

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 17-2011

28. 9. bis 1. 10. 2011 in Wiesbaden

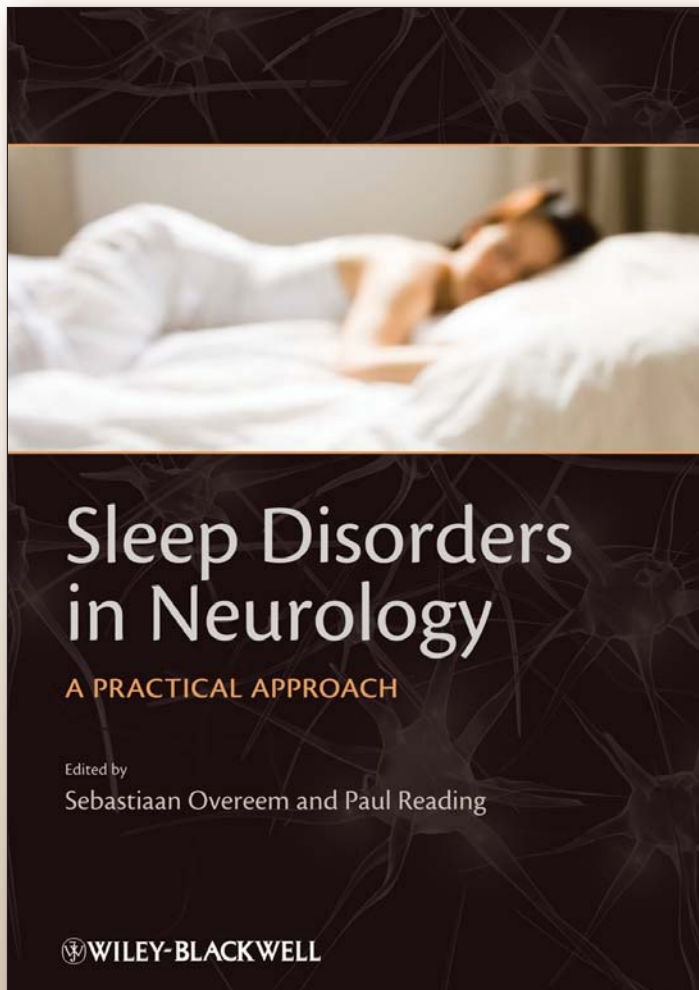
84. Kongress der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie

Zukunft braucht Neurologen

Neue Antikoagulantien

Schmerz

Praktischer Leitfaden für Behandlungspläne



Sleep Disorders in Neurology A Practical Approach

edited by
SEBASTIAAN OVEREEM
and PAUL READING

Formulate treatment plans with confidence when you consult *Sleep Disorders in Neurology*, a helpful overview of both common and rare neurological disorders that are frequently accompanied by significant sleep disturbances. This concise guide explains when to consult a sleep specialist in managing a particular sleep disorder and draws on the expertise of neurologists who specialize in the disorders under discussion. This practical guide is fully illustrated and easily digested, providing a counterpoint to large encyclopedic reference volumes. The authors take you from history taking and diagnostic testing, to pharmacological and non-pharmacological treatment options, and are joined by disease subspecialists in the chapters on disease specific sleep disturbances and the effects of common neurological medications on sleep.

This book is essential for sleep medicine specialists, as well as for clinicians and health care professionals not specifically trained in sleep medicine, but who nevertheless need to manage neurologically damaged patients with increasingly recognized sleep-wake disturbances.

2010. 344 pages. Softcover.

ISBN: 978-1-4051-8843-2

€ 65.90

Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Elke Klug

Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

Media Beratung:

Miryam Preußner

Tel.: 06201 / 606-127

miryam.preusser@wiley.com

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 17, 12. Jahrgang, November 2011

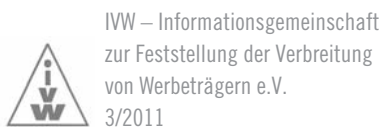
ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 140,- zzgl. MwSt.



www.medreviews.de

INHALT

Neurologie 2011 – Burning Questions

Akut-Versorgung, Nachwuchs-Förderung, Präventions-Vision

Interview mit dem Kongresspräsidenten Prof. Dr. Albert C. Ludolph..... 2

Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG)

Wer hat den Zusatznutzen?..... 3

Marcumar-assoziierte Blutungen:

Welche Alternativen gibt es in der Sekundär-Prophylaxe?

Johannes Trabert, Thorsten Steiner 10

Update Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Therapeutische Optionen bei der PML

Gabriele Arendt 14

Gute Studienlage – viele Präparate evidenzbasiert wirksam

Moderne medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen

Claudia Sommer..... 16

Klinisch relevante Neurosonologie

Hirnparenchymsonografie bei neurodegenerativen Erkrankungen

Johann M. Hagenah 17

Aktuelle Neurologie

Symptomatische Behandlung bei Hirntumoren

Uwe Schlegel..... 19

Schlafstörungen

Diagnostik und Therapie von Hypersomnien

Peter Young 21

NEUROLOGIE AKTUELL

WAKE-UP: eine internationale Studie zum Einsatz moderner bildgebender Verfahren in der Akuttherapie des Schlaganfalls

Wenn einen im Schlaf der Schlag trifft – WAKE-UP 22

Die EU unterstützt eine Phase-3-Studie zur therapeutischen Hypothermie nach akutem Schlaganfall

Therapeutische milde Hypothermie als neue Therapieoption nach akutem Schlaganfall?..... 22

Die DGN und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose stellen neue Multiple-Sklerose-Leitlinien und Qualitätshandbücher für den Praxisalltag vor

Praxisalltag erleichtern und medizinische Standards sicherstellen 23

Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie 24

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Leganto® – transdermale Applikation des Dopaminagonisten Rotigotin

Neue Therapieoption von Bayer für den Morbus Parkinson und das Restless-Legs-Syndrom 9

EU-Zulassung für Vyndaquel® 24

Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie TEMSO im New England Journal of Medicine veröffentlicht

Teriflunomid – ein oraler Wirkstoff gegen multiple Sklerose 25

Präsentation der jüngsten Studienergebnisse auf dem Kongress der EFNS

Kombinationstherapie verspricht umfassenden Effekt bei Patienten mit Alzheimer Krankheit (AD)..... 25

Neurologie 2011 – Burning Questions

Akut-Versorgung, Nachwuchs-Förderung, Präventions-Vision

Unter dem Motto „Zukunft braucht Neurologen“ fand Ende September mit der 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie der größte deutschsprachige Neurologie-Kongress in Wiesbaden statt. Rund 4500 Ärzte, Wissenschaftler und Studenten nahmen daran teil und werden bis zur nächsten Tagung dazu beitragen, frisches Fachwissen flächendeckend in Kliniken und Praxen zu verbreiten und Forschungsergebnisse zügig in sinnvolle Therapien für die Patienten zu verwandeln. Wie man den Herausforderungen des demografischen Wandels begegnen kann und wie wissenschaftlicher Fortschritt auch gesundheitsökonomisch sinnvoll in die Praxis transferiert werden müsste, reflektiert der Kongresspräsident Prof. Dr. Albert C. Ludolph im retrospektiven Interview mit MedReview:

» Herr Prof. Ludolph, hinter Ihnen liegt der größte deutschsprachige Kongress für Neurologie, dessen Kongresspräsident Sie waren, und der in mehr als zweijähriger intensiver engagierter Arbeit mit vielen Beteiligten vorbereitet wurde.

Was halten Sie in Ihrem persönlichen Resümee dieses Kongresses 2011 für besonders gelungen?



Prof. Dr. Albert C. Ludolph

Der Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beschäftigt sich einerseits mit Fortbildungsthemen, andererseits mit den wissenschaftlichen Fortschritten unseres Fachs. Abgesehen von der wiederum überragenden Teilnehmerzahl hat mir besonders gefallen, dass das Interesse an Fortbildung und Wissenschaft sehr ausgewogen schien. Die wissenschaftlichen Sitzungen waren voll besetzt, obwohl nicht alles bereits in der täglichen Praxis für den Assistenzarzt, für den niedergelassenen Neurologen nützlich ist.

» Welches war Ihr wissenschaftliches Highlight?

Ich habe mich ganz besonders darüber gefreut, dass die systembiologische Sichtweise von Prof. Edelman (Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie 1971) so positiv aufgenommen wurde. Ich bin der persönlichen Überzeugung, dass uns die molekulare Medizin zur Therapie in der Neurologie führen wird; allerdings wird in einem 2. oder 3. Schritt dieser Fortschritt wieder auf einer systembiologischen Ebene integriert werden müssen. Darüber hinaus habe ich mich über das leb-

hafte Interesse am Präidentensymposium gefreut. Die Untersuchungen von Prof. Colin Masters, Prof. Brad Hyman, Prof. Peter Heutink und Prof. Michael Sendtner stellen die vorderste Front der Forschung zur neurodegenerativen Erkrankungen dar. Die Redner haben dies in einer Weise dargestellt, dass ihre Ergebnisse auch für den nicht-wissenschaftlich tätigen Neurologen interessant wurden.

» Gibt es Elemente, die Sie folgenden Präsidenten raten würden, anders zu gestalten oder weiter zu entwickeln?

Ich möchte keine Ratschläge erteilen; ich weiß, dass die Integration von Wissenschaft und Fortbildung ein konstantes Ziel der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist. Wenn man diesen Weg, den auch schon Kongresspräsidenten vor mir beschritten haben, weiter entwickelt, ist die Jahrestagung auf dem richtigen Weg.

» Wie wurde das DGNforum in Halle 3 angenommen? Haben Sie eine Teilnehmerresonanz?

Ich glaube, dass das DGNforum ein fester Bestandteil der DGN-Tagung werden wird, das sich weiterentwickeln wird. Es bestand ein lebhaftes Interesse an den aktuellen Fragen, die sowohl wissenschaftliche als auch berufspolitische Themen betrafen.

» Stichwort Nachwuchsförderung. Das Motto des Kongresses lautete nicht ohne Grund „Zukunft braucht Neurologen“. Welche Ideen und Vorschläge gab es zu den Themen Frauen/Vereinbarkeit von Familie und Job und Arbeitskultur?

Ich glaube, dass hier allgemeine Übereinstimmung herrscht. Es ist gut, notwendig und zukunftsweisend, die Frauen besser in die Neurologienwelt zu integrieren. Wir brau-

chen nur relativ simple Aspekte zu berücksichtigen, die allerdings heute nur nominell an jedem Ort vorhanden sind; dazu gehören die Einrichtung von Kindertagesstätten durch die Klinikträger, flexible Arbeitszeitmodelle, aber auch innovative Wege zur Integration von wissenschaftlichen Laufbahnen und klinisches Engagement.

» Wie realistisch sind unter den derzeitigen Rahmenbedingungen die Chancen für eine Verbesserung in diesen Bereichen?

Es ist meine persönliche Meinung und Überzeugung, dass die Hürden überwindbar sind; es muss nur ein Konsens erzielt werden, dass man sie überwinden will.

» Im Mittelpunkt des Präidentensymposiums standen neurodegenerative Erkrankungen. Im Vorfeld des Kongresses sagten Sie „Diese Erkrankungen drohen unser gesellschaftliches Gefüge zu sprengen. Wir werden uns dieser Gefahr stellen müssen.“

Was ist damit genau gemeint? Was wäre die Folge einer solchen „Sprengung“?

Diese Formulierung war so gemeint, dass die Kosten dieser neurodegenerativen Erkrankungen angesichts des demographischen Wandels aus dem Rahmen geraten können. Daher müssen wir einerseits Wege zu ihrer Behandlung finden; andererseits, solange eine durchgreifende Therapie oder Prophylaxe nicht zur Verfügung steht, innovative Wege zur angemessenen und würdigen Versorgung dieser Patienten beschreiten.

» Welche Konsequenzen erwachsen daraus für Ihr Fachgebiet?

Hier ist keine universelle Antwort möglich. Natürlich ist der erste Wunsch die angemessene Allokation von Forschungsmitteln sowohl in die Grundlagenforschung als auch die translationale Forschung. Darüber hinaus muss auch der Versorgungsforschung Aufmerksamkeit gewidmet werden; es besteht die Hoffnung, dass auch durch bessere Versorgungsstrukturen krankheitsgerechtere und auch finanziell akzeptable neue Versorgungswege definiert werden können.

» Ist die Medizin therapeutisch, strukturell und finanziell auf den bereits begonnenen dramatischen demografischen Wandel vorbereitet?

Sicherlich herrscht überall in der Medizin ein Bewusstsein, dass man sich auf den demographischen Wandel einstellt. Die Struktur-reformen sind auf den Weg gebracht, die limitierten finanziellen Ressourcen müssen so aufgeteilt werden, dass dies auch zu Umverteilungen führt. Diese Umverteilung ist in unserem Staat einer demokratischen Konsensbildung unterworfen; dazu müssen Diskussionen geführt werden, die ich persönlich bejahe und die das neurologische Fachgebiet mit einschließen.

Wie könnte Prophylaxe funktionieren?

Prophylaxe neurodegenerativer Erkrankungen ist heute nur theoretisch möglich; allerdings weisen vor allem die Forschungsergebnisse von Prof. Heiko Braak darauf hin, dass es eine lange Periode vor dem Ausbruch der Erkrankung gibt (präklinische Periode), die man nutzen kann, um den Erkrankungsbeginn herauszuschieben. Voraussetzung

für eine Therapie ist die Entwicklung von Markern ("Biomarkern"), die uns das Vorliegen eines präklinischen Krankheitsbildes signalisieren.

Dann wäre die Vision, dass durch Änderungen des Lebensstils, aber auch vielleicht durch pharmakologische Interventionen die Erkrankung so weit hinausgeschoben wird, dass durch eine relative Reduktion die Erkrankungen für unsere soziale Gemeinschaft eine geringere Bürde darstellen.

Stichwort aktuelles Versorgungsstrukturgesetz.

Welches Problem müsste Ihrer Meinung nach am dringendsten gelöst werden, um die Versorgung neurologischer Patienten in Deutschland zu sichern?

Die Neurologie ist ein Wachstumsbereich; dies vor allem deswegen, weil heute mehr sinnvolle Interventionen zum Erhalt der Gesundheit des Nervensystems, speziell des

Gehirns, möglich sind. Daher muss heute schon auf Grund der Notwendigkeiten in der Schlaganfallversorgung eine flächendeckende Akutversorgung gewährleistet sein. Dies schließt einen unbeschränkten Zugang zu bildgebenden Verfahren (insbesondere der Kernspintomographie) mit ein. Es müssen aber auch mehr junge Menschen dazu motiviert werden, den spannenden Beruf eines Neurologen/einer Neurologin zu ergreifen. Daher - und hier schließt sich der Kreis - adressiert dieser Kongress aus meiner Sicht exakt die Brennpunkte der Neurologie. Wenn man noch - die heute am Horizont erscheinende - Prophylaxe neurodegenerativer Erkrankungen hinzunimmt, stellt man sich auf die Notwendigkeiten der nächsten Jahrzehnte ein.

Herr Professor Ludolph, herzlichen Dank für dieses Gespräch. Die Fragen stellte Elke Klug.

Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG)

Wer hat den Zusatznutzen?

Neue Arzneimittel müssen sich in Deutschland seit Januar 2011 über die Zulassung hinaus einer sogenannten „frühen Nutzenbewertung“ stellen. Grundlage dafür ist das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG). Der pharmazeutische Hersteller muss dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits vor Marktzugang ein Dossier auf Grundlage vorhandener Studien vorlegen. Dieses soll einen Zusatznutzen des Medikaments nachweisen, entweder gegenüber Festbetragsarzneimitteln, mit denen es „pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar“ ist, oder im Falle innovativer Arzneimittel gegenüber einer vom G-BA bestimmten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens bildet die Grundlage für Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband, die in jedem Fall zu einem Rabatt ab Monat 13 der Marktzulassung führen. Der regelmäßige Aufruf neuer Medikamente zur frühen Nutzenbewertung, die Auswahl der „zweckmäßigen Vergleichstherapien“ durch den G-BA und die zu erwartenden drastischen Preisabschläge schon ein Jahr nach Zulassung haben zu den unterschiedlichsten Reaktionen geführt.

Das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) gilt von vornherein für alle ab 2011 neu zugelassenen Medikamente. Ein durchaus nachvollziehbares Ziel des Gesetzes ist es, zu ermitteln, ob ein neues Medikament tatsächlich zu einer Verbesserung von Überleben, Symptomatik und/oder Verträglichkeit führt – ob es also sinnvoll ist, ein weiteres hochpreisiges Medikament für die gleiche Indikation ins Regal der Apotheken zu stellen. Strittig sind bei dieser „Nutzenbewertung“ vor allem Zeitpunkt und Modus der Durchführung.

Geltungsbereich des AMNOG: Nicht nur neue Medikamente

Aber nicht nur neue Medikamente können vom AMNOG betroffen sein: Das Gesetz erfasst „erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen,

1. die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird,
2. die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht worden sind und die

- nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet nach § 2 Abs. 2 erhalten,
3. wenn der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung nach § 16 veranlasst,
4. wenn der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 13 veranlasst,
5. auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers nach § 14,
6. für die der Gemeinsame Bundesausschuss über eine Nutzenbewertung mit Befristung beschlossen hat, wenn die Frist abgelaufen ist, sowie
7. für Arzneimittel, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind und die nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet nach § 2 Absatz 2 erhalten, sofern der Gemeinsame Bundesausschuss für das Arzneimittel bereits eine Nutzenbewertung nach § 16 veranlasst hat.“ (1) (Abb. 1)

„Der G-BA kann auch den Bestandsmarkt aufrufen, und häufig wird er dies auch tun“, betont Prof. Dr. med. Jürgen Wasem vom Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement Universität Duisburg-Essen, Gesellschafter der CAREM GmbH. „Als einen Anlass nennt

