

# **Aktuelles vom 62. Jahresmeeting der American Academy of Neurology (AAN)**

Zusammengestellt von

Prof. Dr. V. Limmroth<sup>1</sup>, Prof. Dr. M.Maschke<sup>2</sup>, Prof. Dr. B.Tettenborn<sup>3</sup>, Dr. L.Pageler<sup>1</sup> und Prof. Dr. H-C Diener<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinik Für Neurologie und Palliativmedizin, Klinikum Köln-Merheim, Köln

<sup>2</sup>Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier

<sup>3</sup>Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

<sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Unversitätsklinikum Essen

## **Zusammenfassung**

Vom 09.04.-16.04.2010 fand das 62. Jahresmeeting der American Academy of Neurology statt, dem inzwischen größten Kongress für klinische Neurologie weltweit. Im folgenden fassen wir die wichtigsten Präsentationen auf den folgenden Gebieten zusammen:

- **Schlaganfall**
- **Multiple Sklerose**
- **Parkinson und Bewegungsstörungen**
- **Demenzen**
- **Epilepsie**
- sonstiges (PNP, ALS, Muskelerkrankungen, GBS, Myasthenie, Fibromyalgie)

## **Neues zum Schlaganfall**

1. Körperliche Aktivität senkt Schlaganfall-Risiko bei Männern und Frauen
2. Schlaganfall-Risiko: Rauchen reduziert Benefit moderaten Alkoholkonsums
3. Gesunder Lebensstil lohnt sich auch nach einem Schlaganfall
4. Chiropraktische Manipulationen mit Infarkten im Posteriorstromgebiet assoziiert.
5. Intracranielle Angioplastie und/oder Stenting bei über 80jährigen mit einer 3fachen Komplikationsrate assoziiert
6. Sicherheit von elektivem Coiling von kleinen cerebralen Aneurysmen ( $\neq < 7\text{mm}$ )
7. Periprozedurale Schlaganfall- und Todesraten bei 18.205 Patienten nach Carotis Angioplastie und Stenting

## **1. Körperliche Aktivität senkt Schlaganfall-Risiko bei Männern und Frauen**

Eine frühere Analyse der Framingham-Studie kam vor Jahren zu dem Ergebnis, dass moderate bis anspruchsvolle körperliche Aktivität das Schlaganfall-Risiko zu senken vermag. Diese Beobachtung galt aber paradoxerweise nur für Männer. Eine neuerliche Auswertung der Originaldaten, die nun um weitere Daten von Nachkommen der ursprünglichen Kohorte ergänzt wurde, bestätigte die alten Studienergebnisse – jetzt aber auch für Frauen. Zur Quantifizierung der körperlichen Aktivität wurde neuerdings ein Score namens PAI (physical activity index) geschaffen, in den nicht nur der Zeitaufwand der Tätigkeiten einfluss, sondern auch ihre Gewichtung je nach geschätztem Sauerstoffverbrauch. Über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren wurden 509 Schlaganfälle in 103.296 Personenjahren gezählt. Das Schlaganfall-Risiko in den beiden Tertilen mit moderater und anspruchsvoller körperlicher Aktivität war 36 und 37 Prozent geringer als in dem Drittel mit geringer Aktivität. Nach statistischer Adjustierung verringerte sich zwar der Vorteil der körperlich Aktiven bis unter das Signifikanz-Niveau. Bezogen auf den PAI-Score blieb aber der Zusammenhang körperlicher Anstrengung und verringertem Schlaganfall-Risiko robust. Dies galt nun für Männer und Frauen gleichermaßen.

Pikula A et al. Physical activity and risk of stroke. The Framingham study. S02.001

## **2. Schlaganfall-Risiko: Rauchen reduziert Benefit moderaten Alkoholkonsums**

In einer groß angelegten britischen Studie wurden 22.524 Personen im Alter zwischen 39 und 79 Jahren auf ihre Rauch- und Trinkgewohnheiten beobachtet, sowie der Einfluss ihres Verhaltens auf das Schlaganfall-Risiko ausgewertet. Während der zwölf Jahre dauernden Untersuchung traten 864 Schlaganfälle auf. Entsprechend den Ergebnissen bisheriger epidemiologischer Studien wurde ein positiver Effekt moderaten Alkoholkonsums ermittelt. Ihr Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, war gegenüber Abstinenzlern um 37 Prozent verringert. Dies galt aber nur für Nichtraucher. Bei Menschen mit Nikotinkonsum ging der Schutzeffekt des Alkohols komplett verloren. Als moderater Alkoholkonsum galt in dieser Studie ein Genuss von zwei bis drei Gläsern Rotwein pro Tag oder eines anderen alkoholischen Getränkes mit entsprechender Prozentzahl. Für höheren Alkoholkonsum wurde hingegen eher ein nachteiliger Effekt auf das Schlaganfall-Risiko beobachtet.

Li Y et al. Smoking reduces benefit of moderate alcohol consumption. S02.2009

### **3. Gesunder Lebensstil lohnt sich auch nach einem Schlaganfall**

Der positive Einfluss eines gesunden Lebensstils auf die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamtsterblichkeit ist in mehreren Studien hinlänglich untersucht und dokumentiert worden. Ungeklärt blieb bis zuletzt allerdings, welchen Benefit ein gesunder Lebensstil in der Sekundärprävention nach einem zerebrovaskulären Ereignis haben kann. Dazu wurden aus einem repräsentativen Querschnitt der amerikanischen Bevölkerung (15.299 Personen) speziell 406 Menschen mit Schlaganfall in der Vorgeschichte beobachtet. Diese waren durchschnittlich 67 Jahre alt und die Geschlechter waren mit 53 Prozent Frauen nahezu gleich verteilt. Nach einer Untersuchungszeit in den Jahren 1988 bis 1994 wurden sie über weitere sechs Jahre nachverfolgt, um die Mortalität einschätzen zu können. In die Untersuchung eines gesunden Lebensstils gingen fünf Parameter ein:

- ≥ 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag
- Regelmäßige Bewegung > 12 x pro Monat
- Halten eines gesunden Körpergewichtes, was - sehr großzügig - mit einer BMI-Spanne von 18,5 bis 29,9
- Moderater Alkoholkonsum (bis zu 1 Drink pro Tag für Frauen und bis zu 2 Drinks pro Tag für Männer)
- Nichtraucher

Nach statistischer Berichtigung von Störgrößen ergaben sich für die einzelnen Parameter folgende signifikante Risikominderungen hinsichtlich der Gesamtmortalität: 43 Prozent durch Rauchverzicht und 34 Prozent durch regelmäßige Bewegung. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde durch 1 – 4 Portionen Obst und Gemüse sowie durch mindestens 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag gleichermaßen um 70 Prozent reduziert.

