressiva als schneller wirkend eingeschätzt werden. Allerdings liegt die Wirklatenz bei der Einnahme von synthetischen Antidepressiva ebenfalls bei zwei bis drei Wochen – früher bemerken die Patienten allerdings in der Regel Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Übelkeit, Verdauungsstörungen), die sie dann zu der Annahme verleiten, das Medikament

wirke auch bereits gegen die depressiven Symptome.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Reanalyse betrifft Schlafstörungen, eine bei Depressionen häufig im Vordergrund stehende Beschwerde. Die Daten zeigen, dass die Schlafstörungen durch die Einnahme von 900 mg Extrakt STW3-VI (Laif® 900) zurückgehen und die Schlafqualität sich statistisch signifikant verbessert.

Für die Reanalyse wurden zwei gepoolte, plazebokontrollierte Studien mit 398 Patienten ausgewertet. Die Besserung der Depression wurde mit Hilfe der Hamilton-Skala (HAM-D-17) über einen Zeitraum von 42 Tagen geprüft. Von der Methodik her kamen die Kovarianz- und die Faktorenanalyse zum Einsatz. Dies sind Verfahren, die seit Jahrzehnten in der psychologischen und medizinischen Forschung angewandt werden.

bvrvh

* Mueller J, Kolb, C: Efficacy of a Hypericum Extract (STW3-VI) – a Reanalysis, EPA17-0515, 25th European Congress of Psychiatry (EPA 17), Florence, Italy, 2017

Quelle: Bayer Vital

MS und Migräne effektiv behandeln

Nebenwirkungen reduzieren

Langfristige Behandlungsstrategien für chronische neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose (MS) und Migräne standen im Mittelpunkt eines Pressegesprächs im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung *Neurocluster* in Berlin. Beide Erkrankungen haben die Gemeinsamkeit, dass in der Regel jüngere Patienten zwischen 20-40 Jahren betroffen sind, bei denen eine effektive Therapiestrategie langfristig in den Alltag integriert werden muss.

„Wir haben bei der MS den Fokus auf die Bedürfnisse der Patienten gelegt, da wir die Patienten über sehr lange Zeiträume begleiten, zum Teil bis zu 25 Jahre. Ziel unserer Behandlung ist prinzipiell die Verbesserung der Lebensqualität der MS-Patienten,“ führte Prof. Dr. Thomas Berger, Innsbruck, aus. Der Experte hält neben einer kompetenten multiprofessionellen Betreuung und Begleitung der Patienten eine verlässliche und gut verträgliche Therapie für die Voraussetzung für eine gute Adhärenz.

„MS ist eine Erkrankung bei der man sehr früh investieren muss“, sagte Berger. Die Therapiekosten sind in einem frühen Stadium der MS mit niedrigem Behinderungsgrad mit ca. 30.000 Euro/Jahr deutlich geringer als in einem späteren Stadium mit Hoch-Behinderungsgrad mit bis zu 70.000 Euro/Jahr¹. Der Immunmodulator Glatirameracetat (GA, Copaxone®) hat sich mit 15 Jahren

Real-Life-Therapie-Erfahrung und über zwei Millionen Patientenjahre Erfahrung in der Behandlung der schubförmigen MS (RMS) – die Schubraten und das Fortschreiten der Behinderung betreffend – gut bewährt. Durch eine Reduzierung der Frequenz der Injektion konnten die injektionsbedingten Nebenwirkungen erheblich reduziert werden, was eine deutliche Steigerung der Lebensqualität und eine Verbesserung der Adhärenz der Patienten zur Folge hat, erläuterte Berger die Ergebnisse der CONFIDENCE-Studie². Seit April 2015 kann das tägliche Spritzen mit Copaxone® 20 mg/ml mit einer 40 mg/ml-Dosierung auf dreimal wöchentlich bei vergleichbarer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit reduziert werden.

Für die langfristige Behandlung und Prophylaxe von episodischer und chronischer Migräne stehen bisher keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, mit denen allen Patienten zufriedenstellend geholfen werden kann, erklärte PD Dr. Tim Patrick Jürgens, Rostock. Seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass durch das Calcitonin-Gen kodierte Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) eine relevante Rolle in der Migränepathologie spielen. Triptane und Gepante lindern Migräne über CGRP-vermittelte Mechanismen.

Eine Prophylaxe mit Antikörpern, die gegen das CGRP gerichtet sind, könnten in der Prophylaxe von Migräneattacken eine neue Strategie und vielversprechende, besser verträgliche Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten sein, so Jürgens. Derzeit sind drei Antikörper gegen CGRP als Liganden selbst (Fremanezumab, Eptinezumab, Galcanezumab) und ein Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) in der Entwicklung.

Phase-2- und noch laufende Phase-3-Studien haben Ihre Wirksamkeit bei episodischer und chronischer Migräne bewiesen. Unter Fremanezumab konnten zum Beispiel die monatlichen Migränetage von neun um ein Drittel gesenkt werden³. Die Effekte treten sehr schnell bereits ab der ersten Woche ein und die Nebenwirkungsrate ist deutlich geringer als bei den bisherigen Prophylaxen, sagte Jürgens.

Literatur

- 1 Kobelt, et al. Mult Scler J 2017 (Foto 7928)
- 2 Veneziano V et al. 7th JointECTRIMS-ACTRIMS Meeting Paris, P 1210, Oct 25-28, 2017 (Foto 7939-41)
- 3 Ashina et al., Poster ICH 2017 (Foto 7968)

ut

Quelle: Pressegespräch „Neurocluster – Focus ZNS“ am 18.11.2017 in Berlin im Rahmen der Teva-Fortbildungsveranstaltung Neurocluster