Ein (vereinfachtes) Ablauf-Diagramm

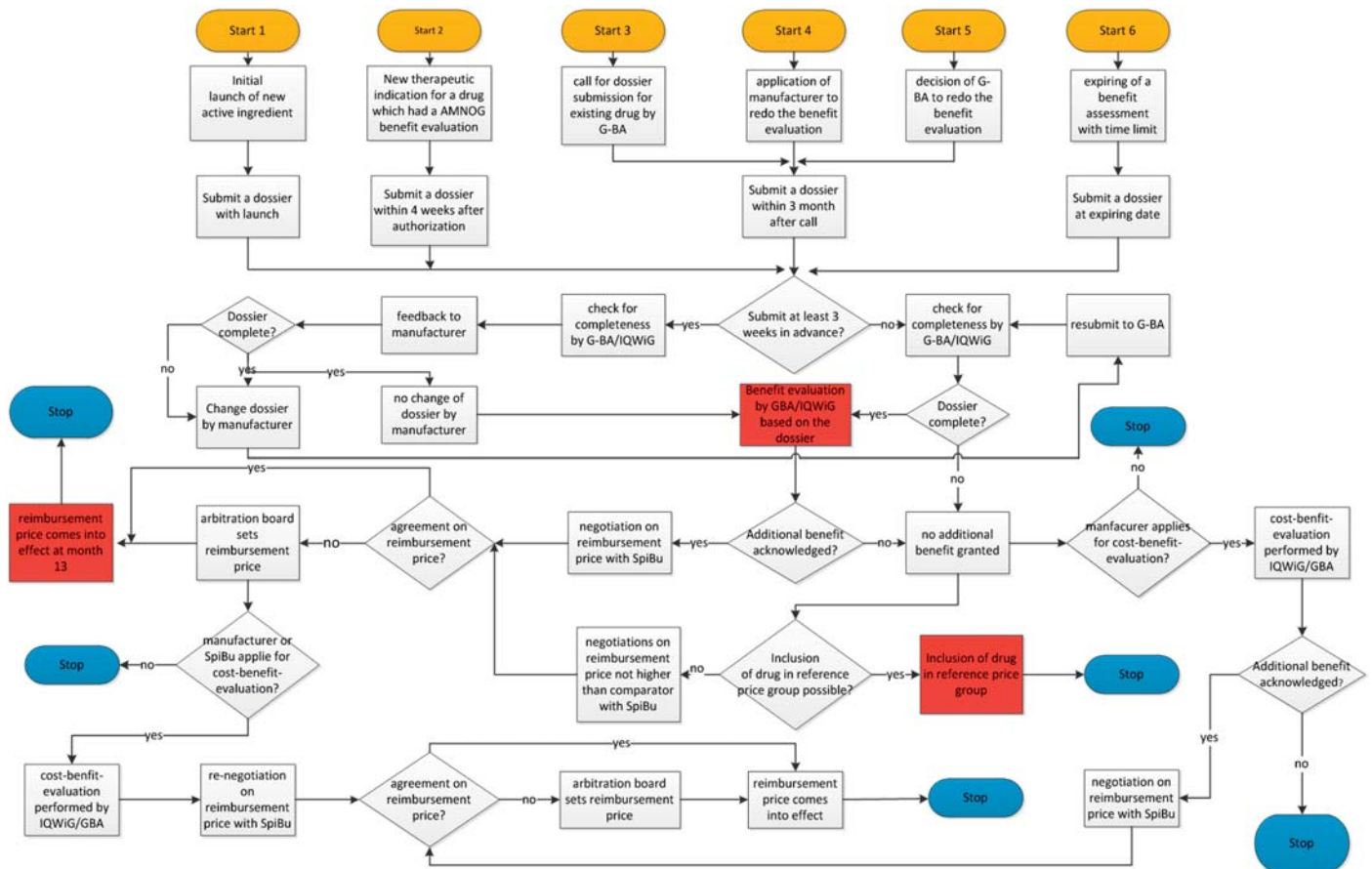


Abb. 1: Ist die Umsetzung des AMNOG doch komplizierter als gedacht? (© Wasem 2011).

das Gesetz Wettbewerbsgründe – wenn etwa 2011 oder 2012 ein neuer Wirkstoff auf den Markt kommt, der faktisch zu einem anderen, bereits 2009 oder 2010 zugelassenen Wirkstoff in Konkurrenz steht.“ Und auch eine gewünschte Kostenbegrenzung im Bestandsmarkt könne ein Hintergrund für den Aufruf bereits zugelassener Arzneimittel zur Nutzenbewertung sein, so Wasem. „Das vom G-BA durch das AMNOG erwartete Einsparpotenzial ist immens“, vermutet er: „Sicherlich nicht von heute auf morgen, aber langfristig geht man von zwei Milliarden Euro aus.“

Denn gerade die Marktpreise für neue, innovative Medikamente seien verständlicherweise hoch: „Von jeweils etwa 5.000 bis 10.000 innovativen Substanzen, die als potenzielle Targets oder Zielstrukturen der medizinischen Forschung identifiziert wurden, kommt nur eine auf den Markt“, so Wasem. Die meisten anderen scheiden schon in der Phase der Targetvalidierung und im anschließenden Screening aus. Oder sie erweisen sich später als ungeeignet zur Leitsubstanz, weil sie wider Erwarten nicht am Kreuzungspunkt mehrerer wichtiger Signalwege angesiedelt sind. „Nur etwa 250

Substanzen schaffen den Sprung in die präklinische Forschung, und von ihnen erweisen sich nicht einmal zwei Prozent als geeignet für die weitere Untersuchung in klinischen Studien – Knackpunkt ist schon im Tierexperiment meist die Verträglichkeit.“ Zu Beginn der Phase-I-Studien seien noch durchschnittlich 4,7 der oben angenommenen 5.000 bis 10.000 Substanzen im Rennen, in Studien der Phase II noch 3,3 und in der Phase III noch 1,5. „Von den Wirkstoffen, die es so weit geschafft haben, scheidet noch einmal jeder dritte kurz vor der Zulassung aus“, gibt Wasem zu bedenken: „Nicht selten zeigt sich erst in großen Patientenkollektiven eine schwerwiegende unerwünschte Wirkung, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu Ungunsten der Zulassung kippt. Oder die Wirksamkeit der neuen Substanz genügt nach Prüfung beim Menschen nicht den in sie gesetzten Erwartungen; der Nutzen gegenüber Placebo oder konventionellen Therapien fällt zu gering aus.“ Der Gesundheitsökonom schätzt: „Letztlich schaffen etwa 30 neue Substanzen jährlich in Deutschland den Sprung auf den Markt.“ Diese müssen sich nun nach der Zulassung noch der Nutzenbewertung stellen.

IQWiG führt Nutzenbewertung im Auftrag des G-BA durch

Der G-BA muss die Nutzenbewertung aber nicht selbst durchführen, sondern kann beispielsweise das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragen und hat dies für die bisher vorliegenden Dossiers auch getan. Dies bestätigt auch das IQWiG in einer Pressemitteilung: „Das Institut hat durch das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) neue Aufgaben erhalten: Seit Januar 2011 bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Grundlage von Hersteller-Dossiers den Nutzen von neu zugelassenen Arzneimitteln. Er beauftragt damit in der Regel das IQWiG.“ (2).

Das IQWiG hatte in Erwartung der neuen Herausforderungen bereits im August 2010 zusätzliche Arbeitsplätze für Statistiker, Mediziner, Biologen und Pharmazeuten mit Erfahrungen in der Beurteilung und Präsentation von Daten aus klinischen Studien oder im Bereich Health Technology ausgeschrieben. (3)

Nutzenbewertung: Sprachverwirrung und Zirkelbezüge statt Transparenz

Wie das IQWiG den Zusatznutzen ermitteln und bewerten soll, wird im Einzelnen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) geregelt, die ergänzend zum AMNOG nur wenige Tage später veröffentlicht wurde. Da heißt es zum Beispiel in § 5 Absatz 2 wenig konkret: „Für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, ist der medizinische Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch nachzuweisen. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Festbetragsgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.“ Und weiter in Absatz 3: „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (4) Günstigstenfalls kann das IQWiG einen

„erheblichen“ Zusatznutzen für ein Medikament gegenüber der Vergleichstherapie feststellen. Die zweitbeste Kategorie wäre ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen, wobei die Wortwahl für die Bezeichnung der beiden bestmöglichen Bewertungen durchaus als kontraintuitiv gelten darf. Weitere Bewertungskategorien sind der „geringe“ und der „nicht quantifizierbare“ Zusatznutzen. Auch das Fehlen jeglichen Zusatznutzens oder gar ein geringerer Nutzen des neuen Medikaments gegenüber dem „alten“ Vergleichsmedikament kommen in Betracht. Die detaillierten Anforderungen an neue Medikamente, um einen erheblichen, beträchtlichen oder wenigstens geringen Zusatznutzen nachzuweisen, sind ebenfalls in der AM-NutzenV erklärt und genauso wenig fassbar. So soll etwa ein erheblicher Zusatznutzen vorliegen, „wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.“ Was aber in diesem Kontext „nachhaltig“, „groß“, „therapielevant“, „erheblich“, „langfristig“, „schwerwiegend“ und „weitgehend“ bedeutet, bleibt offen. (4) (Tab. 1) Ohnehin dürfte es schwierig werden, emotionslos und nachvollziehbar zu definieren, wie viele Monate längeres Überleben, wie

viel weniger Schmerzen oder welche prozentuale Reduktion von Schlaganfällen „erheblich“ oder nur „gering“ ist. Ganz sicher ist dies eine Frage des Standpunkts, und eine Befragung von Patientenverbänden hierzu ist offenbar nicht vorgesehen.

Autokratische Festlegung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“

Die Auswahl der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“, mit der das IQWiG und vor allem die Pharmaproduzenten arbeiten müssen, erfolgt durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Dieser Ausschuss besteht aus Vertretern des GKV-Spitzenverbandes und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). Weder die pharmazeutischen Hersteller noch die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben hier ein Mitspracherecht, und die Fachwelt wird nicht einmal öffentlich informiert. „Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch den G-BA frühestens dann über seine Webseite öffentlich kommuniziert, wenn das IQWiG seine entsprechende Bewertung abgeschlossen und veröffentlicht hat“, betonte Kai Fortelka, Referent für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Stabsbereich Öffentlichkeitsarbeit und Kommunikation des G-BA, gegenüber dieser Zeitschrift. Allenfalls über die beteiligten Unternehmen könnten eventuell Details schon vor Abschluss des Verfahrens durchsickern: „Wie die Unternehmen selbst mit den Informationen aus laufenden Bewertungsverfahren umgehen, ist Sache der betroffenen Unternehmen“, so Fortelka.

Tab. 1: Definition verschiedener Grade des Zusatznutzens nach § 5 Abs. 7 AMNOG. Erheblicher Zusatznutzen bei erheblicher Verlängerung der Überlebensdauer? Geringer Zusatznutzen bei nicht nur geringfügiger Verbesserung? Zirkelbezüge und Sprachverwirrung ohne Zusatznutzen fürs Verständnis.

erheblicher Zusatznutzen:	nachhaltige und	gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte	große	Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §2, Abs. 3, insbesondere eine	Heilung der Erkrankung,	erhebliche	Verlängerung der Überlebensdauer	langfristige Freiheit von	schwerwiegenden	Symptomen oder die	weitgehende	Vermeidung	schwerwiegender	Nebenwirkungen
beträchtlicher Zusatznutzen:	–		deutliche		für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung	moderate		Abschwächung von	schwerwiegenden		relevante bedeutende		schwerwiegender anderer	
geringer Zusatznutzen:	–		moderate und nicht nur geringfügige	eine	–	–	–	Verringerung von	nicht schwerwiegenden		relevante		von	

Zu der Frage, zu welchem Zeitpunkt die pharmazeutischen Hersteller über die Wahl des G-BA zur Vergleichstherapie informiert werden, wollte Fortelka nicht Stellung beziehen. Er gab aber mit der Aussage „Unternehmen sind nicht gesetzlich verpflichtet, die Beratungsleistungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung in Anspruch zu nehmen“ den Schwarzen Peter im Großen und Ganzen an die Pharmafirmen weiter.

Erheblicher Mehraufwand für die forschenden Arzneimittelhersteller

Der Zeitpunkt der Bekanntgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an das Pharmaunternehmen spielt eine wichtige Rolle für die rechtzeitige Beschaffung zusätzlicher Daten, denn: „Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen“, so die AM-NutzenV. (1)

„Das wird wohl öfter der Fall sein“, gibt Wasem zu bedenken, „denn bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich keineswegs immer um den Komparator eines neuen Medikaments aus dessen Zulassungsstudien.“ In den klinischen Studien spielen häufig ethische Überlegungen eine Rolle, so Wasem, was den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber anderen Medikamenten erschwere: „Das Design der Zulassungsstudien ist nicht selten ‚neues Medikament plus Standardtherapie vs. Placebo plus Standardtherapie‘.“

Dem G-BA gehe es aber um den Direktvergleich des neuen Wirkstoffs mit einem bereits zugelassenen Medikament. „Denn es wäre ja immerhin möglich, dass das ‚alte‘ Medikament genauso gut seinen Zweck erfüllt und dabei preiswerter – eventuell sogar schon generisch verfügbar – ist“, so Wasem. Dies mag jedenfalls die Überlegung der Kassenvertreter im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA sein. Die AM-NutzenV sagt dazu: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“ (5)

Deshalb werden die Unternehmen wohl künftig häufiger in aller Eile zusätzliche Studienarme generieren oder statistische Hochrechnungen und indirekte Vergleiche anstellen (lassen) müssen. Wasem schätzte den Mehraufwand der Unternehmen je Medikament auf „mindestens einen niedrigen sechsstelligen Betrag, dazu noch die Erbringung beachtlicher Eigenressourcen“.

Ambitionierter Zeitplan

Auch nach der Zulassung und der Einreichung des Dossiers durch den Pharmaunternehmer bleibt der Zeitplan eng: Der G-BA bewertet – in der Regel mit Hilfe des IQWiG – innerhalb von drei Monaten nach Marktzulassung des neuen Arzneimittels den eventuellen Zusatznutzen. Diese Bewertung wird im Internet veröffentlicht. Nach weiteren drei Monaten trifft der G-BA einen Beschluss, vor allem zum Ausmaß des Zusatznutzens, auf Basis der Nutzenbewertung und eingegangener Stellungnahmen. Damit entscheidet der G-BA auch über das weitere Verfahren zur Preisfindung: Bei Arzneimitteln mit erwiesenem (erheblichem, beträchtlichem oder geringem) Zusatznutzen handeln GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer innerhalb

„Das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durch das AMNOG erwartete Einsparpotenzial ist immens. Sicherlich nicht von heute auf morgen, aber langfristig geht man von zwei Milliarden Euro aus.“



Prof. Dr. med. Jürgen Wasem

weiterer sechs Monate einen Erstattungsbetrag für die GKV als Rabatt auf den ursprünglichen Abgabepreis des Herstellers aus. Die Abgabepreise für innovative Arzneimittel werden also nicht mehr, wie bisher, über die Zeit des meist zehnjährigen Patentschutzes weitgehend stabil bleiben, sondern schon im zweiten Jahr drastisch fallen. – Kommt es zu keiner Einigung bis Monat 12, setzt eine Schiedskommission in weiteren drei Monaten den Erstattungsbetrag fest, der dann aber trotzdem rückwirkend ab Monat 13 gilt.

Arzneimittel ohne Zusatznutzen werden nach Markteinführung innerhalb von sechs Monaten in das Festbetragssystem überführt. Falls dies nicht möglich ist, wird ein Erstattungsbetrag vereinbart, bei dem die Jahrestherapiekosten nicht höher sind als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (6). Dieser Zeitplan gilt – je nach Zulassungsdatum – analog für alle 22 derzeit laufenden

Bewertungsverfahren (Liste siehe unter 7) sowie für alle künftigen.

„Das AMNOG konfrontiert uns mit einem sehr ambitionierten Zeitplan und bedeutet für alle Beteiligten eine große Herausforderung“, räumte selbst der unparteiische Vorsitzende des G-BA, Dr. Rainer Hess, im Januar 2011 ein. Die Antwort des G-BA war der Beschluss einer neuen Verfahrensordnung (VerfO) mit einem eigenen Kapitel zum AMNOG. Damit habe der G-BA „zeitgerecht ein sehr konzentriertes, aber dennoch transparentes Bewertungsverfahren festgelegt, das die Rechtslage übersichtlich macht und hinreichende Normenklarheit für die Adressaten schafft“, so Hess. (8) (Abb. 1)

Diese Einstellung konnten sich aber längst nicht alle Beteiligten zu Eigen machen. Die umfassende frühe Nutzenbewertung an sich, die wenig demokratische Festlegung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und die knappen Zeitvorgaben für die Erstellung der Dossiers haben für Irritationen gesorgt.

Frühe Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen unmöglich?

So stellt Prof. Dr. med. Joachim Mössner, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2011/2012, Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie am Universitätsklinikum Leipzig AöR, Abteilung für Innere Medizin und Dermatologie, Leipzig, die frühe Nutzenbewertung insgesamt in Frage, soweit sie die Therapie chronischer Erkrankungen betrifft: „Eine frühe Nutzenbewertung ist nur bei akuten Erkrankungen wie Sodbrennen, Bauchweh, Infektionen oder akuter Atemnot aussagekräftig“, so Mössner bei einer Pressekonferenz auf der DGIM-Herbsttagung in Wiesbaden. Die Wirkung eines Antibiotikums beispielsweise sei sofort beobachtbar. An die Grenzen gelange die frühe Bewertung jedoch bei chronischen Erkrankungen, bei denen Symptome schleichend sind oder die dauertherapiert werden. „Welche Langzeitriskien oder welche Vorteile ein Medikament zur Blutzuckersenkung oder ein Bluthochdrucksenker hat, kann die frühe Nutzenbewertung nicht erfassen“, so Mössner. Die DGIM weist darauf hin, dass der Zugang zu innovativen Medikamenten durch das AMNOG erschwert wird. Mössner gab außerdem zu bedenken: „Besonders bei den internistischen Erkrankungen ist die Nutzenbewertung sehr komplex; dies liegt an den häufig vorliegenden Mehrfacherkrankungen und den dadurch bestehenden Interaktionen unterschiedlicher Medikamente.“ Als „Paradebeispiel“ führte er bei der Herbsttagung der DGIM „das erniedrigte Risiko für gastrointestinale Ulzerationen mit Reduk-

tion lebensbedrohlicher Blutungen unter einer entzündungs- und schmerzhemmenden Therapie mit Coxiben im Vergleich zu nicht selektiven NSAR bei gleichzeitig aber erkaufte erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen“ an. Als weiteres Beispiel für eine äußerst komplexe „Nutzenbewertung“ nannte er „Clopidogrel und ASS zur medikamentösen Verhinderung des Verschlusses eines Koronarstensts, die Reduktion des gastrointestinalen Blutungsrisikos dieser Medikamente durch Protonenpumpenblocker und dann wiederum die mögliche Reduktion der Clopidogrelwirkung durch Interaktion im Arzneimittelmetabolismus in der Leber.“ Bei so komplexen Fragestellungen könne „nur die gesamte Innere Medizin unter Interaktion ihrer Schwerpunktvertreter eine wirkliche Nutzen-Risiko-Bewertung abgeben“, folgerte Mössner. (9)

Arzneimittelhersteller fordern faire Festlegung der Vergleichstherapie

Birgit Fischer, Hauptgeschäftsführerin des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (VfA), zeigt sich kompromissbereiter: „Frühe Nutzenbewertung und Preisverhandlungen können gute Steuerungsinstrumente zum Ausgleich von Versorgungsqualität und Höhe des Preises sein!“, betont sie. „Doch gibt es auch handfeste inhaltliche Probleme, etwa die Frage, wie man eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Dafür ausgewählte Kriterien dürfen nicht dazu führen, dass Innovationen blockiert werden. Fairness im Umgang mit dem neuen Instrument wie mit den Partnern des Prozesses ist hier das oberste Gebot um eine Balance von Kosten und Nutzen herzustellen.“ (10)

Wasem erläuterte die Schwierigkeiten bei der sinnvollen Bestimmung einer wirklich zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Presseveranstaltung am Beispiel der Onkologie: „Hier sind die Therapieregime oft sehr komplex und individuell, und Off-Label-Therapieversuche zum Wohle des Patienten sind gängige Praxis. Es kommen häufig innovative, noch gar nicht zugelassene Behandlungsoptionen zum Einsatz.“ Wenn nun der G-BA solche Behandlungsformen als zweckmäßige Vergleichstherapie von vornherein nicht in Betracht ziehe, eben weil sie noch nicht zugelassen sind, „bildet er gegebenenfalls die Versorgungswirklichkeit nicht richtig ab und erschwert zudem den Nachweis von Zusatznutzen durch die Zulassungsstudien“, kritisierte Wasem.

Erste AMNOG-Folge? Zwei innovative Medikamente weniger in Deutschland

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der enge Zeitplan sind derzeit

der häufigste Streitpunkt zwischen Pharmaindustrie und G-BA bezüglich des AMNOG. Das hat Konsequenzen bis hin zum Vermarktungsstopp neuer Medikamente in Deutschland. So werden die Unternehmen Boehringer Ingelheim und Lilly nach einer gemeinsamen Verlautbarung „das neue orale Antidiabetikum Trajenta® in Deutschland in den Verkehr bringen, aber vorerst nicht den Patienten zur Verfügung stellen, obwohl die europäische Zulassung vor wenigen Tagen erfolgte.“ (11) (EMA-Zulassung am 25. August 2011 – Anm. d. Red.)