Am auffälligsten war die Risikominderung durch Kombination verschiedener Parameter gesunder Lebensführung. Ohne Vorliegen eines einzigen der genannten Parameter reduzierte sich die Gesamtmortalität um 90 Prozent, wenn alle fünf Kriterien berücksichtigt wurden. Bei vier von fünf Faktoren betrug die Reduktion 78 bis 89 Prozent, und bei drei von fünf Faktoren waren es immer noch 61 bis 84 Prozent.

Towfighi et al. Impact of healthy lifestyle practices on mortality after stroke in the US. S02.002

### **4. Chiropraktische Manipulationen mit Infarkten im Posteriorstromgebiet assoziiert.**

Um den möglichen Einfluss von in der jüngeren Vergangenheit stattgefundenen Traumata auf die territoriale Verteilung von Schlaganfällen sowie Vertebralisdissekatoren zu untersuchen, sind in den Jahren 2004 bis 2009 alle stationär aufgenommenen

Schlaganfälle prospektiv in einem Universitätskrankenhaus von Los Angeles untersucht worden. Neben den allgemeinen Informationen zum Schlaganfall, vaskulären Risikofaktoren, einer kompletten ätiologischen Aufarbeitung, wurden die Patienten insbesondere auch im Hinblick auf gerade durchgemachte Traumata, Manipulationen an der Halswirbelsäule und chiropraktischen Therapien befragt und untersucht. Die Lokalisation und das Ausmaß der Ischämien wurden durch Kernspintomographien und Computertomographien gesichert. Insgesamt waren 69 von 1076 Schlaganfällen mit einer cervicalen arteriellen Dissektion (6,4% aller Fälle) assoziiert. Die Patienten hatten dabei ein Durchschnittsalter von 47 Jahren, waren zu 51% Frauen mit einem mittleren NIHSS von 5 (1-15). Ischämien im Posteriorstromgebiet traten dabei in 35% der Fälle auf. Bilaterale arterielle Dissektionen waren bei 9% der Patienten zu beobachten. 19 der 69 Patienten (27%) hatten in der kürzeren Vorgeschichte vor der Ischämie ein Trauma oder eine chiropraktische Manipulation erlitten. Die chiropraktische Manipulation war bei 8 Patienten durchgeführt worden und damit noch vor Sport- und Autounfällen das häufigste vorangegangene Trauma. Dabei erlitten über 60% der Patienten mit Dissekaten nach chiropraktischen Manövern eine Ischämie im Posteriorstromgebiet.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass in der untersuchten Kohorte ca. 6-7% aller stationär aufgenommenen Schlaganfälle auf Dissekate zurückzuführen waren. Erwartungsgemäß auffällig ist das vergleichsweise junge Alter der Dissekat-Patienten von unter 50 Jahren. Bei etwa einem Drittel der Patienten ließen sich aktuelle Traumen mit dem aufgetretenen Dissekat assoziieren, wobei chiropraktische Manöver am häufigsten waren. Diese Studie ist insofern von Bedeutung, als dass sie uns erstmals relativ klare Daten zur Häufigkeit von Dissekaten und dem Zusammenhang mit Traumata liefert. Im Umkehrschluss bleibt aber auch festzuhalten, dass bei über der Hälfte der Patienten mit Ischämien durch Dissekate keine traumatische Ätiologie in der Vorgeschichte eruierbar ist.

Sanossian N et al. Antecedent chiropractic manipulation may be more frequently associated with posterior circulation territory strokes. PO2.078

## **5. Intracranielle Angioplastie und/oder Stenting ist in über 80jährigen mit einer 3-fachen Komplikationsrate assoziiert**

Durch verbesserte Techniken und zunehmender Routine bei intracraniellen Interventionen steigt auch die Rate älterer Patienten, die Interventionen unterzogen

werden. Kürzlich zeigten jedoch mehrere kleinere Fallstudien, dass mit zunehmendem Alter die Komplikationsrate deutlich ansteigt. In der vorliegenden Studie wurden die gepoolten Daten von Patienten aus 5 spezialisierten Zentren untersucht, die sich einer Intervention unterzogen hatten. Ergebnisse: Insgesamt standen die Daten von 244 Patienten zur Verfügung: davon waren 15 Patienten zum Zeitpunkt der Intervention 80 Jahre oder älter. Im Vergleich zu den Patienten unter 80 Jahren litt die Gruppe über 80 Jahre häufiger unter Hypertonus (87% vs 69%) sowie häufiger an koronarer Herzerkrankung 73% versus 36%. Ein periprozeduraler Schlaganfall oder Tod traten bei 23% der Patienten in der Gruppe 80jährigen auf, während dies nur bei 7% in der Gruppe der unter-80jährigen der Fall war. Die Komplikationsrate war damit in der Gruppe der älteren Patienten 3fach gegenüber der Gruppe der Jüngeren erhöht. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass auch in der dieser kleinen Gruppen von Patienten, ein deutlich höheres Risiko bei älteren Patienten bestand im Rahmen der Intervention einen Schlaganfall zu erleiden. Dieses Ergebnis war teilweise bereits in grösseren Studien, die Interventionen mit operativen Eingriffen vergleichen (z.B. SPACE-Studie) herausgekommen und hatte überraschenderweise gezeigt, dass gerade ältere Patienten eher von einem operativen Eingriff profitieren.

Taylor RA et al. Intracranial angioplasty and/or stent placement in octogenarians is associated with a threefold greater risk of peri-procedural stroke or death. S 18.001

## **6. Sicherheit von elektivem Coiling bei kleinen cerebralen Aneurysmen ( $\leq$ 7mm)**

Mit zunehmender Verfügbarkeit neuroradiologischer Interventionen werden auch zunehmend kleine Aneurysmen gecoiled. Das Ruptur-Risiko kleiner Aneurysmen nach Coiling ist jedoch weiterhin unklar. Mehrere Studien zeigten jedoch, dass von allen rupturierten Aneurysmen, der Anteil der Aneurysmen unter 7mm relativ hoch war. Die Frage ob Aneurysmen, die kleiner als 7mm sind, gecoiled werden sollten, wird daher weiter kontrovers diskutiert. Zur Klärung der Frage wurden die Daten von 587 Patienten mit 648 gecoilten kleinen Aneurysmen aus 9 Zentren gepoolt.