Behandlung von fokalen Anfällen bei Kindern ab 4 Jahren

Lacosamid jetzt in den USA zugelassen

UCB gab die Indikationserweiterung für das Antiepileptikum Vimpat® (Lacosamid) in den USA bekannt. Die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat den Einsatz von Lacosamid zur Behandlung fokaler epileptischer Anfälle bei Kindern ab 4 Jahren zugelassen. Die Prävalenz von pädiatrischer Epilepsie hat in den USA ständig zugenommen. Es wird geschätzt, dass heute ungefähr 470.000 Kinder unter 18 Jahren in den USA an Epilepsie leiden. Laut Schätzung der US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) haben 0,6% der Kinder in den USA im Alter von 0 bis 17 Jahren aktive Epilepsie. Trotz der zunehmenden Prävalenz sind die Anfälle bei ca. 10 – 20% der pädiatrischen Epilepsie-Patienten mit den verfügbaren Medikamenten gegen Epilepsie nur unzureichend kontrolliert. Gerade die Behandlung von Kindern mit Epilepsie stellt Ärzte vor eine besondere Herausforderung, da nur wenig Therapieoptionen zugelassen sind. „Obwohl viele Kinder und Familien von Epilepsie schwer betroffen sind, gab es bis vor Kurzem nur wenige zugelassene wirksame Behandlungsmöglichkeiten. Dies hat für viele zu einer schlechten Anfallkontrolle beigetragen, was der Lebensqualität insgesamt abträglich sein kann“, so Dr. Raman Sankar, MD, PhD, Professor für Neurologie und Pädiatrie sowie Leiter für pädiatrische Neurologie an der *David Geffen School of Medicine* an der University of California in Los Angeles, USA. Die Verfügbarkeit von Lacosamid für Kinder mit Epilepsie könnte das Leben der Kinder und deren Familien verändern, indem eine zusätzliche Option geboten werde.

Die erweiterte Zulassung der FDA für Lacosamid basiert auf dem Prinzip der Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen auf Kinder. Sie wird durch die bei Kindern zusätzlich erfassten Daten bezüglich Sicherheit und Pharmakokinetik unterstützt. Auch in Europa liegt seit September 2017 die Zulassung für eine Therapie mit Lacosamid in Mono- und Zusatztherapie für Kinder ab 4 Jahren vor. Die Markteinführung des Sirups mit der Applikationsspritze ist für 2018 vorgesehen. Mit der Applikationsspritze wird es möglich sein, die für Kinder notwendigen Dosierungen abzumessen.

behu

Quelle: UCB

Zwischen Sorge und bewusstem Genuss:

Patientenumfrage spiegelt das Gefühlsleben von MS-Betroffenen wider

Die körperlichen Einschränkungen von MS-Patienten sind offensichtlich. Doch eine vom Markt- und Meinungsforschungsinstitut YouGov durchgeführte Umfrage zeigt, dass mit der Erkrankung auch mentale Folgen einhergehen. Die Umfrage wurde in diesem Jahr mit 61 MS-Patienten durchgeführt. Dabei gibt jeder siebte Betroffene mentale Auswirkungen als größte Belastung an – noch vor den physischen Einschränkungen. Während Männer sich dabei vor allem durch die körperlichen Einschränkungen sowie alltägliche Probleme belastet fühlen, neigen mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer zu mentalen Beeinträchtigungen (6 vs. 18 Prozent). Michael Lang, Neurologe aus München sagt: „Meine Erfahrung aus der Praxis zeigt: Selbst, wenn Betroffene keine akuten körperlichen Beeinträchtigungen haben, fürchten sie sich immer vor dem nächsten Schub. Das kann sehr stressig und belastend für die Patienten sein.“ So machen sich Patienten wesentlich mehr Sorgen. Unter ihnen geben 28 Prozent sogar an, vor Sorge fast depressiv zu sein. Das gilt insbesondere für Frauen: Sie sind pessimistischer, gestresster und weniger selbstbewusst als Männer in der gleichen Lage.

Überraschend ist jedoch: Neben den zu erwartenden negativen Einschnitten, zeigt sich auch ein positiver Wandel im Gefühlsleben vieler MS-Betroffener. 36 Prozent der Patienten geben an, mit der Diagnose die Momente des Lebens mehr zu schätzen. Dies gilt insbesondere für die männlichen Befragten: Hier schätzen 47 Prozent der MS-Betroffenen einzelne Momente des Lebens mehr, während es bei den Frauen nur 32 Prozent sind. Erstaunlich ist auch, dass etwa ein Viertel der Betroffenen sogar selbstbewusster ist als vor der Diagnose. Auch hier liegen die männlichen Betroffenen wieder vorne. Die Sängerin und MS-Patientin Lee'Oh, steht für diese positive Einstellung trotz Erkrankung. Sie sagt: „Die MS ist für mich ein ungebetener Gast, den ich zwar jeden Tag grüße, aber nicht in mein Haus lasse.“ Auch ihr Song „Imma Jetzt“ aus ihrem gleichnamigen Debütalbum, handelt davon, jeden Moment zu genießen. Ein Grund für das positive Stimmungsbild ist auch das soziale Umfeld. Dieses stellt für MS-Betroffene die größte Unterstützung im Umgang mit der Erkrankung dar: Die Hälfte gibt Familie (54 Prozent), Freunde (46 Prozent) und Partner (44 Prozent) als große Stütze an. Die Strategien zum Umgang

mit der Erkrankung sind dabei bei Männern und Frauen ganz unterschiedlich: Durch Partnerschaft, Freunde, Therapie und Sport finden Männer mehr Hilfe als Frauen. Frauen versuchen eher, sich nicht zu sehr mit den Auswirkungen ihrer Krankheit zu beschäftigen (32 vs. 18 Prozent). Den richtigen Umgang mit MS müsse jeder Patient individuell für sich herausfinden. Die Firma Mylan arbeite daran, MS-Patienten nicht nur mit der geeigneten medikamentösen Behandlung zu begleiten, sondern auch darüber hinaus viele Angebote für ein besseres Wohlbefinden auf ganzer Linie zu offerieren. So böte man beispielsweise sogenannte MS Meet Ups, Mutmacher-Abende in entspannter Atmosphäre mit unterschiedlichen Themenschwerpunkten wie Musik und Sport, für MS-Betroffene an.

rbc

Quelle: Mylan

Adulte ADHS

Kindheitsanamnese führt auf die Spur!