In einer früheren Mitteilung hatten die Unternehmen erläutert, was den Trajenta-Wirkstoff Linagliptin einzigartig macht: „Linagliptin ist ein so genannter DPP-4 Inhibitor (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor). Diese Substanzklasse zeichnet sich dadurch aus, dass sie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes den Abbau von bestimmten Peptidhormonen hemmen und dadurch den Blutzuckerstoffwechsel regulieren. Linagliptin ist das einzige unter den derzeit erhältlichen Präparaten der Substanzklasse, das bei Patienten mit Typ 2-Diabetes und Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung ohne Dosisanpassung verwendet werden kann.“ (12) Trotzdem gehen beide Pharmaproduzenten im Fall von Linagliptin davon aus, dass die Auswahl der Vergleichstherapie und die Bewertung zu einer nicht ausreichenden Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens und der positiven Eigenschaften des Wirkstoffs führen werden. Als Folge drohe ein Erstattungsbetrag für Linagliptin, der dem Innovationscharakter des Medikaments nicht gerecht werde.

Das weitere Vorgehen der Unternehmen lässt Typ 2-Diabetikern mit Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder nachlassender Wirkung von Metformin und anderen oralen Antidiabetika dennoch ein wenig Hoffnung: Die Firmen werden Trajenta® zumindest in den Verkehr bringen, wodurch der AMNOG-Prozess gestartet wird. „Wir werden uns mit Linagliptin der Bewertung gemäß AMNOG stellen und den Prozess durch eine konstruktive Zusammenarbeit mit dem G-BA/IQWiG unterstützen. Dabei fordern wir aber ein sachgerechtes, faires und transparentes Verfahren“, betont Jeremy Morgan, Geschäftsführer Lilly Deutschland. „Wir können, wenn überhaupt, das neue Antidiabetikum in Deutschland erst zur Verfügung stellen, wenn mehr Transparenz bezüglich des Ausgangs des AMNOG-Prozesses besteht“, relativiert Engelbert Günster, Landesleiter Deutschland von Boehringer Ingelheim. „Wir wollen Patienten mit Diabetes dauerhaft und zu einem angemessenen

Preis eine innovative Therapie anbieten, die ihre Versorgung verbessern kann und von der sie auch langfristig im Alltag profitieren können.“ (11)

Vom deutschen Markt genommen wurde der Blutdrucksenker Rasilamlo® des Herstellers Novartis. Das Kombinationspräparat aus dem direkten Renin-Inhibitor Aliskiren und dem Kalziumantagonisten Amlodipin war seit April 2011 erhältlich. „Im Zuge der Einführungsphase war im Fall von Novartis Pharma Deutschland eine frühzeitige Abstimmung zum zuständigen Gremium für die Kosten-Nutzenbewertung von Arzneimitteln, dem Gemeinsamen Bundesausschuss, nicht möglich“, kritisiert das Unternehmen die knappe Timeline. „Damit ist der Fall eingetreten, dass über die Zulassungsstudien hinausgehende Daten derzeit nicht vorliegen können. In Folge dessen sah sich Novartis gezwungen, mit Wirkung zum 1. September 2011 den Vertrieb dieses am 14. April diesen Jahres zugelassenen Blutdrucksenkers auszusetzen.“

Der G-BA sieht dies übrigens anders: „Sollte ein pharmazeutisches Unternehmen mit dem Verweis auf das Vorgehen des G-BA bei der frühen Nutzenbewertung den Vertrieb seines zu bewertenden Produktes stoppen, so wäre dies die freie unternehmerische Entscheidung der betroffenen Firma“, so die Reaktion von Hess auf einen entsprechenden Pressebericht. (13, 14)

Freiwillig der Bewertung nach AMNOG gestellt

Pharmaproduzent AstraZeneca hätte mit einem etwas beschleunigten Vorgehen bei der Zulassung seines Thrombozytenaggregationshemmers Brilique™ (Wirkstoff: Ticagrelor) sicherlich der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG entgehen können. Das Unternehmen entschied sich aber bewusst für eine ruhigere Gangart, Brilique™ wurde Anfang Januar 2011 zugelassen. „Wir möchten aktiv dazu beitragen, den neuen Prozess im Dialog mit allen Beteiligten transparent und fair auszugestalten“, sagte dazu Dr. Claus Runge, Vice President Corporate Affairs und Mitglied der Geschäftsleitung bei AstraZeneca, im Januar 2011. „Wir gehen mit Ticagrelor mit einem umfangreichen Datenpaket in die Bewertung. Diesem Prozess stellen wir uns, obgleich viele der Verfahrensschritte noch nicht klar definiert sind.“ (15)

Inzwischen ist Brilique™ das erste Medikament, dessen Nutzenbewertung abgeschlossen wurde. Mit Veröffentlichung der Bewertung wurden auch die „zweckmäßigen Vergleichsmedikationen“ bekanntgegeben, mit

denen der Plättchenhemmer sich zu messen hatte. Dabei hatte das IQWiG Subgruppen von Patienten gebildet:

- Die Nutzenbewertung von Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure (ASS) erfolgte gegenüber
- Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI),
 - Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) bei medikamentöser Behandlung,
 - Prasugrel plus ASS bei Patienten mit STEMI, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde,
 - ASS-Monotherapie bei Patienten mit STEMI, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Nach Auswertung von Daten aus den Zulassungsstudien PLATO und TRITON fand das IQWiG einen Beleg für einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ von Ticagrelor plus ASS – allerdings nur im Vergleich zu Clopidogrel plus ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI). Ein Zusatznutzen in den übrigen Indikationen, also in den Subgruppen mit ST-Hebungs-Infarkt, sei nicht belegt. So lautet jedenfalls das Urteil des IQWiG, das als Vorschlag für die Nutzenbewertung von Ticagrelor an den G-BA ging. (16)

Der Hersteller AstraZeneca begrüßte den Teil der IQWiG-Bewertung, aus dem hervorging, „dass das Institut für die Behandlung mit Ticagrelor einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebungen und für Patienten mit instabiler Angina pectoris (NSTEMI-ACS) anerkennt.“ (17) Dies betreffe nach GKV-Daten etwa drei Viertel und damit die überwiegende Mehrheit der Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS). (18)

„Bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) fand das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA gewählten Vergleichstherapien“, so das Unternehmen weiter: „Diese Einschätzung ist nach Aussage des Herstellers AstraZeneca strittig und maßgeblich auf die Wahl der Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung in dieser Subgruppe durch den G-BA zurückzuführen.“ Die Firma betont: „Die Bewertung des IQWiG bedeutet keine Zulassungsbeschränkung für Ticagrelor.“

„Wir werden im Rahmen des folgenden Stellungnahmeverfahrens dafür eintreten, dass sich der in allen Patientengruppen nachgewiesene Mortalitätsvorteil in der Bewertung

niederschlagen wird“, kündigte Runge an und fügte optimistisch hinzu: „Dieses erste Nutzenbewertungsverfahren kann zeigen, dass das neue System Innovationen anerkennt und die Forschung und Entwicklung neuer Medikamente ausgewogen honoriert.“ In einer Pressemitteilung wies das Unternehmen darauf hin, dass „in England und Wales, Dänemark und Schottland [...] die zuständigen Erstattungsstellen bereits einen klaren Zusatznutzen von Ticagrelor für das gesamte Spektrum des akuten Koronarsyndroms festgestellt und die Erstattung der Behandlungskosten befürwortet“ haben. Dort war Ticagrelor plus ASS stets in der gesamten Studienpopulation mit dem bisherigen Therapiestandard Clopidogrel plus ASS verglichen worden.

„AstraZeneca wird das Gutachten des IQWiG nun intensiv prüfen und innerhalb der kommenden drei Wochen eine Stellungnahme gegenüber dem G-BA abgeben“, so das Unternehmen. „Auf Grundlage des Gutachtens und der eingegangenen Stellungnahmen wird der G-BA bis Anfang 2012 endgültig über das Ausmaß des Zusatznutzens von Ticagrelor entscheiden. Basierend darauf beginnen im Anschluss die Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und AstraZeneca. Diese müssen innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen sein.“ (17)

Europäische Rückkopplung?

„Völlig ungeklärt ist noch, wie eine solche Preisfindung überhaupt vorstattgehen soll“, ergänzt Wasem: „Es ist nirgends festgelegt, wie viel Abschlag bei einem erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen angemessen wäre und ob dies in allen Indikationen gleichermaßen gelten soll.“

Aber nicht nur auf das deutsche Preisniveau für innovative Medikamente wird das AMNOG sich auswirken, davon ist Wasem überzeugt. „Bisher kommen die Hersteller mit ihren Innovationen sehr zügig auf den deutschen Markt; das könnte sich ändern“, betont er unabhängig vom Fall Linagliptin. Zur Erläuterung konstruiert er ein Beispiel: „Deutschland ist ein Referenzpreisland, an dem sich andere europäische Gesundheitssysteme bei der Preisbildung orientieren. So kann es in unseren Nachbarländern zu Vorgaben kommen wie etwa ‚30 Prozent Abschlag im Vergleich zu Deutschland‘. Das würde dann auch für den wegen des AMNOG geringeren deutschen Preis gelten.“ Und weiter: „Würde nun der GKV-Spitzenverband beispielsweise nach einem oder zwei Jahren die Vereinbarung wieder kündigen, das Medikament würde erneut aufgerufen, und käme es diesmal zu keiner

Einigung, würde die Schiedsstelle angerufen. Diese soll sich dann am europäischen Preisniveau orientieren – der Circulus vitiosus wäre komplett.“ Es sei zudem noch offen, ob im Falle einer Entscheidung durch die Schiedsstelle das Preisniveau aller europäischen Staaten oder nur der Industriestaaten gelten solle. So gesehen sei die Entscheidung des einen oder anderen Pharmaherstellers, sein neues Medikament in Deutschland gar nicht oder erst später zuzulassen, zumindest verständlich.

Wasem betonte, dass mit Einführung des AMNOG andere Regulierungsinstrumente des Arzneimittelsektors nicht verschwinden: „Festbeträge für wirkstoffgleiche und Analogpräparate, Arzneimittelbudgets für niedergelassene Ärzte, Therapiehinweise und Leistungsausschlüsse des G-BA sowie obligatorische und ‚freiwillige‘ Rabatte der Pharmaindustrie werden trotzdem bleiben“, konstatierte er. Lediglich die Bonus-Malus-Regelung und die Zweitmeinungsregelung sollen aufgehoben werden. Einen positiven Nebeneffekt, neben den Kosteneinsparungen, könnte das AMNOG allerdings haben, wenn es denn konsequent umgesetzt werde: „Die Vereinbarungen zwischen pharmazeutischem Hersteller und GKV-Spitzenverband sollen auch Anforderungen an die Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der Verordnung beinhalten“, so Wasem. „Und bei Einhaltung dieser Anforderungen ist vorgesehen, die entsprechenden Rezeptierungen als Praxisbesonderheiten anzuerkennen.“ Damit hätte wenigstens der verordnende Arzt Schutz vor Regress und damit einen – wenn auch eher späten – Nutzen vom AMNOG.

Quellen:

- 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV), § 3, siehe auch: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_3.html
- 2 <https://www.iqwig.de/iqwig-publiziert-neue-version-seiner-allgemeinen.1364.html>
- 3 <https://www.iqwig.de/iqwig-sucht-neue-mitarbeiterinnen-und-mitarbeiter.1089.html>
- 4 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV), § 5, siehe auch: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html
- 5 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV), § 6, siehe auch: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html
- 6 <http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/Arzneimittel/nutzenbewertung35a/#3>
- 7 <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
- 8 <http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/378/>
- 9 Pressekonferenz anlässlich des Herbstsymposiums der Korporativen Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM): „Volkskrankheiten wirksam behandeln – Nutzen von Arzneimitteln patientenbezogen bewerten“, Wiesbaden, 12. Oktober 201

- 10 Pressekonferenz zum Arzneimittel-Atlas 2011, Berlin, 8. September 2011
- 11 http://www.boehringer-ingenheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2011/02_september_2011trajenta.html sowie <http://www.lilly-pharma.de/presse/unternehmen-snachrichten/aktuelle-meldungen/trajentar-steht-patienten-in-deutschland-vorerst-nicht-zur-verfuegung.html>
- 12 http://www.boehringer-ingenheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2011/25_august_2011_zulassung.html sowie <http://www.lilly-pharma.de/presse/unternehmensnachrichten/aktuelle-meldungen/neues-orales-antidiabetikum-erhaelt-europaeische-zulassung.html>
- 13 Ärzte Zeitung online, 25. August 2011, http://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/unternehmen/article/667308/folge-des-amnog-rasilamlo-ausser-vertrieb.html?sh=33&h=380489731
- 14 <http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/403/>
- 15 http://www.astrazeneca.de/journalisten/medizin-journalisten/aktuelles/brillique_deutscher Markt?itemId=12237920
- 16 https://www.iqwig.de/download/A11-02_Kurzfassung_Nutzenbewertung_Ticagrelor_.pdf
- 17 <http://www.astrazeneca.de/journalisten/press/2011/1266673631?itemId=12691887>
- 18 Berechnung AstraZeneca, basierend auf einer Auswertung von Krankenkassen Versorgungsdaten
- Statements Prof. Jürgen Wasem: Fachpressekonferenz „YERVOY“: Eine neue Zeit für Patienten mit metastasiertem Melanom“, Berlin, 31. August 2011, sowie Exklusivinterview per E-Mail

Simone Reisdorf, Erfurt-Linderbach

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Leganto® – transdermale Applikation des Dopaminagonisten Rotigotin Neue Therapieoption von Bayer für den Morbus Parkinson und das Restless-Legs-Syndrom

Mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin (Leganto®) von Bayer wird eine weitere Option zur Behandlung von Patienten mit einem Morbus Parkinson oder einem Restless-Legs-Syndrom (RLS) verfügbar. Rotigotin als Pflasterapplikation ist für die symptomatische Therapie der idiopathischen Parkinson-Erkrankung im Frühstadium und in Kombination mit Levodopa während des Krankheitsverlaufs einschließlich der Spätstadien zugelassen, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig wird. Weiterhin besteht eine Zulassung für das mittelschwere bis schwere Restless-Legs-Syndrom (RLS).

„Mit dopaminergen Substanzen wie Levodopa und Dopaminagonisten können die motorischen Symptome des Morbus Parkinson über viele Jahre effektiv behandelt werden“, sagte Professor Alexander Storch, Dresden, während einer Pressekonferenz in Wiesbaden. „Dadurch hat sich bei der Therapie der Fokus auf die nicht-motorischen Symptome gerichtet. Denn diese haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und die Alltagskompetenz der Patienten.“ Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen unter anderem neuropsychiatrische Störungen wie Depression, Fatigue und Demenz.

Eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation kann auf solche Störungen einwirken und dadurch die Fluktuationen der motorischen und auch der nicht-motorischen Symptome verringern. Durch die Pflasterapplikation von Rotigotin kann eine kontinuierliche Rezeptorstimulation und dementsprechend eine stabile Plasmakonzentration über 24 Stunden gewährleistet werden [1]. Wie die aktuelle doppelverblindete RECOVER-Studie [2] zeigt, verbesserte die Therapie mit Rotigotin gegenüber Plazebo neben den motorischen auch verschiedene nicht-motorische Funktionen wie Schlafstörungen, Depression und Schmerz bei den Patienten.

Dass unter einer Monotherapie mit Rotigotin beim frühen Morbus Parkinson die motorischen und Alltagsfunktionen positiv beeinflusst

werden, konnte in einer kontrollierten Studie der Parkinson Study Group [3] nachgewiesen werden. So kam es zu einer signifikanten Verbesserung der beiden Parameter anhand der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). In einer offenen prospektiven Studie [4] wurden an zwölf Zentren in Deutschland der Nutzen und die Sicherheit von Rotigotin bei der perioperativen Therapie untersucht. Alle befragten Anästhesisten, Neurologen und Patienten hoben hervor, dass unter dem Wirkstoffpflaster keine unerwarteten Parkinson-Symptome auftraten. Alle befragten Gruppen stimmten zu jeweils über 80 % zu, dass die Umstellung auf

Rotigotin sowie die Rückumstellung auf die Ausgangsmedikation gut zu handhaben war.

„Rotigotin ist ein gut untersuchter Dopaminagonist in Pflasterapplikation, für den die Wirksamkeit auf motorische Störungen im frühen und späten Stadium und auf die Aktivität des täglichen Lebens belegt ist“, schloss Storch.

Therapie der Wahl bei RLS

Wie beim Morbus Parkinson werden Dopaminagonisten auch zur Erstlinientherapie des mittelschweren bis schweren Restless-Legs-Syndroms (RLS) eingesetzt. RLS ist vor allem durch einen Bewegungsdrang und Missempfindungen in den Beinen charakterisiert, die sich in der Nacht verschlimmern. Das RLS zählt mit einer Erkrankungshäufigkeit von bis zu 9 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, betonte Frau Professor Claudia Trenkwalder, Kassel. Eine Pharmakotherapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten bei nächtlichen Beschwerden ist allerdings in der Regel nur bei 1-

3 % indiziert, wobei bei Symptomen tagsüber ebenfalls Dopaminagonisten und retardierte Opiate minimaler Dosierung zum Einsatz kommen. Die Wirksamkeit von Rotigotin belegte eine kontrollierte 6-monatige Studie [5], in die 458 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RLS eingeschlossen wurden, die das Wirkstoffpflaster in Dosierungen von 1,2 und 3 mg oder Plazebo erhielten. Unter Rotigotin kam es im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Verbesserung auf der IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group severity rating scale) bezüglich der nächtlichen und der Symptome tagsüber.

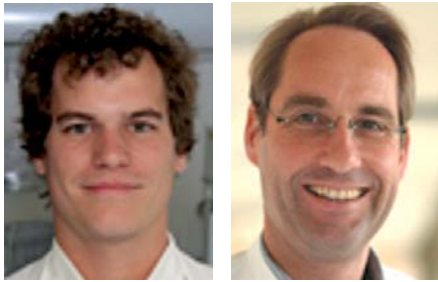
Wie eine offene 5-Jahres-Extensionsstudie [6] zeigte, erwies sich die Therapie mit Rotigotin als anhaltend effektiv. 39 % derjenigen Patienten, welche die Studie beendeten, wurden am Ende als symptomfrei eingestuft. In dieser Studie lag die Augmentationsrate unter dem Dopaminagonisten bei nur 13 %. Dieses therapeutische Phänomen, charakterisiert durch eine Zunahme der RLS-Symptomatik, tritt unter der Behandlung mit höher dosiertem L-Dopa bei ca. 60 % der Patienten auf.

Presseinformation Bayer Healthcare vom 28. September 2011

LITERATUR

- 1 Fachinformation/Gebrauchsinformation Leganto®. Bayer Vital Stand 08/2011
- 2 Trenkwalder C et al. *Mov Disord* 2011; 26(1): 90-99.
- 3 The Parkinson Study Group *Arch Neurol* 2003; 60: 1721-1728.
- 4 Wüllner U et al. *J Neural Transm* 2010; 117: 855-859.
- 5 Trenkwalder C et al. *Lancet Neurol* 2008; 7: 595-604.
- 6 Oertel W et al. *Lancet Neurol* 2011.





Marcumar-assoziierte Blutungen: Welche Alternativen gibt es in der Sekundär-Prophylaxe?

Johannes Trabert, Thorsten Steiner, Frankfurt Höchst

Dr. med. Johannes Trabert Prof. Dr. med. Thorsten Steiner

Die orale Antikoagulation (OAK) mit Marcumar ist oft unvermeidbar zur Sekundärprophylaxe von embolischen Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) [1]. Allerdings ist die Therapie assoziiert mit schweren Komplikationen, wie z. B. verstärkten intrakraniellen Blutungen (OAK-ICB), die oft eine sehr schlechte Prognose haben [2]. Momentan ist Marcumar das am häufigsten benutzte Antikoagulum. Seit kurzem sind allerdings neue Medikamente verfügbar und zum Teil bereits zugelassen. Im Folgenden fokussieren wir auf Indikationen sowie auf den optimalen Gebrauch von OAK und die neuesten Entwicklungen in diesem Bereich.