Die Patienten waren im Durchschnitt 54 Jahre alt, 71% waren Frauen, die Durchschnittsgröße der Aneurysmen betrug 4,8mm. Bei 59,4% aller Aneurysmen handelte es sich um Anterior-Aneurysmen. Die Gesamtrate der symptomatischen und asymptomatischen Komplikationen betrug 6,1%, dabei mit schweren Komplikation 1,7%, jedoch keiner Letalität. Die Rate an symptomatischen Blutungen betrug 0,8% (5/647), die Rate an asymptomatischen Blutungen 2,6% (17/647). Die Gesamtrate an thrombo-embolischen

Komplikationen betrug 3,6%, wovon wiederum 0,9% (6/647) symptomatisch waren. Zusammenfassend kann für die untersuchte Population gefolgert werden, dass das Coiling von kleinen Aneurysmen sicher ist. Die symptomatischen Komplikationen lagen bei ca. 1,7%. Wichtig wären allerdings Studien zur spontanen Rupturrate von kleinen Aneurysmen um diese Daten mit Ergebnissen von Interventionsstudien vergleichen zu können. Ferner werden Langzeit-Follow-ups benötigt um die Langzeit-Sicherheit besser beurteilen zu können.

Zaidat O et al. Safety of elective coiling of cerebral aneurysms equal or less than 7mm: a multicenter analysis. S 18.002

## **7. Periprozeduale Schlaganfall- und Todesraten bei 18.205 Patienten nach Carotis Angioplastie und Stenting**

Durch verbesserte Techniken und zunehmende Routine bei intracraniellen Interventionen, werden Interventionen inzwischen insbesondere bei Patienten mit einem vermeintlich hohen perioperativen Risiko interventionell behandelt. Die folgende Metaanalyse untersuchte alle Interventionsstudien mit Carotis-Angioplastie und Stenting, die zwischen Januar 2000 und Juni 2009 publiziert worden waren. Die Studien mussten ein Follow-up von mindestens 30 Tagen aufweisen. In die Analyse konnten insgesamt 46 Studien mit insgesamt 18205 Patienten aufgenommen werden. Die Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt (33-93 Jahre), davon 66% Männer. Der durchschnittliche Stenosegrad betrug 81%. Die periprozeduale Komplikationsrate (leichter Schlaganfall, schwerer Schlaganfall oder Tod innerhalb der ersten 30 Tage) betrug im Durchschnitt 4,8% (0-9,6%). Da in die Analyse auch frühe Daten (ersteingeschlossener Patient: 1997) beinhaltet werden darf ferner angenommen werden, dass durch verbesserte Materialien sowie durch zunehmende Erfahrung der spezialisierten Zentren inzwischen eine weiter verbesserte Komplikationsrate erreicht werden konnte. Insgesamt kann jedoch festgestellt werden, dass inzwischen Carotis-Angioplastie mit Stenting mit einem vertretbaren 30-Tage-Risiko durchgeführt werden können.

Maud A et al. A review of peri-procedural stroke and death rates in 18205 patients undergoing carotid angioplasty and stent placement. S 18.003

## Neues zur Multiplen Sklerose

1. Neues zur Genetik der MS
2. Epidemiologie der MS: vermehrt eine weibliche Erkrankung ?
3. Glatirameracetat: 2 x pro Woche 20mg versus täglicher Gabe
4. Glatirameracetat: Kombination mit Teriflunamid
5. Cladribin Tabletten: Weitere Daten aus der CLARITY-Studie
6. Fingolimod: Daten aus der Extensionsphase der TRANSFORMS-Studie
7. Natalizumab: Safety Update
8. Statine in der Behandlung der MS
9. Kognitive Störungen: Symptomatische Behandlungen mit Donezeptil
10. Motorische Defizite: Symptomatische Behandlung mit Fampridin
11. Schwangerschaft und Therapie der MS
12. Vitamin D und MS

### 1. Neues zur Genetik der MS

An der Bedeutung von DR2 oder HLA DRb1 1501 als klassische genetische Marker für Multiple Sklerose, aber auch für andere Autoimmunerkrankungen hat sich in den letzten Jahren nichts geändert. Grosse internationale Studien, wie die GAMES-Studie, eine weltweit durchgeführte Genom-Kopplungsanalyse hatte zu keinen wesentlichen zusätzlichen Erkenntnissen geführt. 2004-2007 waren in einer an vielen großen MS-Zentren und zentral koordinierten Genom-Assoziationsstudie (mittels DNA Mikroarray) insgesamt 931 Familien-Trios (= erkrankte Person und beide Eltern) untersucht worden und mit 789 Kontrollen verglichen worden. Die Untersuchung von 334923 SNPs (single-nucleotide polymorphisms) erbrachte mittels einer mehrstufigen Analysetechnik zwei SNPs im Interleukin-2-Rezeptor-alpha Gen (IL2RA) und ein SNP im Interleukin-7-Rezeptor-alpha Gen (IL7RA), die eine starke Assoziation mit der Entwicklung einer MS hatten (Hafler et al. 2007).

In einer Meta-Analyse 4 großer Genom-Untersuchungen wurden weitere 1300 MS-Patienten aus der BENEFIT sowie der BEYOND-Studie sowie 3000 weitere Kontrollen hinzugefügt, so dass nun über 5000 Patienten und 12.000 Kontrollen auf 2.500.000 SNPs untersucht werden konnten (Affymetrix Genechip 6.0 platform). Ergebnis: Die bisherigen Kandidaten wurden bestätigt, neben DR2, HLA DRb1 1501, den IL2-

Rezeptor-, auch die IL-7-Rezeptor-Gene. Darüber hinaus wurden 3 neue Kandidaten-Gene identifiziert: der Kuppel-like Factor 2 (KLF2), ein Gen (rs1004246), das die Migration von T-Zellen regelt, sowie der Early B cell factor (EBF1; rs254837), der in die B-Zell Differenzierung involviert ist. Die Studie ist eine der größten jemals zur Genetik der MS durchgeführten Untersuchungen. Bemerkenswert an den Ergebnissen dieser Studie ist, dass selbst unter 2,5 Millionen SNPs nur die bekannten Kandidaten-Gene und nur 2 neue Loci gefunden werden konnten. Offensichtlich ist MS keine Erberkrankung per se, aber verschiedene Gene, die immunologische Funktionen kodieren beeinflussen die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung und deren Ausprägung.