Hinter zahlreichen neuropsychiatrischen Störungen im Erwachsenenalter kann sich eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) verbergen, die die Symptome anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen imitiert. Nicht selten liegt bei Patienten mit Autismus, mit bipolarer Störung oder Suchterkrankung auch eine komorbide ADHS vor, die übersehen wird. Nur eine genaue diagnostische Abgrenzung und eine konsequente Therapie aller diagnostizierten Erkrankungen bringen den Therapieerfolg. Die ADHS gilt heute nicht mehr als eine Erkrankung, die die Betroffenen mit Ablauf der Adoleszenz hinter sich lassen: „Bei 50 bis 80% aller Jugendlichen mit ADHS persistiert die Erkrankung in unterschiedlicher Ausprägung im Erwachsenenalter“, betonte Andreas Steimann vom Psychiatrischen Krankenhaus Rickling. Im Rahmen einer Veranstaltung von Medice auf dem Weltkongress der Psychiatrie und Psychotherapie (WPA/DGPPN 2017) in Berlin unterstrich Steimann insbesondere die häufige Komorbidität von adulter ADHS und Suchterkrankungen. „Bei Patienten mit Suchtmittelkonsum sollten Ärzte immer auch nach einer ADHS fahnden“, so Steimann in Berlin. Liege eine ADHS vor, sei die Behandlung trotz Suchtmittelanamnese indiziert, um den Patienten hinsichtlich ihrer Gesamtsituation optimal zu helfen: „Auch Methylphenidat ist bei diesen Patienten einsetzbar und kann gute Erfolge zeigen, sofern vom Therapeuten die Rahmenbedingungen klar definiert und kommuniziert werden und sich die Behandlung innerhalb dieser Rahmenbedingungen bewegt.“ Ein spezifisch für die Behand-

lung der ADHS bei Erwachsenen zugelassenes Methylphenidat-Präparat ist zum Beispiel Medikinet® adult. Einen möglichen Missbrauch von Stimulanzien bei Suchtpatienten schloss Steimann zwar nicht gänzlich aus, in der täglichen Praxis habe er persönlich diesen jedoch extrem selten beobachtet. Umgekehrt gebe es bei ADHS-Patienten aber gute Hinweise darauf, dass die MPH-Therapie den Suchtmittelkonsum reduzieren könne. Steimann berichtete von einer retrospektiven Studie zur MPH-Therapie bei Jugendlichen mit ADHS, in der therapie-naive Patienten im Schnitt ein Jahr früher Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabhängigkeiten entwickelten als mit MPH behandelte Patienten. Tatsächlich könne der Drogenkonsum bei ADHS auch als eine Art Selbsttherapie betrachtet werden, so Steimann. So verbesserten legale wie illegale Suchtmittel, wie zum Beispiel Nikotin, Amphetamine oder Cannabis kurzfristig bei Patienten Konzentration und Aufmerksamkeit, sind jedoch mit unbekanntem Risiken verbunden. Eine Behandlung der ADHS wirke laut Steimann dem Drogenkonsum eher entgegen, weil diese jene Symptome lindert, derentwegen viele ADHS-Patienten Substanzmissbrauch betreiben.

Neben dem Substanzmittelmissbrauch sind bipolare Störung und Autismus zwei weitere neuropsychiatrische Erkrankungen, die bei ADHS-Patienten sowohl differenzialdiagnostisch als auch als Komorbiditäten relevant sind. „Die adulte ADHS ist eine hochprävalente Erkrankung, die bei mehr als 75% der Patienten mit weiteren psychiatrischen und somatischen Erkrankungen einhergeht“, betonte Prof. Dr. Andreas Reif, Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt. Im Falle der Patienten mit bipolarer Störung liege bei etwa 10% bis 20% der Patienten zusätzlich eine ADHS vor, so Reif. Diese kann und sollte leitliniengerecht behandelt werden, auch unter Einsatz medikamentöser Maßnahmen. Voraussetzung für die Behandlung der ADHS mit einem Stimulanz, wie beispielsweise Medikinet® adult, ist hierbei, dass die bipolare affektive Störung bereits gut mithilfe eines antimanischen Stimmungsstabilisators kontrolliert ist. „Die Sorge vor einem Switch in eine manische Phase ist dann nicht begründet“, so Reif. Die Abgrenzung beider Erkrankungen sei oft nicht ganz einfach, betonte der Experte. So seien Irritabilität und emotionale Dysregulation Kernsymptome der adulten ADHS. Sie kämen aber auch bei dem typischerweise im dritten Lebensjahrzehnt liegenden bipolaren Prodrom vor, das der eigentlichen bipolaren Erkrankung um Jahre vorausgeht. Entscheidend für die Abgrenzung sei hier die Kindheitsanamnese: „Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ausreichenden Belege für den Onset einer adulten ADHS ohne eine ADHS in der Kindheit.“

ADHS-Symptome in der Kindheit sollten bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen deswegen per Screening erfasst werden, beispielsweise mit der Wender Utah Rating Scale (WURS-k). Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst, stellvertretender ärztlicher Direktor und leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Freiburg, unterstrich die hohe Bedeutung der Kindheitsanamnese auch im Zusammenhang mit dem Autismus. Der Autismus sei wie die ADHS eine neuronale Entwicklungsstörung, und wie bei der ADHS werde auch beim Autismus die Diagnose in der Entwicklungsanamnese bestätigt. Die Abgrenzung zwischen beiden Entwicklungsstörungen kann schwierig sein, da die ADHS-typische Impulsivität auch beim hochfunktionalen Autismus auftritt. Doppeldiagnosen seien eher die Regel als die Ausnahme, so Tebartz van Elst: „Etwa die Hälfte der Patienten mit Autismus hat zusätzlich eine genuine ADHS. Diese ist dann auch separat zu behandeln.“

red.

Quelle: MEDICE Arzneimittel
Pütter GmbH & Co. KG

Alemtuzumab bei Patienten mit RRMS

Behandlungseffekte hielten über fünf Jahre an

Sanofi Genzyme gab bekannt, dass die Behandlungseffekte auf die Krankheitsaktivität bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die von Interferon beta-1a bei Eintritt in die Verlängerungsstudie auf Alemtuzumab (Lemtrada®) umgestellt wurden, in den Verlängerungen der zwei Phase-III-Studien über fünf Jahre lang anhielten. Diese Studienergebnisse wurden auf dem siebten gemeinsamen Kongress des *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) und des *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS) vorgestellt. Bei den Phase-III-Studien mit Alemtuzumab handelte es sich um randomisierte, auswerterverblindete, zweijährige Zulassungsstudien zum Vergleich von Alemtuzumab mit hochdosiertem subkutanem Interferon beta-1a (IFNβ-1a) bei RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, die entweder therapienaiv waren (CARE-MS I) oder auf eine andere Behandlung nur unzureichend angesprochen hatten (CARE-MS II).