Die OAK-ICB hat zwei Stadien – eine akute und eine postakute Phase. Die akute Phase hat vermutlich ein hohes Risiko für intrakranielle Blutungen [3,4], während das Risiko für eine Ischämie gering bleibt. Intrazerebrale Blutungen unter Marcumar-Therapie bedürfen üblicherweise einer schnellen Normalisierung der Gerinnungsparameter, die durch Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Prothrombin-Komplex Konzentrat (PCC) erreicht werden kann. Wegen der geringeren Faktorenkonzentration werden bei Gabe von FFP größere Volumina mit längerer Infusionszeit benötigt und es besteht die Gefahr der Volumenüberlastung. Die Frage der Effektivität und der Nebenwirkungen wurde allerdings durch prospektive Studien noch nie belegt [5].

In der postakuten Phase erscheint das Blutungsrisiko sowie das Risiko für eine Ischämie umgekehrt: Das Risiko einer Ischämie durch die Pause der OAK steht dann im Vordergrund. Studien, welche die optimale Dauer der OAK-Pause sowie das Risiko der postakuten Ischämien untersucht haben, sind nur eingeschränkt verwertbar [2,6,7]. Häufig waren die Stichproben zu klein und die Patientenpopulation meistens bezüglich der Indikation für eine OAK [2], Typ der Blutung [2,6,7] und Studiendauer [2] unterschiedlich.

Phan et al. untersuchten eine Kohorte von 141 Patienten mit verschiedenen Indikationen für OAK [6]. Die Gruppe mit Vorhofflimmern bestand aus 53 Patienten, von denen ein Patient (3 %) ein ischämisches Ereignis innerhalb von 30 Tagen entwickelte. Die andere Kohorte, 52 Patienten mit Herzklappenersatz und 36 Patienten mit einer transienten ischämischen Attacke oder einem Schlaganfall in der Anamnese zeigten ähnli-

che Ergebnisse, nachdem die OAK über 30 Tage pausiert worden war. Eine kleinere Studie von Ananthasubramaniam et al. an 28 Patienten, entweder mit Herzklappenersatz oder Vorhofflimmern sowie OAK-Pause wegen intrakranieller oder gastrointestinaler Blutungen, verzeichnete keine ischämischen Schlaganfälle während der Studiendauer von zwei Wochen [7].

Kürzlich veröffentlichten Majeed und Mitarbeiter [2] eine retrospektive Analyse von 234 Patienten mit OAK-ICB (aus 2.869 Patienten mit ICB). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich erst nach längerer Pause von OAK eine vorteilhafte Nutzen-Risiko-Bilanz ergeben würde. Die Untersucher zeigten das niedrigste Risiko für ischämische Ereignisse und Blutungsrezidive hinsichtlich des Wiederbeginnes der OAK nach 10–30 Wochen auf.

Da das Risiko für rezidivierende OAK-ICB hoch und die optimale Dauer der Unterbrechung der OAK noch nicht ausreichend untersucht ist, sollte bei jedem Patienten die Frage nach der Indikation für eine Therapie mit OAK erneut überprüft werden.

Das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern wurde umfassend und multidisziplinär mittels des CHADS-Scores und dessen Modifikation dem CHA₂DS₂VASc Score untersucht [1,8]. Ein Score von ≥ 2 ist als absolute Indikation für eine OAK vorgeschlagen worden, wodurch 77 % der Patienten mit Vorhofflimmern für eine OAK in Frage kämen, oder sogar 93 %, wenn stringenter Empfehlungen (Score ≥ 1) angewendet werden würden [8]. Aufgrund dieser hohen Zahl an Patienten, die eine OAK benötigen und des bleibenden Risikos unter Marcumar, ist es erforderlich den Blick auf alternative OAK zu werfen.

Neue Antikoagulantien

Gegenwärtig gibt es folgende neue orale Antikoagulantien: Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban.

Dabigatran

Dabigatran ist ein direkter Inhibitor von fibrinogen gebundenem Thrombin mit einer Serumhalbwertszeit von 12–17 Stunden [9]. Dabigatran wurde mit Marcumar verglichen auf Nichtunterlegenheit in der Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Studie [10]. 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern wurden randomisiert zu entweder Dabigatran 110 mg zweimal täglich, 150 mg zweimal täglich oder Marcumar (Ziel international normalized ratio [INR] 2,0–3,0). Patienten, die Dabigatran 110 mg erhalten haben, hatten weniger schwere Blutungen (relatives Risiko [RR], 0,80; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,69–0,93) definiert als kritische Hämoglobin-Absenkung oder Blutungen in kritischen Arealen, zeigten aber eine ähnliche Inzidenz bei Schlaganfällen oder systemischen Embolien ($p=0,41$). Dabigatran 150 mg wies eine niedrigere Inzidenz für Schlaganfälle oder systemische Embolien verglichen mit Marcumar (RR, 0,66; 95 % CI, 0,53–0,82; $P<0,001$) auf, zeigte aber keinen Unterschied bezüglich schwerer Blutungen ($p=0,31$). Patienten unter Marcumar hatten weniger Myocardinfarkte (Dabigatran 110 mg vs. Marcumar $p=0,07$, Dabigatran 150 mg vs. Marcumar $p=0,048$).

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein neu entwickeltes OAK. Es blockiert direkt den freien Faktor Xa, aber auch den Faktor Xa innerhalb des Prothrombinase-Komplexes, was bei indirekten Faktor Xa-Inhibitoren wie z. B. Heparin nicht der Fall ist [11]. Die ROCKET-AF Studie (Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) schloss 14.264 Patienten ein, die entweder zu Marcumar oder Rivaroxaban 20 mg einmal täglich randomisiert und die im Verlauf für eine medi-

ane Dauer von 707 Tagen untersucht wurden [12]. Die Studie zeigte Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Marcumar für Schlaganfälle (einschließlich intrakranielle Blutungen) sowie systemische Embolien (hazard ratio [HR], 0,88; 95 % CI, 0,74–1,03, $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Für Rivaroxaban und Marcumar bestand das gleiche Risiko hinsichtlich schwerer Blutungen (14,9 % vs. 14,5%, $p = 0,44$), Rivaroxaban zeigte aber ein niedrigeres Risiko für kritische Blutungen (HR, 0,69; 95 % CI, 0,53–0,91, $p = 0,007$), fatale Blutungen (HR, 0,50; 95 % CI, 0,31–0,79, $p = 0,003$), und intrakranielle Blutungen (HR, 0,67; 95 % CI, 0,47–0,93, $p = 0,02$). Allerdings hatte die Rivaroxaban-Gruppe mehr gastrointestinale Blutungen (3,2 % vs. 2,2 %, $P < 0,001$), die einen substanziellen Hämoglobinabfall verursachten (HR, 1,22; 95 % CI, 1,03–1,44, $p = 0,02$), wodurch es wiederum zu einer signifikant höheren Transfusionsrate kam (HR, 1,25; 95 % CI 1,01–1,55, $p = 0,04$). In der ROCKET-AF Studie hatten Patienten eine sehr viel höhere Wahrscheinlichkeit für schwere Blutungen im Vergleich zu anderen Studien (14,9 % vs. 2,13 % für Apixaban und 2,71 %/3,11 % für Dabigatran 110 mg/150 mg). Das könnte dadurch erklärt werden, dass der Anteil der Patienten innerhalb des therapeutischen Bereiches der INR bei der ROCKET-AF-Studie bei 55 % lag, im Vergleich zu 66 % in der RE-LY Studie und 64 % in der ARISTOTLE Studie [10,13]. Allerdings gilt diese Erklärung nicht für die hohe Rate schwerer Blutungen bei Patienten, die Rivaroxaban, sondern nur für Patienten, die Marcumar erhalten hatten.

Apixaban

Apixaban ist ein weiterer Faktor Xa-Inhibitor, der in der ARISTOTLE-Studie [3] untersucht wurde (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Das Design der ARISTOTLE-Studie gleicht der RE-LY- und der ROCKET-AF-Studie. Apixaban wurde gegen Marcumar auf Nichtunterlegenheit und Überlegenheit geprüft. 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern wurden entweder zu Marcumar oder Apixaban 5 mg zweimal täglich randomisiert und zwei Jahre lang untersucht. Apixaban zeigte ein signifikant niedrigeres Risiko für jeweils ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle (HR, 0,79; 95 % CI, 0,66–0,95, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit, $p = 0,01$ für Überlegenheit), schwere Blutungen (HR, 0,69; 95 % CI, 0,60–0,80, $p < 0,001$) sowie für gastrointestinale Blutungen ($p = 0,37$).

Eine andere Studie untersuchte die Effektivität von Apixaban im Vergleich zu Aspirin

bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich für eine OAK mit Marcumar als ungeeignet erwiesen. Die AVERROES-Studie [14] (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment trial) schloss 5.599 Patienten ein, die entweder Apixaban 5 mg zweimal täglich oder Aspirin 81–324 mg einmal täglich über eine durchschnittliche Dauer von 1,1 Jahren erhielten. Die Autoren demonstrierten eine Risikoreduktion von mehr als 50 % für Schlaganfälle (einschließlich hämorrhagische Schlaganfälle) oder systemische Embolien (HR, 0,45; 95 % CI, 0,32 bis 0,62; $P < 0,001$), ohne das Risiko für schwere Blutungen oder intrakranielle Blutungen zu erhöhen ($p = 0,57$). Aufgrund des klaren Vorteils von Apixaban gegenüber Aspirin wurde die Studie aus Sicherheitsgründen vorzeitig beendet.

Nur ein Medikament zur Sekundärprophylaxe zugelassen

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Oktober 2011) ist nur Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Eine Zulassung von Rivaroxaban und Apixaban hinsichtlich Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern steht derzeit aus, während die Zulassung für die Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen nach Hüftoperationen erfolgt ist. Es gibt keine Studie, die alle drei Medikamente direkt miteinander vergleicht. Deshalb müssen die verschiedenen Ergebnisse der drei Medikamente bezüglich unterschiedlicher Blutungskomplikationen und thromboembolischer Ereignisse, die alle im Vergleich zu Marcumar stehen, kritisch betrachtet werden. Sie eignen sich nicht für einen direkten Vergleich der neuen Antikoagulantien untereinander. Eine tierexperimentelle Studie an Kaninchen verglich Faktor Xa-Inhibitoren und Dabigatran miteinander [15]. Diese Studie zeigte ähnliche antithrombotische Effektivität, aber die Faktor Xa-Inhibitoren hatten eine kürzere Blutungszeit. Allerdings bedarf diese Studie der Verifikation in Versuchen am Menschen.

Bezüglich der neuen OAK gibt es einige Punkte zu beachten:

Erstens zeigen Routine-Gerinnungstests, wie z. B. die partielle Thromboplastinzeit (PTT) sowie der Quick-Wert beziehungsweise die INR, normale (oder annähernd normale) Ergebnisse bei den neuen OAK. Hierdurch bleibt der eigentliche Informationsgehalt dieser Tests in der Akutversorgung, nämlich das Aufdecken der OAK, aus. Laborchemische Effekte, z. B. von Dabigatran, offen-

baren sich nur durch die Ecarin Clotting Time (ECT) oder Thrombin-Zeit (TT). Beide Untersuchungen sind allerdings keine Routine-Parameter in der klinischen Praxis. Somit ist es obligatorisch, dass die Patienten gut über ihre Medikation informiert sind und einen Medikamenten-Pass bei sich tragen. Ansonsten könnte die OAK-Therapie in Akutsituationen übersehen werden, was zu potenziell fatalen Komplikationen führen könnte. Zweitens gibt es aktuell kein Antidot für die schnelle Normalisierung der Gerinnungsparameter. Eerenberg et al. zeigten die Normalisierung von Gerinnungstests durch PCC für Rivaroxaban, aber nicht für Dabigatran in einer Studie an gesunden Erwachsenen [16].

Bedarf nach oralen Antikoagulantien steigt – Marcumar verbleibt in der pharmakologischen Landschaft

Die Inzidenz von Vorhofflimmern wird mit dem demografischen Wandel steigen, womit auch die absolute Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern um das 2,5-fache steigen wird [17]. Also wird sich auch die Anzahl der Patienten, die einer OAK-Therapie bedürfen, entsprechend erhöhen [8]. Obwohl alle neuen OAK vermutlich eine Zulassung für diese Indikation in der nahen Zukunft erhalten werden, wird Marcumar für andere Indikationen nach wie vor empfohlen, wie z. B. den Herzklappen-Ersatz, die arterielle Dissektion oder Medikamentenintoleranz [18]. Deshalb wird Marcumar in der pharmakologischen Landschaft verbleiben, was eine gute Risikoeinschätzung für intrakranielle Blutungen unter Marcumar absolut notwendig macht.

Fünf Faktoren, die das Risiko einer Blutung unter Marcumar besonders begünstigen können, müssen in Betracht gezogen werden, wenn Marcumar nach einer OAK-ICB wieder begonnen werden soll:

- INR,
- Alter des Patienten,
- Blutungslokalisierung,
- Mikroblutungen und
- Blutdruck.

Das Alter ist jeweils ein wichtiger Faktor für die Risikoabschätzung bei Patienten mit Vorhofflimmern [1] und für die Risikostratifizierungen für Blutungen bei Patienten unter Marcumar als Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern. Fang und Mitarbeiter korrelierten Alter mit einem erhöhten Risiko von intrazerebralen und subduralen Blutungen bei Patienten, die eine OAK bekamen und zeigten einen substanziellen Anstieg von Blutungen in der Altersgruppe über 85 Jahre [19].

Fang und Mitarbeiter untersuchten außer-

dem die Auswirkung der Stärke der Antikoagulation und fanden ein höheres Risiko für subdurale und intrakranielle Blutungen bei Patienten ab einer INR >3,5 [19]. Wallentin et al. korrelierten Blutungsrisiko von Marcumar und Dabigatran im Verhältnis zur Zeit in therapeutischen INR-Bereichen bei Marcumar-Patienten der RE-LY-Studie [20]. Es stellte sich heraus, dass Unterschiede im Risiko für schwere Blutungen verschwand, wenn die Zeit innerhalb der therapeutischen INR bei über 65,5 % lag. Oberhalb dieser Schwelle kam es sogar zu weniger Blutungen unter Marcumar im Vergleich zu Dabigatran 150 mg, während Dabigatran 110 mg Marcumar ebenbürtig war. Allerdings sollten diese Zahlen nicht darüber hinwegtäuschen, dass bei einem Großteil der marcumarisierten Patienten häufig keine therapeutischen INR-Werte vorliegen. So fand eine große Studie an 124.551 Patienten eine durchschnittliche Zeit im therapeutischen INR-Bereich von 58 % bei Patienten unter Marcumar [21] und in Wallentins Studie wurde deutlich, dass in diesem Bereich Dabigatran in beiden Dosierungen Marcumar überlegen ist. Butchart et al. schlugen unterschiedliche Ziel-INR-Werte für Patienten mit unterschiedlichen Risiken für embolische Ereignisse vor [22]. Die vorgeschlagenen Ziel-INR-Werte lagen jedoch oft über 3,5, womit das Risiko für eine ICB erhöht werden würde.

Die Lokalisation von intrakraniellen Blutungen als Risikofaktor für rezidivierende intrakranielle Blutungen wurde von Eckman et al. untersucht. Die Autoren fanden ein höheres Risiko für Blutungsrezidive bei Patienten mit lobären Blutungen im Vergleich zu Patienten mit tiefen intrakraniellen Blutungen [23].

Eine andere Studie untersuchte ebenfalls Mikroblutungen bei Patienten mit ICB und fand eine signifikant höhere Inzidenz von Mikroblutungen bei Patienten mit OAK-ICB im Vergleich zu spontanen ICB (79 % vs. 22,9 %, $p=0,001$) [4].

Blutdruckkontrolle essenziell

Absolut notwendig für die Risikoreduktion von intrakraniellen Blutungen ist die Blutdruckkontrolle. Anderson et al. untersuchten unterschiedliche Blutdruckzielwerte bei 404 Patienten mit spontaner intrakranieller Blutung und fanden eine signifikante Reduktion der Hämatom-Ausweitung bei Patienten mit niedrigerem Blutdruck [25]. Die PROGRESS-Studie fokussierte auf die antihypertensive Therapie zur Schlaganfall-Prävention bei 6.105 Patienten während einer Studiendauer von vier Jahren und zeigte eine relative Risikoreduktion von 50 % (95 % CI 26–67) für ICB bei Patienten mit niedrigeren Blutdruckzielwerten [26].

Fazit

In der Zukunft wird die Inzidenz von Vorhofflimmern steigen und neue OAK wie Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban werden zunehmend Relevanz in der Thromboseprophylaxe haben. Diese Medikamente zeigen ähnliche Effektstärken und weniger Komplikationen im Vergleich zu Marcumar, vor allem bezüglich intrakranieller Blutungen. Dennoch bestehen Unterschiede in den Komplikationen zwischen den neuen OAK und ihre Anwendung wird auf den individuellen Begleiterkrankungen der Patienten basieren. Marcumar wird nach wie vor für einige wenige Indikationen empfohlen, weshalb eine gute Risikostratifizierung für intra-

kraniale Blutungen entsprechend des INR-Bereiches und anderer patientenbezogener Risikofaktoren notwendig ist.

LITERATUR

- 1 Camm AJ et al. Eur Heart J. 2010; 31(19): 2369-429.
- 2 Majeed A et al. Stroke. 2010; 41: 2860-6.
- 3 Mayer SA et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2127-37.
- 4 Flibotte JJ et al. Neurology. 2004; 63: 1059-64.
- 5 Broderick J et al. Stroke. 2007; 38: 2001-23.
- 6 Phan TG et al. ARCH NEUROL. 57: 2000.
- 7 Ananthasubramaniam K et al. Chest. 2001; 119: 478-84.
- 8 Boriani G et al. Stroke. 2011; 42: 1768-70.
- 9 Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64(3): 292-303.
- 10 Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-51.
- 11 Kubitzka D et al. Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 412-21.
- 12 Patel MR et al. N Engl J Med. 2011; 365: 883-91.
- 13 Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.
- 14 Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2011; 364: 806-17.
- 15 Wong PC et al. J Thromb Haemost. 2009; 7(8): 1313-20.
- 16 Eerenberg ES et al. Circulation. 2011; 124.
- 17 Go AS et al. JAMA. 2001; 285(18): 2370-5.
- 18 The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. 2009 [cited 2009]; Available from: <http://www.eso-stroke.org>
- 19 Fang MC et al. Ann Intern Med. 2004; (141): 745-52.
- 20 Wallentin L et al. Lancet. 2010; 376: 975-83.
- 21 Rose AJ et al. Cardiovasc Qual Outcomes. 2011; 4: 22-9.
- 22 Butchart EG et al. Eur Heart J. 2005; 26: 2463-71.
- 23 Eckman MH et al. Neurology. 2009; 72: 171-6.
- 25 Anderson CS et al. Lancet Neurol. 2008; 7: 391-99.
- 26 PROGRESS Collaborative Group et al. Lancet. 2001; 358: 1033-41.