De Jager P et al. Meta-Analysis of MS Genome Scans V2.0 implicates new susceptibility genes involved in proliferation and differentiation. IN 1-1.002

## **2. Epidemiologie der MS: vermehrt eine weibliche Erkrankung?**

Der Vergleich zweier Erhebungen im westlichen Teil des amerikanischen Bundesstaates Washington brachte zutage, dass sich der Frauenanteil bei Menschen mit einer MS-Diagnose in den letzten drei Dekaden erheblich ausgeweitet hat. Die Arbeitsgruppe um George Kraft, Seattle, Washington (USA), wertete dazu epidemiologische Daten aus den Jahren 1979 und 2006 aus. Bei ähnlichen demographischen Gegebenheiten und prozentual gleicher MS-Prävalenz hat sich die Geschlechterverteilung deutlich verschoben. Das Verhältnis Frauen : Männer betrug 1979 noch 2,5 : 1 und lag 27 Jahre später bereits bei mehr als 4 : 1. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Theodora Panou, Heraklion (Griechenland). Sie verglich die jährlichen MS-Inzidenzraten auf Kreta aus den Jahren 1980 bis 1984 mit denen aus den Jahren 2006 bis 2008. Während dieses Zeitraumes kam es zu einem deutlichen Anstieg der Fälle von 1,51 auf 5,28/10.000. Dieser Anstieg fiel bei Frauen mit einem Zuwachs von 1,41 auf 7,25/10.000 wesentlich stärker aus als bei Männern (von 1,62 auf 3,37/10.000). Panou brachte diese Entwicklung mit der zunehmenden Verstädterung auf der griechischen Insel in Verbindung, zumal die MS-Häufigkeit in ländlichen Gebieten kaum angestiegen ist und die Erkrankung dort bei Frauen und Männern annähernd vergleichbare Zuwachsraten aufwies.

Kraft G et al. MS is increasingly becoming a female disease. P 01.176

Panou T et al. Rising incidence of MS in females along with urbanisation. P 01.169

## **3. Glatirameracetat 2 x pro Woche versus täglicher Gabe**

Die optimale Dosierung von Glatirameracetat (GA) ist nach wie vor unklar. In einer großen randomisierten Studie war vor kurzem die doppelte tägliche Dosis (40mg s.c./Tag) gegen die zugelassene Dosierung von 20mg s.c. täglich getestet worden. Hier

hatten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit gezeigt. Daher kam wiederholt die Frage auf, ob nicht auch geringere Dosierungen als 20mg/täglich wirksam sein könnten. In einer kleinen Pilotstudie wurden 48 RRMS-Patienten, die bereits seit mindestens einem Jahr mit GA in der zugelassenen Dosis von 20mg täglich behandelt worden waren, in zwei Therapiegruppen randomisiert. Die eine erhielt GA weiterhin täglich (also 140mg pro Woche), die andere nur noch zweimal pro Woche (also 40mg pro Woche). Ergebnis: nach weiteren zwei Jahren ergaben sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit. Weder bei der jährlichen Schubrate, noch beim mittleren EDSS, beim Anteil schubfreier Patienten und bei der Quote der Patienten ohne Krankheitsprogression kam eine Differenz zwischen beiden Gruppen zum Vorschein. Dasselbe galt für alle MRT-Untersuchungen. Die Inzidenz von Lipoatrophien, lokalen injektionsbedingten Reaktionen und systemischen Reaktionen nach der Injektion ging jedoch unter der niedrigeren Applikation von GA signifikant zurück. Zusammenfassend zeigte die Studie eine identische Wirksamkeit beider Dosierung, jedoch eine Verbesserung des Nebenwirkungsprofils in der Gruppe der niedrigeren Dosierung. Die Ergebnisse sollten allerdings noch in einer größeren Multicenter-Studie bestätigt werden, bevor sie regelhaft in der Praxis umgesetzt werden.

Caon C et al. Twice weekly versus daily glatirameracetate: results of a randomized, rater-blinded prospective clinical trial in RRMS. S 11.002

#### **4. Kombinationstherapie aus Teriflunomid und Glatirameracetat**

Bei Teriflunomid, das derzeit in der Phase-III zur Behandlung der schubförmigen MS untersucht wird, handelt es sich um eine Substanz, welche die *de novo*-Synthese von Pyrimidin blockiert und damit die T- und B-Zell-Proliferation reduziert, ohne zytotoxisch zu wirken. Es ist der Hauptmetabolit von Leflunomid, das als Prodrug schon seit Jahren krankheitsmodifizierend bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. Als Monotherapie bei RRMS hat sich Teriflunomid in seinen beiden Dosierungen von 7 und 14 mg/d bereits als wirksam zur Senkung der MRT-Aktivität (> 60 Prozent) und als gut verträglich erwiesen. Als Zusatztherapie zu Interferon beta ergab sich nach 24 Wochen eine dosisabhängige Reduktion Kontrastmittel anreichernder T1-Läsionen (7 mg: 56 Prozent; 14 mg: 81 Prozent). Darüber hinaus kam es unter 14 mg zu einer deutlichen Senkung der Schubrate. Freedman bewertete die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie als akzeptabel und sprach von einer synergistischen Wirkung beider Behandlungsansätze. In der nun vorgelegten dreiarmligen Studie wurde Teriflunomid 7 bzw. 14 mg vs. Placebo bei RRMS-Patienten getestet, die seit mindestens 26 Wochen mit einer stabilen GA-

Dosierung behandelt worden sind. Die 123 Studienteilnehmer im Durchschnittsalter von 41 Jahren hatten einen mittleren EDSS von 2,5 und bei 41 Prozent wurde im vorangegangenen Jahr kein Schub festgestellt. Nach Randomisierung ergab sich allerdings für die mit 7 mg behandelten Patienten ein doppelt so hoher Anteil von Personen mit Gadolinium anreichernden Läsionen in der Voruntersuchung als in den beiden anderen Gruppen (28,6 Prozent vs. 12,8 und 14,6 Prozent). Das führte wahrscheinlich dazu, dass nach 24 Wochen der Anteil der Patienten, die frei von Kontrastmittel anreichernden Läsionen waren, in der 7mg-Gruppe mit 61 Prozent geringer ausfiel als in der Placebogruppe (73,2 Prozent) und in der 14 mg-Gruppe (81,6 Prozent). So erklärte sich auch, dass die Läsions-Anzahl in der 7 mg-Gruppe signifikant gesenkt werden konnte, nicht aber in der 14 mg-Gruppe. Für die Abnahme des Läsionsvolumens ergab sich allerdings wieder eine dosisabhängige Beziehung, wobei in der 14 mg-Gruppe auch das Signifikanzniveau erreicht wurde. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Teriflunomid und GA sind damit akzeptabel und vergleichbar mit der Kombinationstherapie aus Teriflunomid und Interferon beta. Als unerwünschte Ereignisse wurden unter Verum dosisabhängig insbesondere Hautprobleme gesehen. Mit jeweils drei Fällen kamen die meisten schweren Nebenwirkungen in der Placebogruppe und der 7 mg-Gruppe vor. Zum vorzeitigen Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse kam es in sieben Fällen (drei in der 7 mg- und vier in der 14 mg-Gruppe).