Bei ungefähr 80 Prozent der mit IFNβ-1a behandelten Patienten aus beiden Zulassungsstudien wurde die Behandlung abgesetzt und diese Patienten in den Verlängerungsstudien mit Alemtuzumab weiter behandelt (CARE-MS I, n = 139; CARE-MS II, n = 143). Die

erste Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde bei der Aufnahme in die Verlängerungsstudien verabreicht; die zweite Behandlungsphase erfolgte 12 Monate später. Bis Jahr fünf der Verlängerungsstudien wurden für diese Patienten die folgenden Daten erfasst:

Nach den ersten beiden Alemtuzumab-Behandlungsphasen erhielten jeweils 71 Prozent (n = 98) und 61 Prozent (n = 87) der IFN β -1a-Patienten aus CARE-MS I und CARE-MS II keine weitere Behandlung bis Jahr fünf der Verlängerungsstudien.

Die jährlichen Schubraten, die während der IFN β -1a-Behandlung 0,39 (CARE-MS I) und 0,52 (CARE-MS II) betragen, nahmen über die folgenden zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Alemtuzumab signifikant auf 0,11 und 0,15 ab (in beiden Fällen p < 0,0001) und blieben bis Jahr fünf auf einem niedrigen Niveau (0,09 und 0,18 in Jahr fünf).

Bei jeweils 75 Prozent und 74 Prozent der IFN β -1a-Patienten aus CARE-MS I und CARE-MS II trat nach Therapiebeginn mit Alemtuzumab bis Jahr fünf keine Verschlechterung des Behinderungsgrads auf. Für diese Beurteilung wurde ein Anstieg des EDSS-Scores (*Expanded Disability Status Scale*) um mindestens 1 Punkt (oder um mindestens 1,5 Punkte bei einem Baseline-EDSS-Score von 0) zugrunde gelegt, der über sechs Monate bestätigt wurde.

Bei jeweils 28 Prozent und 23 Prozent der IFN β -1a-Patienten aus CARE-MS I und CARE-MS II trat nach Therapiebeginn mit Alemtuzumab bis Jahr fünf eine Verbesserung des Behinderungsgrads auf. Für diese Beurteilung wurde eine Senkung des EDSS-Scores um mindestens 1 Punkt zugrunde gelegt, der über sechs Monate bestätigt wurde. Diese Beurteilung wurde nur bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Score von mindestens 2,0 vorgenommen.

Der durch Messung der Hirn-Parenchym-Fraktion mittels MRT bestimmte jährliche Hirnvolumenverlust (Atrophie) betrug im zweiten Jahr der IFN β -1a-Behandlung in CARE-MS I und CARE-MS II jeweils -0,50 und -0,33. Dieser Wert nahm in Jahr eins der Verlängerungsstudie nach Therapiebeginn mit Alemtuzumab auf -0,07 und 0,02 ab und blieb bis zu Jahr fünf auf einem niedrigen Niveau (-0,13 und -0,08 in Jahr fünf).

Der prozentuale Anteil von Patienten ohne jegliche MRT-Krankheitsaktivität nahm von 59 Prozent und 47 Prozent im zweiten Jahr der IFN β -1a-Behandlung (jeweils in CARE-MS I und CARE-MS II) signifikant auf 82 Prozent und 81 Prozent in Jahr zwei der Verlängerungsstudie nach Therapiebeginn mit Alemtuzumab zu (in beiden Fällen p < 0,001). Dieser prozentuale Anteil von Patienten ohne jegliche MRT-Krankheitsaktivität blieb auch in Jahr fünf der Verlängerung hoch (67 Prozent sowohl für CARE-MS I als auch für CARE-MS II).

Die jährliche Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse, einschließlich Infektionen, war in Jahr fünf im Vergleich zu den Jahren eins bis fünf nach der Alemtuzumab-Therapie niedriger oder vergleichbar. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen der Schilddrüse war in Jahr drei am höchsten (CARE-MS I, 11,6 Prozent; CARE-MS II, 12,4 Prozent) und nahm danach ab.

Die auf dem ECTRIMS-Kongress präsentierten Daten machten deutlich, dass die Krankheitsaktivität bei den meisten Patienten, die von IFN β -1a auf Alemtuzumab umgestellt wurden, abnahm, so Aaron L. Boster, M.D., Systems Medical Chief, Neuroimmunology for OhioHealth in Columbus, Ohio (USA). Die in Bezug auf Schubrate, Behinderung, Hirnatrophie und MRT-Aktivität beobachteten Verbesserungen hielten über fünf Jahre an, obwohl ungefähr zwei Drittel der Patienten nach den ersten beiden Alemtuzumab-Behandlungsphasen keine weitere Therapie erhielten.

Zu rechnen ist im Rahmen der Alemtuzumab-Therapie mit infusionsbedingten Reaktionen, vor allem Kopfschmerzen, Hautausschlag, Fieber, und leichten bis mittelschweren Infektionen sowie sekundären Autoimmunstörungen wie einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP), Nephropathien (einschließlich Goodpasture-Syndrom) und Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose). Die Nebenwirkungen sind durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in aller Regel frühzeitig zu erkennen und gut zu behandeln.

bvrh

Quelle: Sanofi Genzyme

Bei koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Weiterer EU-Zulassungsantrag für Rivaroxaban eingereicht

Bayer hat im November bei der EU-Arzneimittelbehörde EMA (*European Medicines Agency*) einen weiteren Zulassungsantrag für seinen oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) eingereicht. Es geht um die vaskuläre Dosierung von Rivaroxaban in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK) oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Der Zulassungsantrag basiert auf den Ergebnissen der klinischen Phase-III-Studie COMPASS. Diese zeigte für Patienten mit KHK oder pAVK eine bisher nicht erreichte Verminderung des kombinierten Risikos für Schlaganfälle, kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinfarkte um

24 % (relative Risikoreduktion) unter der Medikation mit Rivaroxaban zweimal täglich 2,5 mg in Kombination mit einmal täglich 100 mg ASS im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von 100 mg ASS.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, zu denen sowohl die koronare Herzkrankheit (KHK) als auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gehören, sind weltweit für etwa 17,7 Millionen Todesfälle und damit 31% aller Todesfälle pro Jahr verantwortlich. Die Lebenserwartung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist um mehr als sieben Jahre vermindert. KHK und pAVK werden durch Atherosklerose verursacht. Die Atherosklerose ist eine chronische und fortschreitende Erkrankung, bei der sich in den Arterien sogenannte Plaques bilden und sie verengen. Patienten mit diesen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für arterielle Thrombosen, die zu Behinderungen, zum Verlust von Gliedmaßen und zum Tod führen können. Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung empfehlen plättchenhemmende Wirkstoffe wie ASS; diese zeigen jedoch nur einen moderaten Nutzen.