KORRESPONDENZADRESSE

Johannes Trabert
 Klinikum Frankfurt Höchst
 Klinik für Neurologie
 Gotenstraße 6-8,
 65929 Frankfurt/Main
 Johannes.Trabert@KlinikumFrankfurt.de

MEDNEWS

Neurobiologie des Vertrauens

Forscher zeigen, dass psychische Störungen durch die Kombination von Neurohormonen und Psychotherapie heilbar werden könnten

In den vergangenen Jahren hat in den Neurowissenschaften kaum ein Thema mehr Aufsehen erregt als die Forschung zum Neurohormon Oxytocin. Seit etwa 60 Jahren ist es für seine Bedeutung bei der Geburt und beim Stillen bekannt. Forscher haben in Tierstudien entdeckt, dass das Hormon auch eine zentrale Rolle für das soziale Bindungsverhalten sowie die Verringerung von Angst und Stress in sozialen Situationen spielt.

Prof. Dr. Markus Heinrichs, Professor für Biologische Psychologie an der Universität Freiburg, hat sich

weltweit als Erster mit der Bedeutung von Oxytocin für Sozialverhalten, Angst und Stress beim Menschen beschäftigt. Unter anderem in dem Fachmagazin *Nature* hat er gezeigt, dass Oxytocin als Nasenspray Vertrauen und Einfühlungsvermögen in andere Menschen erhöht, jedoch Angst und Stress reduziert. Eine Hoffnung bei der Erforschung dieses Hormonsystems liegt in der erwarteten klinischen Nutzung, insbesondere bei psychischen Störungen mit sozialen Defiziten wie soziale Phobie oder Autismus.

In der aktuellen Ausgabe von *Nature Reviews Neuroscience* haben die Freiburger Neurowissenschaftler Markus Heinrichs und Dr. Gregor Domes gemeinsam mit den Forschern Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Prof. Dr. Peter Kirsch vom Heidelberger Zentralinstitut für Seelische Gesundheit ein neues Modell zur Relevanz von Neurohormonen für das „soziale Gehirn“ vorgestellt. Durch eine Integration verhaltenswissenschaftlicher, hormoneller, genetischer und hirnwissenschaftlicher Verfahren ist es den Wissenschaftlern gelungen,

neue klinische Perspektiven für die Behandlung psychischer Störungen mit sozialen Defiziten aufzuzeigen.

Originalveröffentlichung:
 Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P. & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 524-538.
www.psychologie.uni-freiburg.de/abteilungen/psychobio

MEDNEWS

Gemeinsame Stellungnahme der DGK, der DSG, der DGN und der DHS Schlaganfallvorbeugung, Dabigatran und Todesfälle: Patienten sollten das Medikament nicht voreilig absetzen

23. November 2011 – Die aktuelle Diskussion um Todesfälle durch Blutungen oder eine erhöhte Herzinfarktrate im Zusammenhang mit dem neu zugelassenen Wirkstoff Dabigatran (Handelsname: Pradaxa) hat viele Patienten in Deutschland, die blutverdünnende Mittel zur Schlaganfallvorbeugung benötigen, verunsichert. Die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung sowie die Deutsche Herzstiftung e.V. raten den Patienten nach sorgfältiger Prüfung der vorliegenden Studiendaten, diese Behandlung fortzuführen und – falls erforderlich – eine Änderung des Medikaments nur in enger Absprache mit ihrem behandelnden Arzt vorzunehmen.

Der Gerinnungshemmer Dabigatran wird in Deutschland seit einigen Jahren zur Thrombosevorbeugung nach Endoprothesen-Operationen und seit September 2011 auch bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe eingesetzt. Hierzulande sind etwa 1 Prozent der Menschen von Vorhofflimmern betroffen, bei den über 80-Jährigen sogar rund 10 Prozent. Unbehandelt steigt das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern um das Fünffache.

Neue Medikamentenklasse zur Vorbeugung von Blutgerinnseln

Derzeit kommt eine neue Generation von Blutgerinnungshemmern für Patienten mit Vorhofflimmern aus der Forschung in die Anwendung. Nach Dabigatran hat erst vor wenigen Tagen ein weiteres Präparat (Rivaroxaban) die Marktzulassung für die USA erhalten. Die neuen Wirkstoffe zeigen deutliche Vorteile gegenüber den bereits länger als 50 Jahre eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, in Deutschland z.B. Marcumar, Wirkstoff: Phenprocoumon). Weil der Wirkstoff Dabigatran vornehmlich über die Niere ausgeschieden wird, kann es allerdings bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu einer Anreicherung von Dabigatran im Körper kommen. Daher dürfen Patienten mit dieser Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance unter 30 Milliliter pro Minute) das Medikament nicht einnehmen. Diese Kontraindikation ist bekannt und in der Fachinformation zum Medikament aufgeführt. Ausgelöst durch die Berichte von Todesfällen hat im Oktober die europäische Arzneimittelbehörde den Hersteller von Dabigatran angewiesen, die Ärzte in Form eines Rote-Hand-Briefes nochmals ausdrücklich auf dieses Risiko hinzuweisen. Laut Hersteller sei im Zeitraum von 3,5 Jahren seit der Erstzulassung von

Dabigatran weltweit von 260 Fällen tödlicher Blutungen auszugehen, davon vier in Deutschland.

Blutungsrisiko bei Schlaganfallprophylaxe durch Dabigatran

In Deutschland erleiden jährlich mehr als 250 000 Menschen einen Schlaganfall mit schwerwiegenden Folgen für ihre Gesundheit. Mit etwa 64 000 Todesfällen jährlich ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache hierzulande. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten liegt dem Schlaganfall eine Embolie (Verschleppung eines Blutgerinnsels) zugrunde. Eine Behandlung mit blutverdünnenden Medikamenten hat sich daher als äußerst wirksame Vorsorge bei Patienten mit Schlaganfallrisiko bewährt, vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern. Allerdings besteht bei jeder Form der Blutverdünnung ein Blutungsrisiko. Neue Medikamente wie Dabigatran weisen in großen Studien bei gleicher Wirksamkeit ein geringeres Blutungsrisiko als Warfarin auf, bei besserer Wirksamkeit ein gleiches Blutungsrisiko. Eine wesentliche Erleichterung im Vergleich zu Marcumar besteht zum Beispiel darin, dass die Blutgerinnung beim Patienten nicht mehr ständig aufwändig überwacht werden muss. Dies könnte daher auch zu einer breiteren Anwendung von Blutgerinnungshemmern und damit zu einem weiteren Rückgang der Schlaganfälle führen.

Herzinfarktrisiko bei Dabigatran

Der Herzinfarkt stellt eines der großen Gesundheitsprobleme dar. In Deutschland erleiden jährlich mehr als 207 000 Menschen einen akuten Herzinfarkt mit schwerwiegenden Folgen für ihre Gesundheit, man rechnet mit mehr als 56 000 Todesfällen in Deutschland aufgrund eines akuten Herzinfarktes. Dem liegt in den meisten Fällen der Verschluss eines Herzkranzgefäßes durch ein

Blutgerinnsel zugrunde. Eine Behandlung mit blutverdünnenden Medikamenten hat sich daher als äußerst wirksame Vorsorge bei Patienten mit Herzinfarktrisiko bewährt. Dies gilt auch für Marcumar, während entsprechende Daten für Dabigatran bisher nicht vorliegen. In der zulassungsrelevanten RE-LY Studie war eine statistisch nicht signifikante Verminderung der Anzahl an Myokardinfarkten unter gut eingestellter Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin im Vergleich zu Dabigatran beobachtet worden (0,64 Prozent gegen 0,81 Prozent pro Jahr, $p=0,12$). Todesfälle durch vaskuläre Erkrankungen, die unter anderem auch Herzinfarkte einschließen, traten unter Dabigatran dagegen eher seltener auf als unter Warfarin.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben die vorliegenden Daten sorgfältig geprüft und kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Die Rate an tödlichen Blutungen beträgt nach den aktuellen Berichten 0,063 Prozent (63 Patienten je 100 000 pro Jahr). Sie ist damit deutlich geringer als in der zulassungsrelevanten Studie (RE-LY) mit 0,23 Prozent (230 je 100.000 Patienten pro Jahr) prognostiziert. Bei einer Behandlung mit Warfarin (in Deutschland: Marcumar) wäre eine Blutungsrate von 0,33 Prozent (330 je 100 000 Patienten pro Jahr) zu erwarten. Diese Daten sind von den Zulassungsbehörden bestätigt.
- Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass Dabigatran die Häufigkeit an Herzinfarkten im Vergleich zur Normalbevölkerung steigert. Ob Marcumar im Vergleich zu Dabigatran in der Infarktverhinderung überlegen ist, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht gesagt werden.
- Patienten, die eine blutverdünnende Behandlung benötigen, wird dringend geraten, diese fortzuführen. Eine Änderung des Medikaments darf nur in enger Absprache mit dem behandelnden Arzt vorgenommen werden.
- Wir teilen die Auffassung der Gesundheitsbehörden (Europäische Arzneimittelagentur, EMA, und Bundesinstitut für Arzneimittel

und Medizinprodukte, BfArM), dass bei der Behandlung mit Pradaxa die Nierenfunktion auch im Zeitverlauf strikt beachtet werden muss.

Die Fachgesellschaften beobachten die weitere Entwicklung sorgfältig und werden bei einer Veränderung der Einschätzung die Öffentlichkeit informieren.

Präsident DGK

Prof. Dr. med. Georg Ertl
Würzburg
www.dgk.org

Vorsitzender DSG

Prof. Dr. med. Joachim Röther
Hamburg
www.dsg-info.de

Vorsitzender DGN

Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Wolfgang Oertel
Marburg
www.dgn.org

Vorsitzender Deutsche Herzstiftung

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Hamburg
www.herzstiftung.de

LITERATUR

- 1 Eikelboom JW et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363-72.
- 2 Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30.
- 3 Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY* trial. *N Engl J Med* 2010; 363(19):1875-6.
- 4 Heuschmann PU et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333-340.
- 5 Brucknerberger E, Herzbericht 2010, Hannover 2011, S. 15 und S. 28.



Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Update Progressive Multifokale Leukoencephalopathie (PML)

Therapeutische Optionen bei der PML

Gabriele Arendt, Düsseldorf

Die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) ist eine demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei immunsupprimierten Patienten. Sie wird durch das JC-Virus (nach dem Erstbeschreiber John Cunningham), ein Papova-Virus, hervorgerufen, das Oligodendrocyten, die Markbildner im ZNS, und in geringerem Maß auch Astrocyten befällt. Bis Mitte der 1990iger Jahre verlief die PML insbesondere bei AIDS-Patienten innerhalb weniger Monate tödlich. Trotz inzwischen vorhandener Optionen zur Behandlung einer PML besteht ein sicherer Bedarf an einer Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten.

Das klinische Bild der PML ist von umschriebenen, rasch progredienten, neurologischen Defiziten (Hemiparesen, Hemiataxien, Aphasie, Apraxie) geprägt, die von einem organischen Psychosyndrom begleitet oder gefolgt sind. Kernspintomographisch findet man Demyelinisierungsherde zumeist in beiden Groß- und/oder Kleinhirnhemisphären, sehr selten im Hirnstamm, die flächenhaft konfluieren (Abb. 1) und - wenn überhaupt - randständig geringfügig Kontrastmittel anreichern.

Die Diagnose wird heutzutage über den Erregernachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus dem Liquor gestellt; bei einer Erstuntersuchung kurz nach der klinischen Manifestation der Erkrankung kann die PCR negativ sein (in etwa 20 % der Fälle); dann sollte die Lumbalpunktion nach etwa vier Wochen wiederholt werden, wobei weitere 10 % der Fälle erfasst werden. Als beweisend gilt nach wie vor allein der charakteristische Befund der Hirnbiopsie, die in

Zweifelsfällen durchgeführt werden sollte. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 4 % bezogen auf die Gesamtgruppe der Immunsupprimierten. Bis etwa 1996 verlief die PML insbesondere bei AIDS-Patienten innerhalb weniger Monate tödlich. Heutzutage bieten sich - je nach Ursache der Immunkompromittierung - einige therapeutische Optionen.

Eine PML kann auftreten bei

- unbehandelten, HIV-positiven Patienten als AIDS-definierende Erkrankung
- behandelten HIV-positiven Patienten
- Patienten unter Immuntherapien (z. B.: bei Patienten mit Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Leukosen u.a.)
- Hochdosis-Chemotherapie (vor einer Knochenmarktransplantation)

Je nach Konstellation unterscheiden sich die therapeutischen Optionen und die Prognose. Bisher eingesetzt wurden folgende Substanzen bzw. Verfahren mit unterschiedlichem Erfolg:

- Alpha-Interferon
- Chemotherapeutika (Cytarabin, Topotecan)
- Antivirale Substanzen (Cidofovir, Foscarnet)
- Antidepressiva
- Mefloquin
- die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bei AIDS-Patienten und die Plasmaseparation bei Immuntherapien.

Bei unbehandelten HIV-positiven Patienten hat sich der sofortige Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie bewährt (Gagnault et al., 2011); die Überlebenszeit lässt sich signifikant verlängern, so dass der Einsatz additiver Substanzen nicht erforderlich ist. MR-tomographisch vernarben die Demyelinisierungsherde, und es entstehen atrophische Areale (Abb. 2)

Bei Auftreten einer PML bei AIDS-Patienten unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) wurden verschiedene Substanzen angewendet, u. a.: Cytarabin, Topotecan, alpha-Interferon, Cidofovir, Mirtazapin und Mefloquin, wobei nur Topotecan, alpha-Interferon und Cidofovir in Studien erfolgreich waren. Topotecan und alpha-Interferon finden jedoch insbesondere wegen ihres Nebenwirkungsprofils keine systematische Anwendung in dieser Indikation. Die Ergebnisse hinsichtlich des Cido-

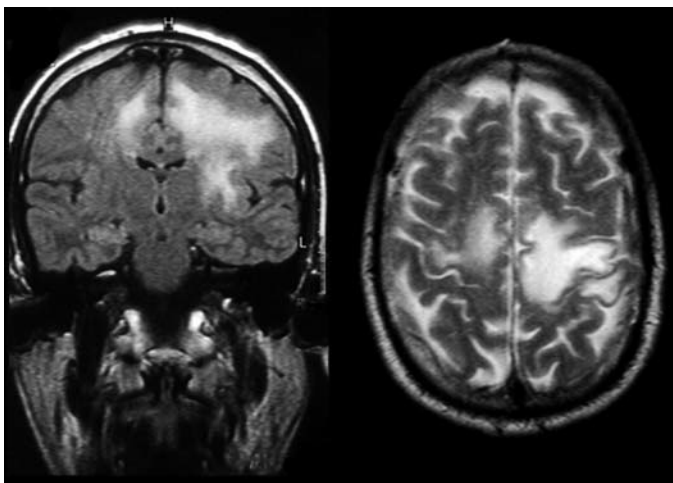


Abb. 1

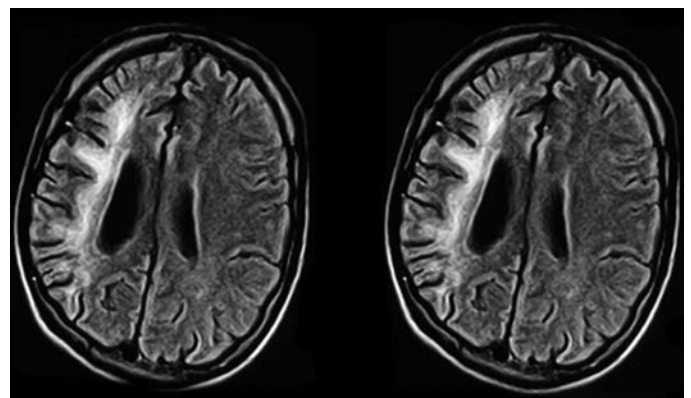


Abb. 2

fovir sind widersprüchlich, so dass die Anwendung nicht empfohlen wird, gleichwohl als „ultima ratio“ im klinischen Alltag gelegentlich erfolgt. Mirtazapin, das ein sog. „Entry-Hemmer“ für JC-Viren in Astrocyten ist, wurde nur in Einzelfallstudien angewendet und war in diesen erfolgreich; bei fünf Fällen in der Literatur kann man jedoch auch hinsichtlich dieses Präparates keine generelle Empfehlung aussprechen. Eine Multi-Center-Studie zu Mefloquin wurde im Herbst 2010 abgebrochen, da sich im Outcome keine Unterschiede zwischen behandelten und nicht-behandelten Patienten zeigte. Somit stellt die Therapie einer PML, die unter einer laufenden antiretroviralen Kombinationstherapie auftritt, unverändert ein Problem da.

Immuntherapien bei hämatologischen (z. B. einem Multiplen Myelom), neurologischen (z. B. bei einer Multiplen Sklerose) und rheumatologischen Erkrankungen sowie Hochdosis-Chemotherapien in Vorbereitung einer Knochenmarkstransplantation könnten das JC-Virus aktivieren und somit in seltenen Fällen eine PML provozieren. Bei den Immuntherapien haben sich Plasmasparation und – insbesondere bei Auftreten von Immunrekonstitutionsphänomenen, die dann die kernspintomographischen Befunde verändern (deutliche Raumforderung und Kontrastmittelanreicherung) – auch Steroide als hilfreich erwiesen; die meisten Betroffenen überleben ohne wesentliche Residuen. Dies gilt nicht für die PML als Folge einer Hochdosis-Chemotherapie.

Fazit

Heutzutage bestehen durchaus Optionen zur Behandlung einer PML, deren Erfolg allerdings von der zugrundeliegenden immunologischen Situation abhängig ist. In Anbetracht der Zunahme differenzierter Immuntherapien besteht ein sicherer Bedarf an einer Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Heinrich Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsklinikum
Neurologische Klinik
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Gabriele.Arendt@uni-duesseldorf.de

MEDNEWS

Diabetes und Alzheimer-Krankheit Demenzpatienten brauchen eine besondere Diabetestherapie

In Deutschland leiden etwa sieben Millionen Menschen an Diabetes mellitus. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen sind 18 bis 28 % betroffen. Erkrankten Diabetiker zusätzlich an einer Demenz mit Verhaltensauffälligkeiten, wird die Diabetestherapie oftmals zu einer besonderen Herausforderung. Denn ein Patient, der sich der Insulingabe oder der Medikamenteneinnahme weigert, läuft Gefahr, dass sein Blutzuckerspiegel bedrohlich ins Schwanken gerät. Wie Ärzte Demenzpatienten mit Diabetes angemessen therapeutisch begleiten können, berichtet Privatdozent Dr. med. Daniel Kopf, Chefarzt der Geriatrischen Klinik am Katholischen Marienkrankenhaus in Hamburg, auf der 5. Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), die vom 11. bis 12. November 2011 in Berlin stattfand.

Jeder vierte Bewohner einer Pflegeeinrichtung in Deutschland ist zuckerkrank. Mit dem Alter steigt auch das Risiko, andere alterstypische Krankheiten zu bekommen. „Wenn man alte und geriatrische Diabetesprieten behandelt, muss die Therapie immer auf andere Grunderkrankungen abgestimmt werden“, erklärten die Tagungspräsidenten Privatdozent Dr. med. Michael Hummel und Privatdozent Dr. med. Martin Fuchtenbusch von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München.

Nach Schätzungen gibt es in Deutschland etwa 1,2 Millionen Menschen, die an einer Demenz leiden. 800.000 von ihnen haben die

„Patienten, die zugleich an Diabetes mellitus und an Alzheimer erkrankt sind, müssen anders therapiert werden als normale Diabetiker.“



Foto: Marienkrankenhaus Hamburg

Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Kopf, Chefarzt der Geriatrischen Klinik am Katholischen Marienkrankenhaus in Hamburg

Alzheimer-Krankheit. „Patienten, die zugleich an Diabetes mellitus und an Alzheimer erkrankt sind, müssen anders therapiert werden als normale Diabetiker“, sagt Privatdozent Dr. med. Daniel Kopf, Chefarzt der Geriatrischen Klinik am Katholischen Marienkrankenhaus in Hamburg. Die Alzheimer-Krankheit gehe bei 80 % der in Heimen untergebrachten Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten einher. Mitunter beschimpfen die Betroffenen Ärzte, Pflegepersonal und Angehörige, sie zeigen bedrohliches Verhalten, leiden an Wahn, Apathie und Antriebslosigkeit oder verweigern die Nahrung und die Einnahme der Medikamente. Einige Patienten lau-

fen auch unruhig umher oder gehen auf Wanderschaft. Für Diabetiker jedoch können diese Demenzercheinungen lebensbedrohliche Komplikationen mit sich bringen. Wenn sie die Einnahme oraler Antidiabetika verweigern, die Insulingabe ablehnen, nichts essen wollen oder durch ständiges Umherlaufen vermehrt Kalorien verbrauchen, besteht die Gefahr, dass der Blutzucker außer Kontrolle gerät. Zudem geht die Demenz schon in frühen Erkrankungsstadien mit Gewichtsverlust einher, womit der Bedarf an blutzuckersenkenden Medikamenten sinkt.