Freedman et al. Oral Teriflunamid or placebo added to glatiramer acetate for 6 month in patients with rrMS: safety and efficacy results. S 21.001

## **5. Weitere Daten zu Cladribin Tabletten: Hoher Anteil an Patienten ohne messbare Krankheitsaktivität**

In der CLARITY-Studie (CLAdRibine Tablets in treating MS orally) wurden Cladribin Tabletten versus Placebo über einen Zeitraum von zwei Jahren bei insgesamt 1.326 Patienten mit schubförmig verlaufender MS (RRMS nach McDonald-Kriterien; EDSS  $\leq$  5,5) getestet. Jetzt wurde eine aktuelle Post-hoc-Analyse der Phase III-Studie zur Freiheit von messbarer Krankheitsaktivität vorgestellt. Cladribin Tabletten wurden in den Dosierungen 5,25 und 3,5 mg/kg KG auf zwei der drei Studienarme verteilt. Die Tabletten wurden im ersten Behandlungsjahr in vier oder in zwei Therapiekursen über jeweils vier bis fünf Tage in jeweils der ersten Woche eines Monats gegeben. Im zweiten Behandlungsjahr erhielten alle Probanden aus den beiden Verumgruppen zwei identische Therapiekurse. Freiheit von messbarer Krankheitsaktivität wurde als Schubfreiheit, Ausbleiben einer bestätigten Behinderungsprogression, sowie Fehlen subklini-

scher MRT-Krankheitsaktivität in 2 MRT-Parametern (Gadolinium anreichernde T1-Läsionen und aktive T2-Läsionen) definiert. Schubfreiheit zeigte sich bei 79 und 80 Prozent der Patienten unter Cladribin Tabletten vs. 61 Prozent unter Placebo. Für die beiden Verumgruppen wurde ferner eine Chance von 85 und 86 Prozent ermittelt, keine Behinderungsprogression zu erleiden (Placebo: 79 Prozent). Als hochsignifikant erwiesen sich außerdem die Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, frei an subklinischer, radiologisch feststellbarer Krankheitsaktivität zu bleiben. Frei von Gadolinium anreichernenden T1-Läsionen waren 91 und 87 Prozent vs. 48 Prozent unter Placebo, und frei von aktiven T2-Läsionen im MRT waren 63 und 62 Prozent vs. 28 Prozent. Insgesamt ergab sich somit ein Anteil der Patienten ohne messbare Krankheitsaktivität von 44 und 43 Prozent in den beiden Cladribin-Gruppen gegenüber 16 Prozent in der Placebogruppe. Der rasche Wirkeintritt der Substanz, der sich mit hohen Quoten an Freiheit von messbarer Krankheitsaktivität bereits nach 24 Wochen Behandlung gezeigt hatte (70 und 67 Prozent vs. 39 Prozent unter Placebo), konnte somit für einen großen Teil der Patienten über die gesamte Studiendauer von 96 Wochen aufrecht erhalten werden.

Giovannoni G et al. Analysis of clinical and radiological disease activity free status in patients with RRMS treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. S 21.008

## **6. Fingolimod: Daten aus der TRANSFORMS – Extensions-Phase**

Der Therapieeffekt von oralem Fingolimod (FTY720) bei RRMS bleibt auch über das zweite Behandlungsjahr erhalten. Die Unterlegenheit einer Therapie mit Interferon beta-1a i.m., wie sie sich im ersten Behandlungsjahr herausgestellt hatte, konnte auch durch einen späteren Wechsel auf Fingolimod zu Beginn des zweiten Behandlungsjahres nicht ganz aufgeholt werden. Zu diesem Ergebnis kam die Extensions-Phase der Zwölf-Monats-Studie TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interferoN vS FTY720 Oral in RRMS). Zur Erinnerung: In der dreiarmligen doppelblinden, randomisierten Vergleichsstudie mit Double-Dummy-Design an insgesamt 1.292 Patienten wurde Fingolimod in 1 x täglichen Dosierungen von 0,5 und 1,25 mg mit Interferon beta-1a i.m. 30 µg 1 x wöchentlich verglichen. Die Schubraten nach einem Jahr Behandlung wurden mit 0,33 für Interferon berechnet sowie mit 0,16 in niedriger und 0,20 in hoher Dosierung von FTY720. Gegenüber Interferon beta-1a i.m. ergab sich somit eine Reduktion der Schubraten um 52 und 38 Prozent bei den 1.153 Patienten, die bis zum Ende an der Studie teilnahmen. Diesen Patienten wurde angeboten, an der Extensions-Phase der Studie über ein weiteres Jahr teilzunehmen. Mit 1.027 Patienten nahmen 89 Prozent daran teil. Diejenigen, die zuvor Fingolimod erhielten, blieben bei ihrer Therapie in der

bisherigen Dosierung. Die Interferon-Patienten hingegen wurden neu auf die beiden Fingolimod-Dosierungen randomisiert. Für die anscheinend wirksamere niedrigere Dosierung stellte sich nach dem zweiten Behandlungsjahr annähernd ein Erhalt der deutlich erniedrigten Schubrate heraus. Sie lag am Ende durchschnittlich bei 0,18. In der Gruppe, die von Interferon auf Fingolimod 0,5 mg wechselte, wurde die Schubrate am Ende immerhin noch um 31 Prozent gesenkt, sie lag damit aber immer noch höher als bei denjenigen Patienten, die von Anfang an mit Fingolimod behandelt worden waren.

Khatri B et al. 24-month efficacy and safety outcomes from the TRANSFORMS extension study of oral fingolimod (FTY 720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. P03.125

## **7. Tysabri: Safety - Update**

Für Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (MS), die sich unter Behandlung mit Interferon beta (IFN beta) oder Glatirameracetat (GA) als therapieresistent erweisen oder eine hohe Schubrate aufweisen, steht seit Juli 2006 in Europa und in den USA der monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri®) zur Verfügung. Das Sicherheitsprofil blieb allerdings bis zuletzt nicht unproblematisch, da – wenn auch nur vereinzelt – immer wieder Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) aufgetreten sind. Die Zulassungsbehörden hatten aufgrund von 3 PML-Fällen, die Rahmen der Phase-III-Studien aufgetreten waren, der Einführung von Tysabri nur unter der Auflage zugestimmt, umfassende Register einzurichten, in denen mögliche alle Tysabri-Patienten erfasst werden, Zwischenfälle unter Therapie mit Natalizumab genauestens verfolgt und dokumentiert werden. Diese Register laufen unter den Akronymen TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health) und TYGRIS (Tysabri Global observation program In Safety). Aktueller Stand (3/2010): insgesamt waren bislang ca. 67.000 Patienten unter Therapie, derzeit werden weltweit ca. 42.000 Patienten mit Natalizumab behandelt, davon werden ca. 26.000 seit ca. 12 Monaten, 16.000 seit ca. 18 Monaten und 8.000 seit 24 Monaten behandelt. TOUCH ist ein Beobachtungsinstrument, in dem alle Tysabri-Verschreibungen in den USA erfasst und dokumentiert werden. In dem Programm sollen insbesondere Anzeichen und Symptome einer PML ermittelt und die Inzidenz schwerer opportunistischer Infektionen abgeschätzt werden. TYGRIS ist eine weltweite Beobachtungsstudie auf Basis freiwilliger Mitwirkung, mit der die Langzeitsicherheit von Natalizumab im klinischen Alltag beurteilt werden soll. Bisher sind hier ca. 27500 erfasst und werden durch spezifische Instrumente überwacht.