In der COMPASS-Studie wurde eine signifikante Verminderung des kombinierten Endpunktes für die Wirksamkeit erreicht – des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (*MACE, major adverse cardiovascular events*). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Kombination mit der vaskulären Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban und einmal täglich 100 mg ASS das Risiko für Schlaganfälle um 42% und das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle um 22% verminderte (jeweils im Vergleich zu ASS allein); beide Ergebnisse sind statistisch signifikant. Der neue Behandlungsansatz einer Kombination aus Rivaroxaban und ASS führte zu einem um 20% verbesserten klinischen Nettonutzen, bei dem die niedrigere Zahl von Schlaganfällen, kardiovaskulären Todesfällen und Herzinfarkten gegen schwerwiegende Blutungen abgewogen wird.

Die Blutungsraten waren insgesamt niedrig, und wenngleich schwere Blutungskomplikationen häufiger auftraten, waren tödliche Blutungen oder intrakranielle Blutungen nicht signifikant häufiger. Ein weiterer wichtiger Befund war, dass in der Gruppe der Menschen mit pAVK der kombinierte Wert von schweren Durchblutungsstörungen und dadurch bedingte Amputationen von Gliedmaßen erheblich reduziert werden konnte. Die Ergebnisse der COMPASS-Studie wurden im August 2017 auf dem Kongress der *European Society of Cardiology* (ESC) 2017 vorgestellt und zeitgleich in *The New England Journal of Medicine* publiziert.

bvrh

Quelle: Bayer

Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie bei schubförmiger MS vorgestellt

Die Celgene Corporation gab ausführliche Ergebnisse der Phase-III-Studie SUNBEAM™ zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod, einem neuartigen, oralen, selektiven Sphingosin-1-Phosphat-1 (S1PR1)- und 5 (S1PR5)-Rezeptor-Modulator, im Vergleich zu einer Erstlinientherapie mit Avonex® (Interferon beta-1a; IFN) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) bekannt. Die Ergebnisse wurden auf der MSParis2017 – der 7. gemeinsamen Tagung vonECTRIMS und ACTRIMS – vorgestellt, die im Oktober 2017 in Paris stattfand.

„Bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose besteht weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen oralen Behandlungsoptionen mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil“, so Professor Dr. Giancarlo Comi, Neurologische Klinik, Università Vita-Salute San Raffaele, Leiter der Abteilung für Neurologie und Neurorehabilitation, Wissenschaftliches Institut, Mailand, Italien, und ein Autor des Abstracts. „Die Daten der SUNBEAM-Studie sprechen für das Potenzial von Ozanimod als neuer Behandlungsoption für diese Patienten.“

Die SUNBEAM-Studie prüfte zwei Dosierungen (1 mg und 0,5 mg) von oralem Ozanimod bei 1.346 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose in 20 Ländern über eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr. Eine signifikante Senkung der jährlichen Schubrate (annualized relapse rate; ARR) wurde für Ozanimod 1 mg (ARR = 0,18; $p < 0,0001$) und für Ozanimod 0,5 mg (ARR = 0,24; $p = 0,0013$) im Vergleich zu IFN (ARR = 0,35) bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,6 Monaten nachgewiesen.

Für Ozanimod zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im Laufe eines Jahres für die Dosierungen 1 mg (48 Prozent, $p < 0,0001$) und 0,5 mg (25 Prozent, $p = 0,0032$) im Vergleich zu IFN. Eine signifikante Reduktion der Anzahl Gadolinium-aufnehmender MRT-Läsionen nach einem Jahr wurde ebenfalls für Ozanimod 1 mg (63 Prozent; $p < 0,0001$) und Ozanimod 0,5 mg (34 Prozent; $p = 0,0182$) im Vergleich zu IFN nachgewiesen.

In der SUNBEAM-Studie wurde eine Reduktion des Verlusts an Hirnvolumen, ein mit Progredienz der MS-Erkrankung assoziierter Parameter, für die Ozanimod-Dosisgruppen im Vergleich zur IFN-Gruppe beobachtet. Der Gesamtverlust an Hirnvolumen wurde mit der 1-mg-Dosierung von Ozanimod um 33 Prozent reduziert (mediane prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Wert nach

einem Jahr: -0,39; nominal signifikant $p < 0,0001$); in der 0,5-mg-Gruppe um 12 Prozent (-0,50; $p = 0,06$) gegenüber IFN (-0,57) nach einem Jahr.

In einer vorab geplanten gepoolten Analyse der Studien SUNBEAM und RADIANCE™ Teil B erreichte Ozanimod in der Zeit bis zur über drei Monate bestätigten Behinderungsprogression keine statistische Signifikanz im Vergleich zu IFN. In allen Behandlungsarmen zeigte sich eine sehr geringe Rate an Behinderungsprogression. In der SUNBEAM-Studie betrug die Anzahl der Patienten mit über drei Monate bestätigter Behinderungsprogression zum Ende der Studie 13 (2,9 Prozent) in der Ozanimod-1-mg-Gruppe und 17 (3,8 Prozent) in der Ozanimod-0,5-mg-Gruppe im Vergleich zu 19 (4,2 Prozent) in der IFN-Gruppe. Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen (NW) traten bei 59,8 Prozent der Patienten unter Ozanimod 1 mg, 57,2 Prozent der Patienten unter Ozanimod 0,5 mg und 75,5 Prozent der Patienten unter IFN auf. Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Ozanimod behandelten Patienten waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Nebenwirkungen im Sinne einer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase waren selten, vorübergehend und bildeten sich gewöhnlich ohne Absetzen des Prüfpräparats zurück. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war in allen Behandlungsarmen ähnlich (Ozanimod 1 mg: 2,9 Prozent; Ozanimod 0,5 mg: 3,5 Prozent; IFN: 2,5 Prozent). Der Anteil der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abbrachen, betrug 2,9 Prozent für Ozanimod 1 mg, 1,5 Prozent für Ozanimod 0,5 mg und 3,6 Prozent für IFN.