Dr. Kopf fasst die Hauptprobleme zusammen: „Es ist ein Auf und Ab von Unter- und Überzucker. Die Stoffwechsellage dieser Patientengruppe ist schwer zu kontrollieren. Es kommt häufig zu Unter- und Über-

zuckerungen. Zudem besteht die Gefahr der Unterernährung.“ Die Therapieziele müssten für Demenzpatienten deshalb angepasst werden. „Bei diesen Patienten geht es nicht um die Prävention der Diabetes-Langzeitkomplikationen, denn die Demenz verkürzt die Lebenserwartung. Für die Ernährung des Patienten heißt das entgegen der sonst üblichen Empfehlungen: Zuckerhaltige Nahrungsmittel und die Kalorienanzahl sind nicht mehr beschränkt.“ Da die kognitive Leistungsfähigkeit durch Unterzuckerungen verschlechtert wird, sollten Antidiabetika bevorzugt werden, bei denen das Risiko einer Unterzuckerung gering sei.

Presseinformation der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herbsttagung der DDG vom 11. bis 12. 11. 2011 in Berlin



© libzia - Fotolia.com

Aktuelle Prognosen gehen davon aus, dass sich die Zahl dementer Patienten in Deutschland in den nächsten 50 Jahren mehr als verdoppelt. (Barmer GEK Pfliegerreport 2010, Deutsche Alzheimer Gesellschaft)



Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Gute Studienlage – viele Präparate evidenzbasiert wirksam

Moderne medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen

Claudia Sommer, Würzburg

Die Optionen zur Therapie neuropathischer Schmerzen sind in den letzten Jahren erheblich vielfältiger geworden. Oft besteht daher Unsicherheit in Bezug auf die Auswahl des Medikaments, auf sinnvolle Kombinationen und bezüglich der Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Offene Fragen sind weiterhin, ob die Therapie sich an den dem Schmerzsyndrom zugrundeliegenden Erkrankungen orientieren soll, oder ob über Symptomkonstellationen der Patienten auf die Pathophysiologie der Schmerzen zurückgeschlossen werden kann und die Therapie sich danach ausrichten sollte.

Nach wie vor gilt, dass neben der Schmerzlinderung auch die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung nicht vergessen werden darf, sofern kausale Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Es stehen Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva, der Antidepressiva, schwache und starke Opiate sowie topische Substanzen zur Verfügung. In Tabelle 1 sind die Medikamente aufgelistet, die evidenzbasiert bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind und die in den meisten nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen werden. Dosierungen, Kontraindikationen, mögliche Interaktionen und Nebenwirkungen müssen stets individuell berücksichtigt werden. Essentiell vor jeder Therapie sind die Aufklärung der Patienten über den Sinn der Verordnung und eine realistische Information über ggf. zu erwartende Nebenwirkungen, da ansonsten beim Lesen der Packungsbeilage eines Antidepressivums oder Antikonvulsivums eine ausreichende Compliance der Patienten unwahrscheinlich ist.

Unter den neueren Antikonvulsiva haben sich Gabapentin und Pregabalin bei vielen Formen neuropathischer Schmerzen bewährt. Schwindel und Müdigkeit sind die am häufigsten beklagten Nebenwirkungen. Beide Medikamente sind für die breite Palette der neuropathischen Schmerzen zugelassen. Laut aktuellen Leitlinien gehören sie zu den Medikamenten der ersten Wahl bei schmerzhaften Polyneuropathien und bei zentralen Schmerzen. Von den älteren Anti-

Tab. 1: Evidenzbasierte Therapie von neuropathischen Schmerzen. Dosisempfehlungen für Erwachsene.

Arzneistoff	Startdosis (mg) und Dosisintervall	Wirksame Dosis (Maximaldosis) (mg/d)	Besonderheiten
Antidepressiva			
TCA	10-25	50-75 (150)	Cave: AV-Block, Glaukom, Miktionsstörungen, Hypotension, Medikamenteninteraktionen
Amitriptylin	0-0-1		
Nortriptylin			
TCA	10-25	50-75 (150)	Wie Amitriptylin
Desipramin, Maprotilin	1-0-0		
SNRI			
Venlafaxin	37,5 1-0-1	75-225 (375)	off-label
Duloxetin	30 1-0-0	60 (120)	NW: Übelkeit, Erbrechen. Zulassung für diabetische Neuropathie
Antikonvulsiva			
Gabapentin	300 0-0-1	1200-2400 (3600)	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, kaum Interaktionen
Pregabalin	75 1-0-1	150 (600)	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, kaum Interaktionen, schneller Wirkeintritt
Carbamazepin	100-200 0-0-1	600-1200 (1400)	Effektiv bei Trigeminusneuralgie Häufige NW: Blutbildveränderungen, Leberschäden, Hyponatriämie, Medikamenten-Interaktionen wegen Enzyminduktion
Opioidanalgetika			
Tramadol ret.	50-100 1-0-1	Titration (600)	NW: Übelkeit, Hypotension
Morphin ret.	10-30 1-0-1	Titration (keine)	Kumulation bei Niereninsuffizienz und Alter
Oxycodon	10-20 1-0-1	Titration (keine)	Duale Galenik
Topische Therapie			
Lidocain-Pflaster	5% / 700 mg 1x täglich Mindestens 12 Stunden Pause	Bis 3 Pflaster täglich	Gute Wirkung auf Allodynie, keine systemischen Nebenwirkungen, keine Interaktion
Capsaicin-Salbe	0,025-0,075% 3-4x täglich	3-4x täglich	NW: anfängliches Hautbrennen
Capsaicin-Plaster	8%	Wirkung kann 3 Monate anhalten	NW: anfängliches Hautbrennen. Vorherige Lokalanästhesie nötig.
TCA = tri- bzw. tetrazyklisches Antidepressivum SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer			

konvulsiva wird nach wie vor Carbamazepin in der Indikation Trigeminalneuralgie empfohlen. Phenytoin gilt als Reservemedikament bei therapierefraktärer Trigeminalneuralgie und für Schmerzkrisen bei M. Fabry.

Unter den neueren Antidepressiva gibt es für Duloxetin und Venlafaxin gute Evidenz für eine Wirkung bei neuropathischen Schmerzen. Bei Duloxetin sollten die Patienten vor der anfangs oft auftretenden Übelkeit gewarnt werden, nach der Eindosierungsphase ist die Verträglichkeit meist gut. Unter den Trizyklika wird von den meisten Leitlinien Amitriptylin empfohlen, wobei es hier unterschiedliche Einschätzungen gibt. Von den schwachen Opioiden hat sich Tramadol, das neben der Bindung an MOR Opioidrezeptoren auch eine serotonerge und noradrenerge Wirkung hat, als wirksam herausgestellt. Das neue duale Analgetikum Tapentadol mit MOR- und serotonerger Wirkung wird bei neuropathischen Schmerzen derzeit erprobt.

Für neuropathische Schmerzen bei Polyneuropathien, insbesondere bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, und auch bei postherpetischer Neuralgie, können bei guter Studienlage zahlreiche Substanzen mit hoher Evidenz empfohlen werden. Weniger Evidenz als für die peripher bedingten neu-

ropathischen Schmerzen gibt es für zentrale Schmerzen, z. B. nach Rückenmarksverletzung oder nach zerebraler Ischämie. Hier werden im wesentlichen Gabapentin, Pregabalin und Amitriptylin empfohlen, in zweiter Linie Opiode. Für die diabetische Neuropathie können sogar vergleichende Aussagen gemacht werden. So wirken hier Duloxetin und Pregabalin etwa gleich gut, ähnlich mit niedrig dosiertem Amitriptylin. Allerdings ist das Risiko von Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen bei den Trizyklika höher, so dass sie für einen Teil der Patienten nicht in Frage kommen. Duloxetin wird von der englischen NICE-Leitlinie, die auch ökonomische Aspekte berücksichtigt, als Mittel der ersten Wahl bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie angesehen. Das Präparat ist in Deutschland speziell zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zugelassen. Ganz im Gegensatz dazu ist das neue hochdosierte Capsaicin-pflaster, welches lokale Brennschmerzen nach einmaliger Anwendung für bis zu drei Monate lindern kann, generell für periphere neuropathische Schmerzen zugelassen, mit Ausnahme der diabetischen Polyneuropathie. Es eignet sich besonders für umschriebene Schmerzareale wie bei der postherpetischen Neuralgie. Die Anwendung erfordert

eine vorherige Lokalanästhesie und sollte nur nach Schulung erfolgen. Das schon etwas länger verfügbare lokalanästhetische Lidocainpflaster ist speziell für die postherpetische Neuralgie zugelassen und eignet sich gut als Begleittherapie, wenn eine systemische Behandlung nur einen Teilerfolg erbringt. Obwohl die Kombination von Medikamenten mit verschiedenen Wirkprinzipien aus theoretischen Erwägungen sinnvoll ist und in der Praxis seit langem zum Einsatz kommt, liegen erst aus den letzten Jahren Daten zum Erfolg solcher Kombinationen vor. So besteht z. B. die Möglichkeit, Maßnahmen sowie Medikamente mit verschiedenen Angriffspunkten wie zum Beispiel Antikonvulsiva und Opiode in niedrigerer Dosierung als bei Einzelgabe zu kombinieren. Man muss jedoch berücksichtigen, dass sich auch die Nebenwirkungen den Substanzen addieren können.

Literatur bei der Verfasserin

KORRESPONDENZADRESSE
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
sommer@uni-wuerzburg.de



PD Dr. med. Johann Hagenah

Klinisch relevante Neurosonologie

Hirnparenchymsonografie bei neurodegenerativen Erkrankungen

Johann M. Hagenah, Lübeck

Die transkranielle Sonografie des Hirnparenchyms ist eine einfache und schnell durchführbare diagnostische Methode zum Nachweis eines Parkinson-Syndroms. In Projektion auf die Substantia nigra (SN) findet man in der Sonografie in der Regel ein hyperechogenes Areal – auch bei gesunden Probanden (Abb.1). Ältere Menschen haben eine größere hyperechogene Fläche als junge Menschen, so dass von einer Zunahme im Lebensverlauf ausgegangen werden muss [1]. Die Ursache für das echostarke Signal ist ungeklärt, bekannt ist, dass sowohl Metallablagerungen, bindegewebige Veränderungen oder aber Verkalkungen zu einer vermehrten Echogenität führen.

Bis zu 90 % der Patienten mit einem primären Parkinson-Syndrom zeigen eine vermehrte Hyperechogenität in Projektion auf die SN, d. h. eine Fläche, die einen bestimm-

ten cut-off-Wert (abhängig von dem entsprechenden Ultraschalllabor meistens zwischen 0,2–0,25 qcm) übersteigt. In gesunden Kontrollen findet man lediglich in 10–15 %

der Fälle eine vermehrte Hyperechogenität der SN [2].

Wesentliche Einsatzgebiete der Hirnparenchymsonografie sind die Abgrenzungen zu den Differenzialdiagnosen des primären Parkinson-Syndroms, also der Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P), der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) und dem Essentiellen Tremor [3]. Hier ist die vermehrte Echogenitätsanhebung der SN deutlich seltener zu finden als beim primären Parkinson-Syndrom. Ergänzend wird bei den sekundären Parkinson-Syndromen nach Hyperechogenitäten in

Projektion auf die weiteren Basalganglien gesucht, die gehäuft bei den sekundären Parkinson-Syndromen vorkommen, nicht aber bei dem primären Parkinson-Syndrom. Limitationen der Untersuchungsmethode bestehen bei einem eingeschränkten trans-temporalen Schallfenster und durch die Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse. Die Interrater Reliabilität ist allerdings bei erfahrenen Untersuchern bezogen auf das echogene Areal der SN hoch [4], für Befunde der weiteren Basalganglien liegen keine Interrater Vergleiche vor. Einen weiteren Schwachpunkt stellt die mäßige Spezifität der gefundenen Hyperechogenität der SN dar. Insbesondere bei der Abgrenzung verschiedener Bewegungsstörungen sowie bei Untersuchung von Angehörigen von Patienten mit Parkinson-Syndrom findet sich gehäuft eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Mittlerweile konnten in einigen anderen Bewegungsstörungen charakteristische Auf-

fälligkeiten in den Basalganglien oder dem Kleinhirn gefunden werden (Tab. 1), wie z. B. in fast allen bekannten Formen der monogenetischen Parkinson-Syndrome (Tab. 2). Insbesondere Befunde an asymptomatischen Mutationsträgern von monogenetischen Parkinson-Syndromen legen nahe, dass die Hyperechogenität der SN schon viele Jahre vor der Erkrankung bestehen kann und somit einen präklinischen Marker bzw.

einen Vulnerabilitätsfaktor darstellen könnte [5]. Prospektive bevölkerungsbasierte Längsschnittuntersuchungen wurden diesbezüglich in den letzten Jahren begonnen, um hier weitere Erkenntnisse zu gewinnen, die Ergebnisse sind hier abzuwarten.

Fazit

Bei der transkranialen Sonografie des Hirnparenchyms handelt es sich um eine einfach und schnell durchzuführende Untersuchung, die wertvolle Hinweise für die zugrunde liegende Bewegungsstörung geben kann, aber in ihrer derzeitigen Aussagekraft nicht überschätzt werden sollte.

LITERATUR

- 1 Hagenah J et al. Neuroimage 2010; 51: 28-32.
- 2 Schweitzer KJ et al. J Neural Transm. 2007; 114: 1167-71.
- 3 Walter U et al. Arch Neurol. 2007; 64: 1635-40.
- 4 Van de Loo S et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81: 1087-92.
- 5 Brüggemann N et al. Mov Disord. 2011; 26(5): 885-8.

KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Johann Hagenah
 Klinik für Neurologie
 UKSH, Campus Lübeck
 Maria-Goeppert-Str. 1
 23562 Lübeck
 Johann.hagenah@neuro.uni-luebeck.de

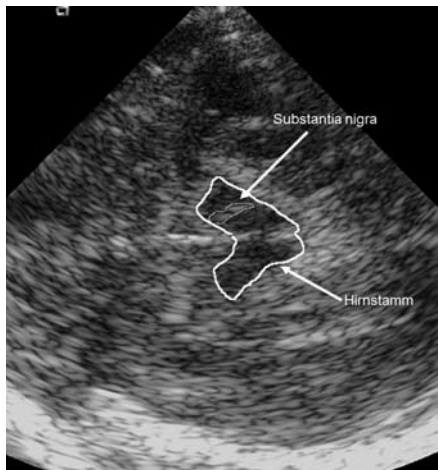


Abb. 1 Transkraniale Sonografie mit Darstellung eines hyperechogenen Areals in Projektion auf die Substantia nigra.

Tab. 1: Bewegungsstörungen, die mit der transkranialen Sonografie untersucht wurden.

- Primäres Parkinson-Syndrom
- Monogenetische Parkinson-Syndrome
- Sekundäre Parkinson-Syndrome (MSA, PSP, CBD)
- Dystonien (fokale Dystonien, DRD, DYT 6)
- M. Wilson
- Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)
- M. Gaucher
- M. Fahr
- Restless legs (RLS)
- Essentieller Tremor (ET)
- Orthostatischer Tremor (OT)
- Spinocerebelläre Ataxien (SCA)
- Friedreich Ataxie
- Chorea Huntington

Tab. 2: Monogenetische Parkinson-Syndrome die mit der transkranialen Sonografie untersucht wurden; SN = Substantia nigra.

Parkinson-Syndrom	Datenlage	Echogenität der SN
PARK 1 (SNCA)	Mehrere Fallberichte	Hyper
PARK 2 (Parkin)	Fallberichte und Familienuntersuchung	Hyper
PARK 6 (PINK1)	Mehrere Fallberichte und Familienuntersuchung	Hyper
PARK 7 (DJ-1)	Ein Fall	Hyper
PARK 8 (LRRK2)	Mehrere Fallberichte	Hyper
PARK 9 (Kufor-Rakeb)	1 Familie	Unauffällig

ANKÜNDIGUNGEN

18. bis 21. 1. 2012, Berlin
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft ANIM 2012

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Matthias Endres, Berlin
 Prof. Peter Vajkoczy, Berlin

KONGRESSEKRETÄR

Dr. Gerhard Jan Jungehülsing, Berlin
 jan.jungehuelising@charite.de

KONGRESSORGANISATION

Congrex Deutschland GmbH
 berlin@congrex.com, www.anim2012.de

15. bis 17. 3. 2012, Köln
56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Gereon R. Fink, Köln

WISSENSCHAFTLICHER SEKRETÄR

Priv.-Doz. Dr. Roland Sparing, Köln

KONGRESSORGANISATION

Thieme Congress, info@dgkn2012.de
 www.dgkn2012.de

19. bis 22. 4. 2012, Münster
38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und 9. Fortbildungsakademie

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Münster

KONGRESSEKRETÄRIN

Dr. Barbara Fiedler, Münster

KONGRESSORGANISATION

Intercongress GmbH
 Neuropaediatrie@intercongress.de

www.neuropaediatrie-congress.de



Prof. Dr. med. Uwe Schlegel

Aktuelle Neurologie

Symptomatische Behandlung bei Hirntumoren

Uwe Schlegel, Bochum

Die symptomatische Therapie bei Hirntumoren erfordert neurologische Kompetenz und ist zur Sicherung der Lebensqualität ebenso wichtig wie die tumorspezifische Therapie [1]. Sie muss darüber hinaus deren spezifische Erfordernisse wie z. B. Medikamenteninteraktionen berücksichtigen. Komorbiditäten und spezifische Risiken bei Gehirntumoren sind unter anderen hormonelle Störungen, Elektrolyt-entgleisungen, Thrombosen, Lungenembolien, Schmerzen und Therapienebenwirkungen, welche prophylaktische und therapeutische Maßnahmen erfordern. Besonders häufig sind die im Folgenden dargestellten Komplikationen und Begleiterkrankungen.

Hirndruck

Bei einer Hirndrucksteigerung durch Tumor mit Ödem oder Liquorpassagebehinderung wird zunächst eine intravenöse Therapie mit Dexamethason begonnen, z. B. mit einem Bolus von 40 mg, dann mit 4 x 4 mg pro die, die im Verlauf oral appliziert werden können. Bei einem massiven Ödem muss – ggf. zusätzlich – Mannitol 20 %, z. B. 3 x 125 ml pro Tag i. v., gegeben werden. Sind die Patienten durch Hirndruck so stark bewusstseinsgetrübt, dass eine Intubation mit Hyperventilation und Barbituratnarkose notwendig wird, muss unverzüglich eine entlastende operative Maßnahme erfolgen, sofern noch eine Aussicht auf eine sinnvolle Beeinflussung des Tumorleidens besteht.

Epileptische Anfälle

Zerebrale Anfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten mit primären Gehirntumoren auf. Insbesondere temporomesiale Tumorkomplexionen sind mit einer hohen Anfallsbereitschaft assoziiert. Zur medikamentösen

Tab. 1: Antiepileptika zur Monotherapie fokaler Epilepsien.