### **Aktuelles zu Natalizumab und PML**

Seit Juli 2008 sind nun insgesamt 43 weitere Fälle aufgetreten (Stand 3/2010). Das besondere an diesen Fällen ist jedoch, dass einige der Fälle nicht mehr unter einer Kombinationstherapie sondern – soweit bekannt – unter einer Natalizumab Monotherapie aufgetreten sind. Allerdings hatten einige Fälle, wenn auch nicht parallel im Sinne einer ‚echten‘ Kombinationsbehandlung, aber doch im Vorfeld Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika erhalten. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 12 und 44 Monaten, so dass wahrscheinlich doch ein Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer oder kumulativer Gesamtdosis und Auftreten der PML besteht. Nach den derzeitigen Fällen scheint die Gefahr einer PML zwischen der 12. und 36 Infusion am höchsten zu sein (ca. 1.3 Fälle pro 1000 behandelten Patienten) und fällt danach wieder. Für genauere Aussagen werden jedoch noch weitere Analysen benötigt.

Während bei HIV-Patienten oder Patienten nach Knochenmarkstransplantation die Diagnose einer PML meist innerhalb von wenigen Monaten zum Tode führt, überleben nach bisherigen Erfahrungen die meisten Patienten mit einer Natalizumab-assoziierten PML sofern die Diagnose frühzeitig gestellt wird und sie zügig einer Plasmapherese zugeführt werden. Von den bisher 43 Fällen sind ‚nur‘ 10 Patienten verstorben, was offensichtlich auf die schnelle Diagnose und Plasmapherese zurückzuführen ist. Nach erfolgter Plasmapherese erleiden jedoch die meisten Patienten ein sog. Inflammatorisches Rekonstitutions-Syndrom (IRIS), das zum Teil schwer zu beherrschen ist und tödlich verlaufen kann. Obwohl mehr PML-Fälle in Europa aufgetreten sind als in den USA (22 Fälle Europa, 18 Fälle US, 3 Fälle Rest der Welt), sind von den 10 Todesfällen 8 in den USA und nur 2 in Europa aufgetreten. Ob die niedrigere Quote an Todesfällen in Europa mit der früheren Diagnose oder dem besseren Management der Patienten zu tun hat, wird derzeit untersucht. Eine ausführliche Darstellung des ersten deutschen Falles ist bei Wenning et al. 2009 nachzulesen. Die EMEA hat in einer Stellungnahme am 23.10.2009 auf der Basis von 23 PML-Fällen eine Überprüfung (Review) des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einer Tysabri-Therapie angekündigt, um ggf. weitere Empfehlungen zur Anwendung bzw. Sicherheit von Natalizumab geben zu können. Aktuelle Informationen zum Stand der PML-Fälle sind jetzt unter [www.tysabri.de](http://www.tysabri.de) nachzulesen.

Cliffort DB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab treatment of multiple sclerosis. PL 01.003

## **8. Statine in der Behandlung der MS**

Statine hemmen über die Inhibition der HMG-CoA-Reduktase nicht nur die Cholesterinsynthese, sondern auch die Bildung von Proteinen mit inflammatorischer Relevanz. Bereits Ende der Neunziger Jahre wurde daher über den potentiellen Einsatz von Statinen in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen diskutiert. Im EAE-Modell konnte Atorvastatin die bereits erfolgreich getestet werden. Mehrere kleinere Fallstudien hatten die Frage einer möglichen klinischen Wirksamkeit nicht klären können. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie wurden nun 81 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) entweder mit Atorvastatin oder Placebo behandelt (STAYCIS-Studie). Als primärer Endpunkt wurde die Entwicklung von mindestens drei neuen T2-Läsionen oder eine klinische Exzerbation innerhalb von zwölf Monaten gewählt. Obwohl sich Verum und Placebo hinsichtlich dieses Kriteriums am Ende nicht unterschieden und bei jeweils etwas mehr als der Hälfte die entsprechenden Ereignisse festgestellt werden mussten, konnte Atorvastatin die Krankheitsaktivität möglicherweise dennoch beeinflussen. So war der Anteil der Patienten, bei denen nach zwölf Monaten keine neuen T2-Läsionen festgestellt werden konnten (sekundärer Endpunkt), unter Atorvastatin mit 55,3 Prozent doppelt so hoch wie unter Placebo (27,6 Prozent). Wenn ein immunmodulatorischer Effekt der Statine besteht, dann ist er offensichtlich eher gering oder klinisch ohne Bedeutung. Das geht mit jüngsten Studienergebnissen einher, keine additiven Effekt bei der Kombination von Statinen und Interferonen aufzeigen konnte. Problematisch bleibt das spezifische Nebenwirkungsprofil der Statine (Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten), das sich nicht immer eindeutig von den Symptomen der MS unterscheiden lassen.

Waubant E et al. Atorvastatin reduces the risk of new brain MRI lesions in patients with clinical isolated syndrome (CIS) compared to placebo. S 21.005

## **9. Donepezil in der Therapie kognitiver Störungen bei der MS: keine Wirksamkeit !**

Circa 50% aller MS-Patienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an kognitiven Störungen verschiedener Formen. Es liegt daher nahe verschiedene Substanzgruppen, die für die Behandlung dementieller Entwicklungen zugelassen sind auch bei MS-Patienten mit kognitiven Störungen zu untersuchen. Kleine Fallberichte konnte hier bisher kein einheitliches Bild erbringen. In einer randomisierte Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 130 MS-Patienten mit zumindest moderaten Gedächtnisstörungen mit Donepezil oder Placebo behandelt und in sehr umfangreichen Testbatterien untersucht. Nach 24 Wochen ergaben sich keine Unterschiede zwischen

Verum und Placebo hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bezeichnenderweise zeigte kein einziger Test relevante Unterschiede, auch nicht die Selbsteinschätzung der Patienten. In den letzten 12 Monaten war bereits der therapeutische Effekt von Memantine in 2 Studien bei MS-Patienten mit kognitiven Defiziten untersucht worden. Während sich in der ersten Studie mit über 120 Patienten keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo zeigte, verschlechterte sich in der zweiten Studie der Zustand der Patienten unter Memantine sogar (Villostada et al. 2009). Die Ergebnisse der Studien zeigen eins recht klar: die Mechanismen, die bei der MS zu kognitiven Defiziten führen sind offenbar andere als bei den klassischen dementiellen Erkrankungen.