Es wurde kein AV-Block zweiten oder höheren Grades berichtet. Die Raten an Infektionen waren in den Behandlungsarmen ähnlich. Die Raten schwerer Infektionen waren niedrig und in den Behandlungsarmen vergleichbar, wobei bei mit Ozanimod behandelten Patienten keine schweren opportunistischen Infektionen auftraten. Das Gesamt-Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war konsistent mit zuvor bereits veröffentlichten Ergebnissen der Phase-II-Studie RADIANCE Teil A bei schubförmiger multipler Sklerose.

rbc

Quelle: Celgene

ECTRIMS-ACTRIMS 2017

Analysen von Real-World-Daten zur Wirksamkeit von Dimethylfumarat

Auf der 7. gemeinsamen Konferenz des *European Committee for Treatment and Research in MS* (ECTRIMS) und des *Americas Committee for Treatment and Research in MS* (ACTRIMS) Ende Okto-

ber 2017 wurden mehrere retrospektive Analysen mit Real-World-Daten zu Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®) bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) präsentiert. Die Daten aus der EFFECT-Studie weisen – wie auch aktuelle Daten aus dem NeuroTransData-Register (NTD) – auf signifikante Vorteile unter anderem gegenüber Glatirameracetat (GA) hin. Weitere retrospektive Wirksamkeitsanalysen zeigten zudem keinen Hinweis auf einen Unterschied in den klinischen Ergebnissen von DMF vs. Fingolimod (FTY).

Die Auswertung der EFFECT-Studie zum Einsatz von DMF vs. GA mit über 1.700 Patienten (DMF: $n = 711$, GA: $n = 1.008$) aus 13 Ländern zeigte nach 12 Monaten, dass signifikant mehr Patienten mit DMF schubfrei blieben und eine geringere jährliche Schubrate (ARR) aufwiesen als unter GA. Von den Patienten entwickelten unter DMF 12 Prozent Schübe vs. 21 Prozent unter GA (Hazard Ratio (HR): 0,71, 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,54-0,95). Dies entspricht einem um 29 Prozent verminderten Risiko für einen Schub unter DMF ($p = 0,195$). Die adjustierte ARR lag bei 0,14 für DMF und 0,21 für GA (Rate Ratio (RR): 0,69, 95%-KI: 0,52-0,91; $p = 0,0090$). Der Anteil der Patienten, die eine Therapie abgebrochen hatten, war vergleichbar und erfolgte jeweils vor allem aufgrund von Verträglichkeitsaspekten (DMF: 14 Prozent, GA: 20 Prozent).

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie mit einmaliger Erhebung der Patientendaten wurden RRMS-Patienten eingeschlossen (Diagnose gemäß McDonald-Kriterien), die entweder neudiagnostiziert bzw. therapienaiv waren oder frühzeitig die krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) wechselten. Hierzu gehörte eine vorhergehende Behandlung mit Interferon (IFN) oder GA bzw. bei GA-Patienten die vorhergehende IFN-Therapie. Die Behandlungsgruppen wurden mit der statistischen Methode des *Propensity Score Matchings* (PSM) adjustiert. Die Analyse erreicht nicht den Evidenzgrad von randomisierten, verblindeten Studien, die Ergebnisse decken sich aber mit Erkenntnissen aus anderen Analysen.

Die Analyse der retrospektiv erhobenen Behandlungsdaten des NeuroTransData Registers (NTD) weist darauf hin, wie sich DMF hinsichtlich Schubfreiheit und jährlicher Schubrate gegenüber IFN ($n = 439$), GA ($n = 535$) oder Teriflunomid (TERI, $n = 388$) verhält. Die Analyse der Real-World-Daten aus Deutschland umfasst etwa 25.000 Registerpatienten, bei denen regelmäßige Verlaufskontrollen alle 3 Monate durchgeführt wurden. Für die Auswertung nach 12 und 24 Monaten wurden Patienten berücksichtigt, die therapienaiv oder mit einer DMT vorbehandelt waren (GA oder TERI bei IFN, IFN oder TERI bei GA, IFN oder GA bei TERI).

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Schub. Dieser fiel bei allen Vergleichsgruppen sowohl bei der paarweisen als auch bei der nicht paarweisen Auswertung zugunsten der Therapie mit DMF aus. Die Ergebnisse deuteten zudem auf keinen signifikanten Unterschied zu Therapieabbrüchen zwischen DMF und IFN, GA oder TERI hin (hier jeweils die Ergebnisse nach 12 Monaten: DMF 81,3% vs. IFN 79,1%; DMF 81,4% vs. GA 77,3%; DMF 82,1% vs. TERI 83,6%).

In einer separaten adjustierten Vergleichsanalyse wurden DMF und FTY hinsichtlich der Patienten mit Schüben bzw. der ARR verglichen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Analyse erreicht nicht den Evidenzgrad von randomisierten, verblindeten Studien, die Ergebnisse decken sich aber mit weiteren Ergebnissen aus der EFFECT-Studie zum Einsatz von DMF vs. FTY, die ebenfalls auf demECTRIMS-ACTRIMS vorgestellt wurden.

rbc

Quelle: Biogen

1. Neuropädiatrie-Forum

Interaktive Ärztefortbildung zum Thema pädiatrische Epilepsie

Mitte September fand in der Nähe von München das 1. Neuropädiatrie-Forum statt. Dabei trafen sich rund 40 Neuropädiater aus ganz Deutschland, um sich zu praxisrelevanten Themen aus der Neuropädiatrie fortzubilden. Die wissenschaftliche Leitung hatten Professor Dr. Gerhard K urlemann, Leiter Neuropädiatrie an der Universitäts-Kinderklinik Münster, und Professor Dr. Bernd Wilken, Direktor der Klinik für Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums am Klinikum Kassel.