Levetiracetam	1000–3000 mg/d
Gabapentin	900–3600 mg/d
Valproinsäure	600–1800 mg/d (Enzyminhibitor)
Lamotrigin	100–500 mg/d
Oxcarbazepin	300–1800 mg/d (Enzyminduktor)
Topiramamat	50–500 mg/d
Carbamazepin	200–1200 mg/d (Enzyminduktor)
Phenytoin	300 – ? mg/d (Enzyminduktor)

Anfallbehandlung dieser fokalen bzw. fokal beginnenden Anfälle sind grundsätzlich die in Tab. 1 aufgelisteten Antiepileptika zugelassen und geeignet. Vom Verfasser werden bei neuroonkologischen Patienten wegen der fehlenden Interaktionen mit Zytostatika und wegen des raschen Wirkungseintritts Levetiracetam 2 x 500 mg bis 2 x 1500 mg pro die und (in zweiter Linie) Gabapentin 3 x 300 bis 3 x 1200 mg pro die (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich) bevorzugt. Eine preiswerte und gleichermaßen wirk-

same Alternative ist Valproat, das auch mit einer dieser beiden neueren Substanzen kombiniert werden kann. Valproat ist allerdings ein Enzyminhibitor, der den Metabolismus von Zytostatika hemmen, deren Serumkonzentration anheben und damit ihre Toxizität erhöhen kann.

Interessant ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer aktuellen Analyse des Patientenkollektives der EORTC-Studie („Stupp-Studie“), die den derzeitigen Therapiestandard bei Glioblastomen definiert hat [2]. Danach haben Patienten, die zusätzlich zur Strahlentherapie und Temozolomid-Chemotherapie Valproat als Antiepileptikum erhielten, signifikant stärker von der Chemotherapie profitiert als Patienten ohne oder mit einem nicht enzyminhibierenden Antiepileptikum, allerdings zum Preis erhöhter Knochenmarktoxizität [3]. Insofern ist bei sorgfältiger Berücksichtigung und Überwachung dieser verstärkten Toxizität Valproat durchaus ein Antiepileptikum der ersten Wahl bei Patienten unter Chemotherapie eines malignen Glioms.

Psychische Störungen

Bei mehr als 80 % der Patienten mit Hirntumoren finden sich psychische Störungen. Dies sind Anpassungsstörungen mit Angst, depressiven Reaktionen, Trauer und Verzweiflung, wie sie von anderen onkologischen Patienten bekannt sind. Zusätzlich können die Erkrankung und deren Behand-

Tab. 2: Medikamentöse Therapie psychomotorischer Unruhe.

mit produktiv psychotischen Symptomen:

Atypische Neuroleptika

Amisulprid	50–800 mg/die
Risperidon	0,5–4 mg/die
Olanzapin	5–20 mg/die
Quetiapin	50–450 mg/die
(Sedierende Wirkung ist u.U. erwünscht!)	

ohne produktiv psychotische Symptome:

Niederpotente Neuroleptika

Melperon	25–100 mg/die
Promethazin	25–100 mg/die
Chlorprotixen	25–100 mg/die

Tab. 3: Medikamentöse Therapie des depressiven Syndroms.

(ängstlich) agitiert:

Mirtazapin	30–45 mg/die
(sedierende Komponente, senkt Krampfschwelle nicht)	

antriebsgemindert, keine (!) Suizidalität

Selektive Serotonin Re-Uptake Inhibitoren (SSRIs)	
Citalopram	30–40 mg
Paroxetin	20–40 mg
Sertralin	50–150 mg

Wegen des verzögerten Wirkungseintritts oft Benzodiazepine nötig, z. B. Lorazepam 3 x 0,5 mg (1 mg) pro Tag

lung zu schwerwiegenden neurologischen und psychischen Behinderungen mit Verlust von persönlicher Integrität und Unabhängigkeit sowie zu sozialer Isolation führen. Bei all diesen Patienten ist das Angebot einer kontinuierlichen psychoonkologischen Betreuung unabdingbar. Psychotherapeutische Hilfen und medikamentöse Ansätze sind allerdings dadurch eingeschränkt, dass die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für organisch bedingte psychische Störungen durch die direkte Beteiligung des ZNS aufweisen. Es kann zu Störungen von Bewusstsein, Kognition, Affekt, Psychomotorik und Persönlichkeit als Ausdruck einer organischen Hirnschädigung kommen. Zusätzlich bestehen ausgeprägte, reaktiv bedingte psychiatrische Störungen, bei denen es sich meist um affektive Störungen

und Angsterkrankungen handelt. Die in dieser Situation eingesetzten Psychopharmaka und ihre Dosierungen richten sich nach der Indikation (Tab. 2, 3):

Bei einem akuten Erregungszustand empfiehlt sich Haloperidol i. v. 2 bis 10 mg, ein bis zwei Mal pro Tag plus Lorazepam 1–2,5 mg sublingual. Bei psychomotorischer Unruhe und produktiv psychotischen Phänomenen setzt der Autor Risperidon 0,5–4 mg/die oder Quetiapin 50–450 mg/die ein. Dabei ist die sedierende Wirkung erwünscht. Bei depressiven Zuständen muss unterschieden werden zwischen ängstlich agitierten und antriebsgeminderten Depressionen: bei agitierten Patienten empfiehlt sich Mirtazapin 30–45 mg/die, nur bei nicht (!) suizidalen antriebsgeminderten Patienten kann Citalopram 30–40 mg pro die eingesetzt werden.

Dabei stellen diese Medikamente eine Auswahl dar. Andere Substanzen der gleichen Gruppen können ebenso eingesetzt werden.

LITERATUR

- 1 Schlegel U, Weller M, Westphal M (Hrsg.) Neuroonkologische Therapie. Zuckschwert Stuttgart 2008.
- 2 Stupp R et al. N Engl J Med. 2005; 352: 987.
- 3 Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Neurology 2011; 77: 1156.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Uwe Schlegel
Neurologische Klinik
Knappschafts Krankenhaus
Klinikum der Ruhr-Universität
In der Schornau 23–25
44892 Bochum
uwe.schlege@kk-bochum.de

DGN INTERN

Wie entsteht das Bewusstsein?

Zu Gast auf dem Neurologenkongress in Wiesbaden 2011: Medizin-Nobelpreisträger Gerald M. Edelman aus San Diego

Vor bald 40 Jahren beschrieb Medizin-Nobelpreisträger Gerald M. Edelman die chemische Struktur von Antikörpern und erhielt zusammen mit Rodney R. Portner im Jahr 1972 den Nobelpreis für Medizin. Heute erforscht er die Evolution des menschlichen Bewusstseins und geht der Frage nach, wie der Verbund der Moleküle und Nervenzellen die höheren Funktionen des Gehirns hervorbringen konnte. Der Gastvortrag von Professor Edelman im Rahmen der 84. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) war ein neurowissenschaftlicher Höhepunkt, der sich mit den höchsten Leistungen des Nervensystems beschäftigt.

Die Evolution des Geistes

Mit seiner Theorie der neuronalen Gruppenselektion („Neural Group Selection Theory“) stellt Professor Edelman die Entwicklungsprozesse im Gehirn in den Kontext der Darwin'schen Evolutionstheorie und moderner Selektions-Modelle. „Das Gehirn ist kein Computer, denn es ist nicht nach einem Plan entstanden. Wie unser Körper ist auch unser Bewusstsein das Ergebnis eines seit Millionen Jahren wirkenden Selektionsprozesses“, erklärte der Gründer und Direktor des Neurosciences Institute im kalifornischen San Diego. Und er fügte hinzu: „Mit strikten Computermodelelln von Gehirn und Geist kommt man der Wahrheit nicht näher. Die Entwicklung des komplexesten Organs und seine Leistungen können mit ihnen nicht beschrieben werden.“

Mit lernenden Robotern dem Bewusstsein auf der Spur

Das menschliche Gehirn ist, wie alle anderen Organe, Ergebnis eines immerwährenden Evolutionsprozesses. Das gleiche gilt also auch für seine Leistungen, also auch für das Bewusstsein. In seinem Gastvortrag identifizierte Edelman zunächst die neuronalen Prozesse, die für die Schlüsselmerkmale des Bewusstseins verantwortlich sind. Wie aus der Dynamik dieser Prozesse das menschliche Bewusstsein entsteht, erklärte der Forscher



mit einer globalen Theorie des Gehirns. Um seine Theorie zu testen, entwickelte Prof. Edelman zusammen mit seinen Mitarbeitern am Neuroscience Institut eine Reihe von Robotern mit simulierten Nervensystemen. Anders als herkömmliche Roboter sind sie als intelligente denkende Maschinen, basierend auf biologischen Prinzipien konzipiert und darauf programmiert, ihr Verhalten selbstlernend zu ändern. Prof. Edelman berichtete von den aufschlussreichen Versuchen mit diesen Robotern, und präsentierte aktuelle Magnetenzephalographie-Daten menschlicher Probanden, die seine Theorie unterstützen. Welche Konsequenz diese Erkenntnisse für die Zukunft der Neurologie bedeuten, war ebenfalls Thema dieses spannenden Vortrags.

EINLADUNG

26. bis 29. 9. 2012, CCH Hamburg

85. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

TAGUNGSTHEMEN

Schlaganfall, Stenosen hirnversorgender Arterien, Multiple Sklerose und andere neuroimmunologische Erkrankungen (z. B. Vaskulitis), Neurodegenerative Erkrankungen (z. B. M. Parkinson, Demenz), Polyneuropathien und Muskelerkrankungen, Epilepsie, Neuroonkologie, Schmerz (z. B. Kopfschmerz, neuropathischer Schmerz)

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Christian Gerloff, Hamburg

Wissenschaftliches Sekretariat:

Dr. Friedhelm Hummel, Hamburg

DGN-Fortbildungsakademie:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
k.schilling@uke.de

DEADLINES

Abstracteinreichung: 30. 3. 2012

Einreichung Videoforum: 30. 4. 2012

Frühe Registrierung: 31. 7. 2012

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION

Congrex Deutschland GmbH
dgn@congrex.de
www.dgnkongress.org



Prof. Dr. med. Peter Young

Schlafstörungen

Diagnostik und Therapie von Hypersomnien

Peter Young, Münster

Hypersomnie-Diagnostik ist durch die klinische Anamnese mit dem Leitsymptom der exzessiven Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet. Für die technische Diagnostik muss die Polysomnographie (PSG), der Multiple Schlaflatenztest (MSLT), die HLA-Typisierung und die Liquoruntersuchung mit einbezogen werden. Therapeutisch lassen sich die Non-REM Symptome bei der Narkolepsie und der Hypersomnie vergleichbar behandeln.

In der Internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (International classification of sleep disorders II, ICSD II) werden unter der Subgruppe Hypersomnien verschiedene Erkrankungen aufgeführt, deren Kardinalsymptom die exzessive Tagesschläfrigkeit darstellt. Zu dieser Gruppe von Schlafstörungen werden die Narkolepsie mit und ohne Kataplexie sowie die Gruppe der (idiopathischen) Hypersomnien gezählt. Die Hypersomnien werden wiederum unterteilt in Hypersomnien mit überlanger Schlafphase und Hypersomnien ohne überlange Schlafphase. Die exzessive Tagesschläfrigkeit als führendes Symptom aller Hypersomnieformen ist klinisch nicht sicher von der einer symptomatischen Tagesschläfrigkeit bei nächtlichen Atmungsstörungen, wie dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) zu unterscheiden. Patienten mit Narkolepsie berichten häufiger, dass nach einer kurzen Schlafphase am Tage ein starker Erholungseffekt zu bemerken ist. Patienten mit Narkolepsie berichten häufiger einen gestörten Nachtschlaf, hypnagoge Halluzinationen, Schlafähmungen und automatisches Handeln als Patienten mit einer Hypersomnie. Die klinische Anamnese gibt auch Hinweise auf vollständige oder partielle Kataplexien. In der weiterführenden Diagnostik muss das Ziel sein, die exzessive Tagesschläfrigkeit zu objektivieren. Hierzu ist die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) geeignet, in der für verschiedene Alltagssituationen die Wahrscheinlichkeit einzunicken abgefragt wird. In der ESS geben 24 Punkte die maximale Schläfrigkeit an. Ab einem Wert von 12 wird von exzessiver Tagesschläfrigkeit gesprochen. Bei der Narkolepsie wie auch bei der Hypersomnie wird in der Regel ein Wert in der ESS von über 14 Punkten gefunden. Die apparative Diagnostik der Narkolepsie und der Hypersomnie macht eine Polysom-

nographie (PSG) sowie einen Tagschlafstest erforderlich. Mit Hilfe der PSG müssen nächtliche Atmungsstörungen ausgeschlossen werden als die häufigste Ursache nächtlicher Weckreaktionen, die im Rahmen der Sauerstoffabfälle durch die nächtliche fehlende Atmungsaktivität verursacht werden. Als Tagschlafstest wird der Multiple Schlaflatenztest (MSLT) angewendet. In diesem Test wird der Patient fünfmal am Tag (alle 2 Stunden) aufgefordert einzuschlafen. Als Messparameter wird die mittlere Einschlafzeit aus allen fünf Tests ermittelt. Gem. ICSD II wird für die Narkolepsie eine mittlere Einschlafzeit von unter acht Minuten gefordert. Weiterhin ist das Auftreten von REM-Schlaf in mehr als einem Einzeltest als hoch spezifisch für die Narkolepsie anzusehen. Die Bestimmung des HLA-Haplotypen DQB*01 0602 ist ebenfalls von diagnostischem Nutzen. Dieses HLA-Merkmal ist am stärksten mit der Narkolepsie assoziiert und wird sehr viel seltener in der gesunden Bevölkerung gefunden. Bei diagnostischer Unklarheit bezüglich einer Narkolepsie mit Kataplexie wird zusätzlich eine Liquoruntersuchung auf das Vorliegen von erniedrigtem Hypocretinspiegel (unter 110 pg/ml) empfohlen. Da Hypocretin bei der Mehrzahl von Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie entweder im Liquor nicht mehr messbar oder erniedrigt ist, kommt der Bestimmung des Hypocretins beim Verdacht auf das Auftreten inkompletter Kataplexien eine besondere Bedeutung zu.

Im klinischen Alltag ist die Differenzierung der Narkolepsie ohne Kataplexie von der Hypersomnie mit und ohne überlange Schlafdauer oft sehr schwierig. Die Hypersomnien zeigen keine der REM-Symptome wie Schlafähmungen, Hypnagoge Halluzinationen oder gar Kataplexien. Entsprechend der ICSD II wird für die Diagnose-

stellung der Hypersomnien die exzessive Tagesschläfrigkeit und eine mittlere Einschlafzeit im MSLT von 6,2 Minuten + 3 Minuten gefordert. Die Hypersomnie mit überlanger Schlafdauer zeichnet sich durch eine verlängerte Schlafperiode über 10 Stunden aus. Diese wiederum lässt sich am besten mittels Aktigraphie ermitteln.

Entscheidend für die weitere Diagnostik für die Hypersomnie ist der sichere Ausschluss einer zu Grunde liegenden internistischen oder psychiatrischen Erkrankung. Hierzu zählen die Schilddrüsenstörungen, andere Stoffwechselerkrankungen, Anämien und chronische Infekte aus dem Gebiet der inneren Medizin, aus dem Gebiet der Psychiatrie in erster Linie depressive Störungen.

Therapeutisch kommen für die Hypersomnie und die Narkolepsie zur Behandlung der Non-REM Symptome in erster Linie Stimulantien, wie das Modafinil, retardiertes Methylphenidat und antriebssteigernde Antidepressiva wie z. B. Venlafaxin in Frage. Modafinil ist im Bereich der Hypersomnien, solange es sich nicht um eine gesicherte Narkolepsie handelt, nur als off-label Indikation zu verabreichen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Peter Young
Sektion für Schlafmedizin am
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1 Gebäude A1
48149 Münster
young@uni-muenster.de

INFO

MedReport-Archiv im
Internet: www.medreports.de





Prof. Dr. med. Christian Gerloff

WAKE-UP: eine internationale Studie zum Einsatz moderner bildgebender Verfahren in der Akuttherapie des Schlaganfalls

Wenn einen im Schlaf der Schlag trifft – WAKE-UP

Gut 250.000 Patienten erleiden jedes Jahr in Deutschland einen Schlaganfall. Es wird damit gerechnet, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 mehr als verdoppelt. Jeder fünfte Patient erleidet seinen Schlaganfall im Schlaf und wacht mit den Symptomen auf. Man nennt dies den „Wake-up Stroke“. Das Schlimme daran ist, dass diese Patienten nicht mit der einzig verfügbaren spezifischen Therapie, der sogenannten Thrombolyse behandelt werden dürfen.

Die Thrombolyse erhöht die Erholungschancen deutlich, darf aber nur angewendet werden, wenn bekannt ist, wie lange der Schlaganfall bei Behandlungsbeginn zurückliegt und wenn dieses „Zeitfenster“ 4,5 Stunden nicht überschreitet. Die Information zum Zeitfenster ist bisweilen schon tagsüber nur ungenau durch Befragen von Angehörigen, Passanten oder des Patienten selbst zu erhalten, beim Schlaganfall während des Schlafes bleibt es unklar.

Eine neue Vorgehensweise in der Auswertung von Magnetresonanztomografie-(MRT)-Bildern des Gehirns erlaubt nun erstmals, die Information über den Beginn des Schlaganfalls objektiv zu erhalten. Mit einer Sicherheit von ca. 90 % kann durch die

Kombination zweier MRT-Bildsequenzen nachgewiesen werden, dass der Schlaganfall nicht länger als 4,5 Stunden zurückliegt. Dies wurde in zwei Studien an insgesamt 763 Patienten gezeigt. Dieser Nachweis eröffnet die Möglichkeit, dass in Zukunft auch Patienten mit Schlaganfall im Schlaf die Thrombolyse erhalten und davon profitieren können.

Um den Nutzen eines solchen Vorgehens zu beweisen, fördert die Europäische Union das Projekt WAKE-UP unter Leitung der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf mit 11,6 Millionen Euro. Das Projekt ist auf fünf Jahre ausgelegt und stellt eine Kooperation von internationalen Partnern aus England, Frankreich, Spanien,

Dänemark, Belgien und Deutschland dar. Die ersten der geplanten 800 Patienten werden 2012 in die Studie einbezogen.

Die Bewilligung von öffentlichen Forschungsgeldern in dieser Höhe für eine industrieunabhängige klinische Schlaganfallstudie durch die Europäische Union stellt einen Meilenstein für die klinisch-neurologische Forschung in Deutschland dar. Bei positivem Ausgang könnten durch dieses neue Vorgehen jedes Jahr etwa 2000 Menschen in Deutschland und mehr als 30.000 in Europa vor Behinderungen oder Tod durch Schlaganfall gerettet werden. Ein positives Ergebnis würde die klinische Praxis deutlich verändern.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
gerloff@uke.de



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan Schwab

Die EU unterstützt eine Phase-3-Studie zur therapeutischen Hypothermie nach akutem Schlaganfall

Therapeutische milde Hypothermie als neue Therapieoption nach akutem Schlaganfall?

Die Europäische Union unterstützt eine große multizentrische Studie zur Evaluation der milden Hypothermie nach akutem Schlaganfall. Dies bedeutet einen Durchbruch für die Schlaganfallforschung in Europa, insbesondere da eine Studie zur milden Hypothermie nach Schlaganfall, die seit vielen Jahren gefordert wurde, jetzt endlich beginnen kann.