Krupp LB et al. A multi-center randomized clinical trial of donepezil to treat memory impairment in MS. S21.004

Villostada P, Arrondo G, Sepulcre J et al. Memantine induces reversible neurological impairment in patients with MS. Neurology 2009; 72: 1630-1634

Lovera JF, Frohman E, Brown T et al. Neurology 2009; 72: 11 Supp 3, S11002 (AAN 2009)

## **10. Orale Fampridin in der symptomatischen Behandlung der MS**

Kleinere klinische Studien konnten bereits vor einigen Jahren zeigen, dass sich die motorischen Funktionen von MS-Patienten unter Fampridin (4-aminopyridine) bessern können. In dieser Phase III Studie wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von oralem retardiertem Fampridin bei Patienten mit einer MS untersucht, die insbesondere unter motorischen Defiziten litten. In dieser randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie wurden 301 Patienten mit einer Multiplen Sklerose für 14 Wochen mit Fampridin (10 mg zweimal täglich; n=229) oder Placebo (n=72) behandelt. Das primäre Outcome-Kriterium war die wiederholte zeitliche Verbesserung auf der 25-Fuß-Gehstrecke (ca. 8 m). Darüber hinaus wurde eine 12 Punkte umfassende Geh-Skala zur Evaluierung eingesetzt. Die Intention-to-treat-Analyse wurde mit 296 Patienten durchgeführt.

Ergebnis: der Anteil der Responder war in der Fampridin-Gruppe (78/224 = 35%) signifikant höher als in der Placebo Gruppe (6/72 = 8%);  $p < 0.0001$ . Auch in den sekundären Endpunkten zeigten sich signifikante Unterschiede. Die Substanz war allgemein gut verträglich, das Nebenwirkungsprofil entsprach den bisherigen Studien und Erfahrungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Substanz, die bereits seit vielen Jahren im Einsatz ist, eine Wirksamkeit in der Verbesserung motorischer Defizite in 3 größeren Studien bei etwa einem Drittel der betroffenen Patienten nachweisen konnte. Sie wird damit unser Therapieregime erweitern und sicher in einigen Fällen hilfreich sein. Aus pathophysiologischer Sicht bleibt dringend zu klären warum der Effekt nur bei etwa einem Drittel aller Patienten zu sehen ist.

Goodman AD et al. Characteristics of walking speed improvement observed in three well controlled studies of sustained released fampridine 10mg bid in patients with MS. S01.003

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373:732-8.

## **11. Therapie der MS und Schwangerschaft**

### **Interferon beta-1a s.c. : Keine vermehrten Schwangerschaftskomplikationen**

Frauen, die im gebärfähigen Alter an MS erkrankt sind, wird derzeit im Allgemeinen eine Kontrazeption empfohlen, wenn sie mit Interferon behandelt werden. Bei Kinderwunsch hingegen wird eher zu einer Therapiepause geraten. Welches Risiko für eine Schwangerschaft unter Interferonexposition besteht, ist vor diesem Hintergrund nach wie vor nicht geklärt. Die letzte Untersuchung hierzu stammt aus dem Jahre 2005. Die gepoolten Daten aus acht Studien, die sowohl subkutanen als auch intramuskuläres Interferon beta-1a umfassten, legten rückblickend eine Quote von 91 Prozent für Schwangerschaften mit gesunden Kindern nahe. Hierzu wurden 839 Schwangerschaften unter Interferon beta-1a s.c. der Jahre 1998 bis 2008 ausgewertet, die in der „Merck Serono Global Safety Database“ erfasst wurden. Darunter waren 546 Schwangerschaften mit dokumentiertem Verlauf. Um einen Bias der Berichte auszuschließen, wurden nur prospektive Bewertungsdaten in die Auswertung aufgenommen. Das waren schließlich 322 Schwangerschaften, bei denen mit der Datensammlung noch vor der Entbindung begonnen wurde. Bei 251 (78 Prozent) dieser Schwangerschaften wurde eine normale Lebendgeburt dokumentiert. Es kam zu 32 (9,9 Prozent) Spontanaborten, was mit der Quote in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. In nur einem Fall (0,3 Prozent) musste eine Geburtsanomalie festgestellt werden, was wiederum im Rahmen der allgemein zu erwartenden Inzidenz lag. Diese Daten sollten mehr Sicherheit in der Beratung von Frauen geben, bei denen es zu einer unbeabsichtigten Schwangerschaft unter Interferon beta-1a s.c. gekommen ist. Eine Schwangerschaftsunterbrechung ist nach diesen Daten nicht indiziert.

### **Interferon beta-1a i.m.**

Vergleichbare Sicherheitsdaten in der Schwangerschaft wurden auch für Interferon beta-1a i.m. vorgelegt. Pamela Foulds, Wellesley, Massachusetts (USA), stellte die Daten von 262 Schwangerschaften vor, die im „Avonex Pregnancy Exposure Registry“ gesammelt worden waren. Dokumentiert wurden hier Schwangerschaften mit Exposition von Interferon beta-1a i.m. für etwa eine Woche oder während des ersten Trimesters. Die Daten wurden im vierten bis fünften Monaten erhoben sowie acht bis zwölf Wochen nach der Entbindung. Im Falle eines Geburtsfehlers wurde eine gezielte Nachuntersuchung

durchgeführt. Unter den 262 Schwangerschaften, die seit Oktober 2009 in die Untersuchung eingeschlossen wurden, kam es bislang zu 193 Lebendgeburten und 28 Spontanaborten sowie einer Totgeburt. Es wurden vier Schwangerschaftsunterbrechungen vorgenommen und 30 Schwangerschaften stehen noch zur Dokumentation aus, während sechs aus der Untersuchung ausschieden. Unter den 193 Lebendgeburten waren 15 mit Defekten assoziiert. Die Rate an schweren Geburtsdefekten ging dabei nicht über die in der Allgemeinbevölkerung hinaus. Diese Daten sollten eher zur Beruhigung beitragen, wenn während einer Interferon-Exposition eine Schwangerschaft festgestellt wird.