„Brauchen wir überhaupt Notfallmedikamente zur Unterbrechung von Krampfanfällen bei Kindern?“ Das war eine der Fragen, die im Rahmen des Forums diskutiert wurden. Die Antwort darauf war eindeutig: Ja. Spätestens nach drei Minuten sollte ein pädiatrischer Krampfanfall unterbrochen werden. Denn ein Krampfanfall, der nach fünf Minuten nicht unterbrochen ist, dauert mit 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit länger als 30 Minuten, entwickelt sich also zu einem Status epilepticus, betonte Prof. Wilken. Dieser Status wiederum birgt das Risiko für neurologische und kognitive Langzeitfolgen.

Nach Ergebnissen der europaweiten PERFECT-Studie (*Practices in Emergency and Rescue medication For Epilepsy managed with Community administered Therapy*) mit 286 Patienten, die Profes-

sor Wilken den Experten präsentierte, weisen durchschnittlich 76,9 Prozent der Kinder mit Epilepsie, die unter verlängerten Krampfanfällen leiden, Lernschwierigkeiten auf. Prof. Wilken forderte daher eine umfassende Aufklärung und den Abbau von Ängsten bei Erziehern und Pädagogen in Kindergarten und Schule, damit Notfallmedikamente früh und sicher eingesetzt werden. Nur so könne der hohe Anteil der Kinder mit Lernschwierigkeiten vermindert werden. Zwar sind auch die meisten unkomplizierten Fieberkrämpfe selbstlimitierend und enden nach zwei bis drei Minuten von allein. „Ein Notfallmedikament zur Verfügung zu haben, gibt den Eltern betroffener Kinder aber Sicherheit“, so Dr. Jonas Kreth, Leiter Sozialpädiatrisches Zentrum und Neuropädiatrie am Klinikum Leverkusen.

In Deutschland stehen zwei Medikamente zur Unterbrechung prolongierter epileptischer Krampfanfälle bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung: Bukkales Midazolam (Buccolam®) und rektales Diazepam. In einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie, die 2005 in Lancet publiziert wurde, konnten mit bukkalem Midazolam 65 Prozent der Anfälle innerhalb von zehn Minuten unterbrochen werden, während mit rektalem Diazepam nur 41 Prozent der Krampfanfälle in dieser Zeit gestoppt werden konnten. Aufgrund dieses Vorteils und wegen der angenehmeren Applikationsform gaben bei einer Telefonbefragung 83 Prozent der Familien an, dass sie die bukkale Applikation von Midazolam der rektalen Anwendung von Diazepam vorziehen.

Buccolam® ist zur Behandlung länger anhaltender Krampfanfälle bei Säuglingen ab drei Monaten, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (bis unter 18 Jahren) zugelassen und wird in vier verschiedenen altersspezifischen Einzeldosen in farb-kodierten nadellosen, gebrauchsfertigen Plastikspritzen angeboten. Das Notfallmedikament wird in die seitliche Wangentasche appliziert, dort schnell resorbiert und unterbricht in der Folge schnell und zuverlässig den Krampfanfall.

red.

Quelle: Shire

ECTRIMS/ACTRIMS 2017

Novartis präsentiert wegweisende Daten von Fingolimod (Gilenya®)

Novartis gab die Ergebnisse der positiven Phase-III-Studie PARADIGMS bekannt. Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a bei Kindern und Jugendlichen im Alter

von 10 bis 17 Jahren, die an Multipler Sklerose (MS) erkrankt sind. Die Behandlung dieser Patientenpopulation mit oralem Fingolimod führte über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren zu einer 82 % niedrigeren Schubrate im Vergleich zu intramuskulär verabreichtem Interferon beta-1a ($p < 0,001$). PARADIGMS ist die bislang erste kontrollierte, randomisierte Studie, die speziell für pädiatrische MS konzipiert und durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Studie wurden – wie auch weitere Daten der EXPAND-Studie von BAF312 (Siponimod) bei sekundär progredienter MS und vielversprechende Ergebnisse zur Biomarker-Forschung – im Oktober 2017 während des 7. *Joint European and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS-ACRIMS) Meetings* in Paris vorgestellt.

Pädiatrische MS-Patienten erlitten häufiger Schübe und trügen damit bereits in jungen Jahren ein höheres Risiko für langfristige Behinderung als Patienten, die im Erwachsenenalter diagnostiziert würden, sagte Dr. Tanuja Chitnis, Leiterin der PARADIGMS-Studie, Direktorin des *Partners Pediatric Multiple Sclerosis Centers* am *Massachusetts General Hospital* (Boston, USA) und Wissenschaftlerin am *Ann-Romney-Center* des *Brigham and Women's Faulkner Hospital* (Boston, USA). Derzeit seien Therapien jedoch auf Medikamente beschränkt, die in dieser Altersgruppe nicht in kontrollierten klinischen Studien geprüft wurden. Die PARADIGMS-Studie wurde speziell für diese Patientenpopulation entwickelt. Die Ergebnisse seien ein wichtiger Schritt in Richtung einer möglichen neuen Behandlung, die das Leben dieser jungen Patienten verbessern könnte.

Eine signifikante Reduktion der Anzahl neuer/neu vergrößerter T2-Läsionen und Gadolinium-anreichernder T1-Läsionen im Gehirn bei Patienten unter Fingolimod im Vergleich zu Patienten unter Interferon beta-1a-Behandlung, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Die Anzahl und das Volumen der Läsionen sind mit einer erhöhten Schubrate und einer Progression der Behinderung assoziiert.

Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, hatten im Vergleich zur Interferon beta-1a-Vergleichsgruppe einen signifikant geringeren Hirnvolumenverlust (gemessen mittels MRT). Hirnvolumenverlust bei Erwachsenen ist mit einem Verlust von körperlichen und kognitiven Funktionen verbunden. Das Sicherheitsprofil von Fingolimod stimmte mit dem vorangegangener klinischer Studien überein, wobei mehr unerwünschte Ereignisse in der Interferon-Gruppe berichtet wurden. In einer weiteren Analyse verzögerte Fingolimod die Behinderungsprogression (definiert als

Confirmed Disability Progression, CDP) signifikant im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Novartis präsentierte anlässlich des 7. Gemeinsamen ECTRIMS/ACTRIMS-Meetings außerdem folgende Ergebnisse: Neue Daten aus der Phase-III-Studie EXPAND zu BAF312, die die Wirksamkeit auf Läsionen im MRT sowie auf die Hirnatrophie bei SPMS zeigen. Für die Behandlung von SPMS-Patienten besteht ein hoher ungedeckter Bedarf, da nur sehr wenige Therapien zur Verfügung stehen, die nachweislich wirksam sind und zugleich ein akzeptables Sicherheitsprofil bieten. In der EXPAND-Studie reduzierte BAF312 bei SPMS-Patienten signifikant die nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo. BAF312 zeigte dabei ein Sicherheitsprofil, das mit dem von anderen S1P-Rezeptormodulatoren vergleichbar ist. Die EXPAND-Ergebnisse wurden für eine Peer-Review-Veröffentlichung eingereicht.

Eine neue Analyse der Phase-III-Studie FREEDOMS mit Fingolimod bei schubförmig remittierender MS zeigte, dass Neurofilamente – ein Biomarker für neuronale Schäden, die aus einer Blutprobe bestimmt werden – in Zukunft potenziell als Endpunkt in klinischen Studien der Phase II dienen könnten. Die Analyse zeigte eine starke Korrelation zwischen den Neurofilament-Spiegeln und den vier Schlüsselparametern für MS-Krankheitsaktivität – MRT-Läsionen, Schübe, Hirnvolumenverlust und Behinderungsprogression. Bei Patienten in der Gilenya-Gruppe waren die Neurofilament-Spiegel im Blut bei Monat 6 signifikant niedriger als bei Patienten unter Placebo. Dies zeigt den frühen Effekt von Gilenya auf die Krankheitsprogression.

„Die Wirksamkeit von Fingolimod hinsichtlich der langfristigen Behandlungserfolge bei Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS wurde bereits überzeugend belegt.

Wir freuen uns, dass PARADIGMS nun auch für Kinder und Jugendliche mit MS bedeutende Vorteile gezeigt hat“, sagte Prof. Lothar Färber, Medizinischer Direktor Novartis Pharma GmbH. „Diese wegweisende Studie zeigt, dass wir uns weiterhin dafür einsetzen, neue Behandlungsmöglichkeiten für MS-Patienten zu bieten, die diese am dringendsten brauchen. Wir arbeiten bereits eng mit den Gesundheitsbehörden zusammen und sind zuversichtlich, schon bald einen entsprechenden Zulassungsantrag einreichen zu können.“ Aktuell ist Fingolimod nicht für die Behandlung der pädiatrischen MS zugelassen.

rbc

Quelle: Novartis

Haloperidol: Indikationen und Dosierung geändert

Die Fachinformationen, Packungsbeilagen und Beschriftungen für Haloperidolhaltige Präparate sind aufgrund eines EU-Harmonisierungsverfahrens vereinheitlicht worden. Darauf weist Haldol®-Hersteller Janssen-Cilag in einem Rote-Hand-Brief hin. Betroffen sind auch generische Präparate, die sich auf die Haldol-Originalzulassung beziehen.

In Deutschland sind aufgrund einer unzureichenden Datenlage oder wegen einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung zwei Indikationen weggefallen und eine eingeschränkt worden. So dürfen Haldol 1 mg-Tabletten und Haldol-Tropfen zum Einnehmen nicht mehr bei Erbrechen eingesetzt werden. Haldol-Injektionslösung ist nicht mehr indiziert bei akuten und chronischen schizophrenen Symptomen. Tic-Erkrankungen dürfen nun nicht mehr bei Kindern ab drei, sondern erst ab zehn Jahren mit Haldol-Tabletten oder -Tropfen behandelt werden.

Die maximale tägliche Dosis von Haldol-Präparaten wurde auf 10 bis 20 mg für Erwachsene, abhängig von der Indikation, reduziert; bei Kindern auf 3 bis 5 mg. Bei älteren Patienten beträgt die Höchstdagesdosis 5 mg. Im Rote-Hand-Brief wird darauf hingewiesen, dass zur Vermeidung von Nebenwirkungen die niedrigst mögliche Dosis gegeben werden muss.

Änderungen gibt es auch für Haldol Decanoat Depot: Bevor Patienten das Depotpräparat erhalten dürfen, müssen sie stabil auf orales Haloperidol eingestellt sein. Die Dosis von Haldol Decanoat Depot entspricht bei der Umstellung dem 10- bis 15-Fachen der letzten oralen Tagesdosis. Anfangs kann eine ergänzende Einnahme oralen Halo-

peridols notwendig sein. Dabei darf die Gesamtdosis umgerechnet 20 mg pro Tag orales Haloperidol nicht überschreiten. Das Präparat wird alle vier Wochen tief intramuskulär injiziert. Die Dosis darf in 50 mg-Schritten alle vier Wochen angepasst werden, bis die Therapie optimal anspricht. Die Höchstdosis beträgt 300 mg.

Bei älteren Patienten liegt die empfohlene Initialdosis des Depotpräparats bei 12,5 bis 25 mg alle vier Wochen, auch wenn die umgerechnete Dosis höher liegt. Die Höchstdosis nach Auftreten liegt für diese Altersgruppe bei maximal 75 mg. Höhere Dosen dürfen nur in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten vorher höhere orale Dosisäquivalente vertragen haben. Ist für die Umstellung von oral zu Depotinjektion eine ergänzende Einnahme von oralem Haloperidol notwendig, darf die Gesamtdosis von umgerechnet 5 mg pro Tag orales Haloperidol oder die zuletzt verabreichte orale Dosis bei längerer Behandlung nicht überschreiten.

Darüber hinaus wurden die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen ebenfalls angepasst. Hinzugefügt bei den Kontraindikationen wurden eine bekannte Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade-de-Pointes. Außerdem darf Haloperidol nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten verabreicht werden, die das QT-Intervall verlängern. Vorsicht ist mit allen Arzneimitteln geboten, die das Risiko für Herz-Rhythmus-Störungen erhöhen. Ebenfalls neu bei den Interaktionen ist auch der Hinweis auf eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die den Haloperidol-Plasmaspiegel erhöhen. Zudem wurden die Hinweise zu Nebenwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit aktualisiert.

bvrh

Quelle: Janssen-Cilag