Milde Hypothermie, d. h. die Absenkung der Körpertemperatur, ist eine schon lange experimentell überprüfte hocheffektive Maßnahme zur Behandlung akuter ZNS-Schäden. In verschiedenen Schlaganfallmodellen konnte

gezeigt werden, dass die Absenkung der Körpertemperatur auf 33–35°C zu einer dramatischen Reduktion der Schlaganfallgröße führen kann. Allerdings war die Übertragung dieser experimentellen Befunde in den

klinischen Alltag zur Behandlung von Patienten nach Schlaganfall bisher nicht möglich. Dagegen hat sich Hypothermie als Therapiemaßnahme schon heute als hocheffektives Verfahren zur Behandlung von Gehirnschäden nach Reanimation, neonataler Hypoxie und – allerdings nur in kleineren Studien – auch nach Schlaganfall erwiesen. Trotzdem war eine große randomisierte Studie bis heute nicht möglich, da die Unterstützung für eine solche Studie auf

nationaler Ebene nicht ausreichend war. Das FP-7 Programm der Europäischen Union macht es jetzt möglich, den Nutzen moderater Hypothermie innerhalb von 5,5 Stunden nach Schlaganfall zu untersuchen. Die sogenannte EuroHYP-1 Studie ist eine randomisierte Phase-3-Multizenterstudie, die an 1500 Patienten diese Therapie und deren Nutzen untersuchen wird. Dabei wird die Körpertemperatur bei den Patienten auf 34–35°C abgesenkt und die Hypothermie über 24 Stunden aufrechterhalten. Ziel und End-

punkt ist das funktionelle Outcome der Patienten drei Monate nach Schlaganfall. Mit dieser Studie wird zum ersten Mal ein völlig neues Therapiekonzept nach akutem Schlaganfall evaluiert. Insbesondere können hier auch Patienten eingeschlossen werden, für die die Thrombolyse als erste Maßnahme nicht in Frage kommt oder die auf diese Behandlung nicht ausreichend ansprechen. Die Studie wird im Jahr 2012 beginnen und in ganz Europa 1500 Patienten einschließen. Koordinierendes Studienzentrum

ist die Neurologische Universitätsklinik in Erlangen. Weitere Informationen unter: www.eurohyp.org

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan Schwab
 Ärztlicher Direktor
 Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Erlangen
 Schwabachanlage 6
 91054 Erlangen
stefan.schwab@uk-erlangen.de



Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer

Die DGN und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose stellen neue Multiple-Sklerose-Leitlinien und Qualitätshandbücher für den Praxisalltag vor

Praxisalltag erleichtern und medizinische Standards sicherstellen

Die erste MS-Pille, neue Antikörpertests und Diagnosekriterien: Auf dem Gebiet der MS-Forschung hat sich in diesem Jahr einiges bewegt. Damit niedergelassene Neurologen, aber auch Hausärzte immer auf dem aktuellsten Wissensstand sind, gibt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in regelmäßigen Abständen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (MS) heraus. Die jüngste Überarbeitung, die im Rahmen einer Pressekonferenz auf der 84. Jahrestagung der DGN vorgestellt wurde, haben die Experten des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) federführend im Auftrag der DGN erstellt. Darüber hinaus hat das KKNMS in Ergänzung zur Leitlinie zwei Qualitätshandbücher zu den MS-Medikamenten Natalizumab und Fingolimod mit Handlungsempfehlungen für den Praxisalltag erarbeitet.

Basis einer jeden Leitlinie sind wissenschaftliche Publikationen und Studien, die hinsichtlich ihrer Qualität eingeordnet und kritisch bewertet werden. „Die evidenzbasierte Medizin zielt darauf ab, Patienten immer anhand der besten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu behandeln“, unterstrich Prof. Dr. Bernhard Hemmer, stellvertretender Vorstandssprecher des KKNMS auf der Pressekonferenz „In unserer jüngsten Überarbeitung der MS-Leitlinien stellen wir Ärzten erstmals auch Evidenztabelle zur Verfügung, sodass unsere Handlungsempfehlungen einfacher und besser nachvollzogen werden können“, ergänzt Prof. Dr. Ralf Gold, Vorstandsmitglied des KKNMS, der die Arbeitsgruppe Leitlinien für die DGN und das KKNMS koordiniert.

Darüber hinaus greifen die neuen Leitlinien die revidierten Diagnosekriterien nach McDonald auf und erläutern die vereinfach-

ten MRT-Kriterien nach Swanton. „Insbesondere freut uns, dass wir nur sechs Monate nach EU-Zulassung von Fingolimod, dem ersten oralen MS-Medikament, unseren niedergelassenen Kollegen bereits detaillierte Hinweise zum Anwendungsbereich sowie möglichen Risiken und Nebenwirkungen an die Hand geben können“, so Hemmer weiter. Dabei seien die KKNMS-Experten zum Teil über die Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA hinausgegangen, um bestmögliche Sicherheit im Umgang mit dem neuen Präparat zu gewährleisten. Grundsätzlich wird empfohlen, alle Patienten, die auf die neue Therapie eingestellt werden, im Rahmen von verfügbaren Registerprogrammen zu dokumentieren, so z.B. PANGAEA bei Fingolimod.

Auch bei Natalizumab, einem weiteren MS-Therapeutikum, gibt es wichtige Neuerungen: Seit diesem Mai gilt der Nachweis von

JC-Virus-Antikörpern im Blut als möglicher Biomarker für das Risiko, unter Behandlung eine schwere Hirnhautentzündung (progressive multifokale Leukenzephalopathie, kurz PML) zu entwickeln. In den Leitlinien werden die Studien dazu kritisch reflektiert und es wird erörtert, bei welchen Patientengruppen der Bluttest sinnvoll ist.

Qualitätshandbücher für den Praxisalltag

Die Leitlinienkapitel zu den Medikamenten Natalizumab und Fingolimod erscheinen zusätzlich in je einem gesonderten Qualitätshandbuch, das durch Patientenaufklärungsbogen, Checkliste und Workflow-Tabelle abgerundet wird. „Gerade bei Medikamenten, die so stark ins Immunsystem der Patienten eingreifen, ist es wichtig, Standards in der Anwendung sicherzustellen. Deshalb haben wir uns für die Handbücher als von der Pharmaindustrie unabhängiges Instrument entschieden, das niedergelassenen Neurologen die Arbeitsabläufe im Praxisalltag erleichtern soll“, erläutert Hemmer. Leitlinien und Qualitätshandbücher entstanden in enger Abstimmung mit dem Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. und der Task Force „Versorgungsstrukturen“ des KKNMS.

Pressemitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 30. September 2011



Prof. Dr. med. Christian E. Elger (FRCP)

Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie

Die tiefe Hirnstimulation wird seit Jahren außerordentlich erfolgreich bei der Behandlung von Symptomen der Parkinsonschen Erkrankung eingesetzt. Daher besteht in vielen neurochirurgischen Kliniken in Deutschland große Erfahrung mit der Implantation von Elektroden in diverse thalamische Kerne. Die tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie geht von der Vorstellung aus, dass Schaltkreise (Papez-Zirkel) zwischen Thalamus und vor allen Dingen den mesialen temporalen Strukturen bestehen, die ebenfalls positiv durch Stimulation dahingehend beeinflusst werden können, dass Anfälle weniger häufig auftreten.

Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen dies als eine gute Möglichkeit. Anwendungsbeobachtungen an kleinen Patientengruppen zeigten ebenfalls ein so viel versprechendes Ergebnis, dass in den Vereinigten Staaten eine Studie aufgelegt wurde. In der sogenannten SANTE-Studie (Fisher et. al., 2010) wurden über 100 Patienten in einem zunächst geblindeten Verfahren stimuliert bzw. nicht stimuliert. Bereits in dieser Phase zeigte sich eine Auftrennung in der Wirksamkeit der Stimulation gegenüber der Scheinstimulation. In der anschließenden freien Phase, bei der alle Patienten einer tiefen Hirnstimulation des vorderen Thala-

muskerne zugeführt wurden, zeigte sich eine weitergehende Besserung, so dass insgesamt von einer Responder-Rate (Besserung über 50 %) bei tiefer Hirnstimulation von über 60 % ausgegangen werden kann. Sechs Patienten wurden sogar längerfristig anfallsfrei.

Bezüglich der Komplikationsrate zeigte sich die tiefe Hirnstimulation als wenig komplikationsträchtig. Die Veränderungen bezüglich Kognition und Emotion (Richtung depressive Entwicklung) waren im Verlauf der Studie wieder aufgehoben, so dass von einer ausgesprochen niedrigen Nebenwirkungsrate ausgegangen werden kann.

Die gute Erfolgsrate der Hirnstimulation bei langjährig pharmakoresistenten Patienten zeigt, dass die Methode ein weiterer Baustein in der Epilepsitherapie ist. Nicht zu vergessen ist allerdings, dass der Phänotyp des Epilepsiepatienten ein höchst variabler ist und damit kein einheitliches Krankheitsbild zur Verfügung steht. Erst der zukünftige klinische Einsatz nach der gerade erfolgten CE-Zertifizierung in Europa wird zeigen, welche Patientengruppen besonders geeignet sind. Von Seiten der Herstellerfirma (Medtronic) besteht ein großes Bemühen, möglichst alle in Europa implantierten Patienten zu erfassen, um den sogenannten Responder auf diese Therapie zu identifizieren.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Christian E. Elger (FRCP)
Klinik für Epileptologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
christian.elger@ukb.uni-bonn.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

EU-Zulassung für Vyndaqel®

Berlin, 17. November 2011: Das Arzneimittel Vyndaqel® (Wirkstoff Tafamidis) ist von der Europäischen Kommission für die Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen worden.

TTR-FAP ist eine seltene, progressive und tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung, von der weltweit rund 8.000 Menschen betroffen sind (mit Häufungen in Portugal und Schweden) [1,2,3]. Vyndaqel ist das erste und derzeit einzige zugelassene Arzneimittel, das ein Fortschreiten peripherer neurologischer Störungen bei Patienten mit TTR-FAP verzögern kann.

Mutationen im Transthyretin (TTR)-Gen können dazu führen, dass instabiles TTR gebildet wird, das sich zu Amyloidfibrillen ansammelt. Amyloidfibrillen können sich in unterschiedlichen Organen ablagern, zum Beispiel in den Nerven,

den Nieren oder im Herzen, und dort die normale Organfunktion beeinträchtigen [3,4].

Vyndaqel ist ein neuartiger spezifischer Transthyretin-Stabilisator, der verhindern soll, dass diese fehlgefalteten Proteine entstehen und es infolgedessen zu Amyloidablagerungen kommt, die eine Neurodegeneration und eine Verminderung der neurologischen Funktionsfähigkeit bewirken [3]. In der zulassungsrelevanten Studie (Fx-005) wurde die Stabilisierung von Transthyretin bei 98 % der Patienten unter Einnahme von Tafamidis und bei keinem Patienten unter Einnahme von Placebo nach 18 Monaten beobachtet

(gezeigt durch in vitro Nachweis) [5].

Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie Fx-005 und der unverblindeten 12-monatigen Erweiterungsstudie Fx-006, in der die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Tafamidis bei Patienten mit TTR-FAP beurteilt wurden. In diesen klinischen Studien hat sich Tafamidis hinsichtlich der Verzögerung des Fortschreitens peripherer neurologischer Störungen als wirksam erwiesen. Zudem wurde in diesen Studien bei Patienten unter Therapie mit Tafamidis eine um 51–81 % geringere Verschlechterung der neurologischen Funktion, der Funktion der großen Nervenfasern (Maß für die Muskelkraft) und der Funktion der kleinen Nervenfasern (Maß für die Sinnesempfindung) beschrieben als bei Patienten unter Placebo. Die Thera-

pie mit Tafamidis führte darüber hinaus zu einem verbesserten Ernährungszustand (gemäß modifiziertem Body-Mass-Index, mBMI). Dass ein Abfall des mBMI mit der Progression der Erkrankung korreliert, wurde in der 18-monatigen zulassungsrelevanten Studie gezeigt.

Die vollständige EU-Fachinformation zu Vyndaqel finden Sie in Kürze unter www.emea.europa.eu.

LITERATUR

- 1 Dattilo PB Cases J 2009; 2: 9295-9298.
- 2 Ando Y et al. Arch Neurol 2005; 62: 1057-1062.
- 3 Benson MD et al. Muscle Nerve 2007; 36: 411-423.
- 4 Hou X et al. FEBS J 2007; 274: 1637-1650.
- 5 Data on file Pfizer Inc, New York, NY.

Nach einer Presseinformation der Pfizer Deutschland GmbH

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie TEMSO im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht

Teriflunomid – ein oraler Wirkstoff gegen multiple Sklerose

Paris (Frankreich) – 5. Oktober 2011 - Sanofi (EURONEXT: SAN und NYSE: SNY) und sein Tochterunternehmen Genzyme haben heute bekanntgegeben, dass die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie TEMSO mit Teriflunomid (Aubagio™^(*)) bei einmal täglicher oraler Gabe im *New England Journal of Medicine* (NEJM) veröffentlicht wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass Teriflunomid in einer Dosis von 14 mg die jährliche Schubrate signifikant senkte, das Fortschreiten der Behinderung verzögerte und verschiedene, mit Magnetresonanztomografie (MRT) ermittelte Maße der Krankheitsaktivität verbesserte, unter anderem das Auftreten neuer Hirnläsionen oder eine Verschlechterung bereits bestehender Läsionen. Teriflunomid hat ein gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil mit einem mit Placebo vergleichbaren Anteil von Berichten zu unerwünschten Ereignissen.

„Die TEMSO-Daten zeigen die positiven Wirkungen von Teriflunomid: Die Schubrate wurde gesenkt, die Behinderungsprogression verzögert und die Anzahl der im Magnetresonanztomogramm (MRT) sichtbaren Läsionen verringert“, erklärte Dr. Paul O'Connor, Leiter der MS-Klinik im St Michael's Hospital in Toronto (Kanada) und Hauptprüfer der

TEMSO-Studie. „Diese Ergebnisse, die über einen Zeitraum von zwei Jahren hinweg stabil blieben, liefern uns klinisch relevante Daten zu Teriflunomid.“

An der zweijährigen TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral)-Studie nahmen 1088 Patienten mit schubförmiger MS aus 126 Zentren in 21 Ländern teil. TEMSO ist die erste Studie eines umfassenden klinischen Entwicklungsprogramms mit über 4000 Teilnehmern in 36 Ländern. Hierbei handelt es sich um eines der am breitesten angelegten, umfangreichsten klinischen Programme, die mit einer in der Entwicklung begriffenen oralen Substanz gegen MS durchgeführt werden: Fünf klinische Phase-III-Studien sind entweder bereits abgeschlossen oder laufen noch.

Im August 2011 wurde bei der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA ein Antrag auf Zulassung von Teriflunomid eingereicht; bei

der europäischen Gesundheitsbehörde EMA wird der Zulassungsantrag voraussichtlich im ersten Quartal des Jahres 2012 eingehen. Beide Anträge umfassten bzw. umfassen unter anderem auch die Ergebnisse der TEMSO-Studie.

TEMSO hat gezeigt, dass einmal täglich eingenommenes Teriflunomid im Vergleich zu Placebo:

- Das jährliche Schubrisiko um 31 % (beide $p < 0,001$) signifikant senkte.
- Die Zeitdauer bis zum ersten Schub signifikant verlängerte.
- Das Risiko einer bestätigten Behinderungsprogression dauerhaft über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte.
- Verschiedene Standard-Magnetresonanztomografie(MRT)-Krankheitsaktivitätsmaße im Vergleich zu Placebo verbesserte, und zwar offenbar mit einem dosisabhängigen Effekt zugunsten der 14-mg-Dosis:
 - Reduktion der Krankheitslast (um 39,4 % [$p = 0,03$] bzw. 67,4 % [$p < 0,001$] bei 7 mg bzw. 14 mg)
 - Reduktion gadoliniumanreichernder T1-Läsionen (relative Risikoreduktion um 57 % bzw. 80 %, $p < 0,001$ für beide Dosis-

stufen);

- Reduktion der Anzahl sichtbarer weiterhin aktiver Einzelherde pro MRT-Scan (relative Risikoreduktion um 48 % bzw. 69 %, $p < 0,001$ für beide Dosen).

Unerwünschte Ereignisse unter Teriflunomid waren in der Regel leicht bis mittelschwer, konnten mit bekannten Therapien unter Kontrolle gebracht werden und führten nur selten zum Therapieabbruch. Am häufigsten waren Durchfall, Übelkeit, Leberenzymanstiege (die in der Mehrzahl leicht und asymptomatisch waren und keinen dosisabhängigen Effekt aufwiesen) und Verminderung der Haardichte. Im Allgemeinen waren Durchfall, Übelkeit und Haarausfall lediglich leicht bis mittelschwer ausgeprägt und vorübergehend und führten nur selten zum Therapieabbruch.

(*) Aubagio™ ist der bei den Gesundheitsbehörden eingereichte registrierte Produktname der Prüfsubstanz Teriflunomid.

Nach einer Presseinformation der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Präsentation der jüngsten Studienergebnisse auf dem Kongress der EFNS Kombinationstherapie verspricht umfassenden Effekt bei Patienten mit Alzheimer Krankheit (AD)

Budapest, Ungarn – 13. September 2011. Bei einem Satellitensymposium im Rahmen des 15. Kongresses der European Federation of Neurological Societies [1] (EFNS) in Budapest stellten Professor David Wilkinson, Professor Paul Francis und Professor José Luis Molinuevo Ergebnisse vor, die für sich sprechen: Die Kombinationstherapie aus einem Cholinesterase-Inhibitor (ChEI) und Memantin (AXURA®, ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist) verspricht einen bedeutenden Fortschritt in der Therapie der AD.

Es gibt Hinweise darauf, dass die kognitiven Fähigkeiten, das Sozialverhalten und die Kommunikationsfähigkeiten von Alzheimer-Patienten gewahrt bleiben und sie länger in der Lage sind, grundlegende Alltagstätigkeiten zu verrichten. Laut Dr. David Wilkinson, Southampton, verfallen Alzheimer-Patienten im Verlauf der Krankheit unweigerlich in eine körperliche und geistige Abhängigkeit von Pflegepersonen. Wichtigstes Ziel der modernen Therapie sollte es daher

sein, den Krankheitsfortschritt aufzuhalten sowie den AD-Patienten und den sie versorgenden Personen eine höhere Lebensqualität zu ermöglichen. Die Therapie mit einer Kombination aus dem ChEI Donepezil und Memantin ist eine Möglichkeit, den Gesundheitszustand des Patienten zu erhalten.

Dr. Paul Francis, London, erläuterte, dass der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin und der ChEI Donepezil unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen. In klini-

schen Untersuchungen mit gesunden Patienten wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Medikamenten bei der Anwendung als Kombinationstherapie nachgewiesen. Es gibt im Gegenteil präklinische Hinweise auf umfangreiche, potentiell synergistische Wirkungen, wenn das glutamaterge und das cholinerge Neurotransmissionssystem gleichzeitig angesprochen werden. Die kombinierte Behandlung mit Memantin und Donepezil verbessert die ACh-Freisetzung in einem größeren Ausmaß als die Summe der beiden Medikamente für sich.

Dr. José Luis Molinuevo, Barcelona, untermauerte Dr. Francis' Äußerung anhand von Daten aus klinischen und Langzeit-Beobachtungsstudien. Die Ergebnisse offenbaren

eine Besserung der kognitiven und funktionellen Fähigkeiten, des Verhaltens und des Gesamtbildes bei Alzheimer-Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Memantin und Donepezil erhalten haben. Offenbar wird der Verlust der kognitiven und funktionellen Fähigkeiten unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit ChEI weiter verzögert.

Quelle

- 1 Satellitensymposium "Combination treatment in Alzheimer's disease" unter Vorsitz von David Wilkinson, UK, im Rahmen des 15. Kongresses der European Federation of Neurological Societies, am 12. September 2011 in Budapest, Ungarn

Nach einer Presseinformation der Merz Pharmaceuticals GmbH