### **Erste Ergebnisse aus dem Natalizumab-Register**

In einer Erhebung in Deutschland wurden alle MS-Patientinnen erfasst, die während einer Natalizumab-Exposition schwanger wurden. Dazu zählte Kerstin Hellwig, Bochum, alle Frauen, die mindestens vier Wochen vor der letzten Regel noch in Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper waren. Insgesamt wurden bislang 24 Schwangerschaften ermittelt, bei denen eine Natalizumab-Exposition während des ersten Trimesters gegeben war. Zwei davon endeten in einem Spontanabort bereits im ersten Trimester. Eine Schwangerschaft wurde vorzeitig abgebrochen. 17 Kinder wurden gesund geboren, und bei Vieren wartet man noch auf die Niederkunft. Die zusätzlich erfasste Reduktion der Schubraten von zuvor durchschnittlich 2,4 auf null blieb im ersten Trimester bei allen Patientinnen vollständig erhalten. Drei Patientinnen erlitten während des zweiten und zwei während des dritten Trimesters einen neuerlichen Schub. Gegenüber einer Gruppe von 19 nicht behandelten Patientinnen wurde somit eine signifikante Senkung der Schubrate im ersten Trimester beobachtet, nicht jedoch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Ein Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie wurde somit aber auch nicht gesehen. Zur weiteren Erfassung von Sicherheitsdaten von Natalizumab während einer Schwangerschaft wurde mittlerweile auch eine internationale Erhebung unter dem Namen „Tysabri Pregnancy Exposure Registry“ eingerichtet. In diese Erhebung sollen sowohl prospektive Daten von Frauen einfließen, die innerhalb von drei Monaten vor der Empfängnis noch Natalizumab erhielten, als auch retrospektive Daten, die aber separat ausgewertet werden sollen. Bis zum August 2009 sind mittlerweile 185 Schwangerschaften registriert worden, darunter 155 prospektiv und 30 retrospektiv. 106 der prospektiven Berichte konnten bereits ausgewertet werden. Darunter befinden sich 80 gesunde Lebendgeburten, 20 Spontanaborte und sechs Schwangerschaftsunterbrechungen.

Sandberg-Wollheim M et al. Subcutaneous interferon beta-1a treatment and pregnancy outcomes in patients with MS. S40.005

Hellwig K et al. motherhood and natalizumab- effects of natalizumab therapy on pregnancy outcome and disease activity during pregnancy. P06.168

## **Aktuelles zu M. Parkinson und Bewegungsstörungen**

1. Beeinflusst die Genetik des Vitamin D-Rezeptors das Parkinson-Risiko?
2. Vitamin D-Spiegel bei vielen Parkinson-Patienten unter dem Sol
3. Fatigue als Folge verminderter serotonerger und dopaminerger Innervation?
4. Schützt Ibuprofen vor Morbus Parkinson
5. Safinamide: Höhere Dosierung bei schweren L-Dopa-induzierten Dyskinesien besonders effektiv
6. Wirksamkeit von Pimavanserin bei psychotischen Parkinson-Patienten ungewiss
7. Adenosin-A2A-Rezeptor-Antagonist in Phase II-Studie geprüft
8. Pathologisches Spielen: Dopaminagonisten reduzieren die Impulskontrolle bei empfänglichen Patienten
9. Gabapentin Enacarbil: Gabapentin-Prodrug wirksam bei RLS
10. RLS: Transdermales Rotigotin langfristig wirksam und sicher
11. Zerebraler Eisenmangel und Hypomyelinisierung bei RLS-Patienten

### **1. Beeinflusst die Genetik des Vitamin D-Rezeptors das Parkinson-Risiko?**

Polymorphismen des Vitamin D-Rezeptor-(VDR) Gens beeinflussen offensichtlich das Risiko, an Parkinson zu erkranken. Diesen Schluss legt eine Studie von Forschern um Guney Bademci (USA) und Kollegen nahe, die 770 kaukasische Familien mit an Parkinson erkrankten Angehörigen untersuchten. Dabei screeneten sie das Genom nach 30 verschiedenen „Single Nucleotide Polymorphisms“, d.h. bestimmten Stellen im Genom, die sich bei verschiedenen Menschen in nur einem Basenpaar unterscheiden. Die 30 untersuchten SNPs repräsentieren die häufigsten Variationen des VDR-Gens und seiner Umgebung. Am 5'-Ende des VDR-Gens identifizierten die Forscher mehrere SNPs, die mit dem Parkinson-Risiko korrelierten. Noch stärker war die Korrelation mit dem Alter bei Krankheitsbeginn ( $p=0,0008$ ). In einer anderen Studie waren diese SNPs mit der Alzheimer Krankheit assoziiert. Am 3'-Ende des VDR-Gens identifizierten Bademci und Kollegen drei weitere SNPs, die mit dem Erkrankungsalter assoziiert waren

– nicht jedoch mit dem Parkinson-Risiko an sich. Der bedeutsamste SNP am 3'-Ende steht auch in Zusammenhang mit Multipler Sklerose und Alzheimer Demenz.

Bei Multipler Sklerose und Alzheimer Demenz beeinflussen Vitamin D-Spiegel und der Genotyp des VDR das Ausmaß der Neurodegeneration. Die vorliegende Untersuchung festigt nun die Bedeutung beider Faktoren auch bei der Parkinson Krankheit. Hieraus könnten sich neue Strategien der Prävention bzw. Therapie ergeben. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Vitamin D-Synthese in der Haut im Alter nachlässt. Erhalten Patienten Tabletten mit nativem Vitamin D, muss dieses in der Niere in die aktive Form umgewandelt werden – und die Nierenfunktion nimmt im Alter ebenfalls ab. Mit der Zufuhr von nativem Vitamin D und der Empfehlung, sich mehr im Freien aufzuhalten, lässt sich ein Mangel deshalb nicht unbedingt beheben.

Bademci G et al. Vitamin D Receptor Gene Confers Genetic Risks for Parkinson Disease. P03.240

## **2. Vitamin D-Spiegel bei vielen Parkinson-Patienten unter dem Soll**

Wie häufig ein Vitamin D-Mangel bei Patienten mit Parkinson-Krankheit ist, untersuchten Marian L. Evatt (USA) und Kollegen bei 157 unbehandelten Patienten in frühen Krankheitsstadien, die in der DATATOP-Studie Plazebo erhalten hatten. Bei Studienbeginn wiesen 69,4% der Patienten Serumspiegel unterhalb des Normwertes von 30 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin (25-OHD) auf. Die mittlere Serumkonzentration betrug 26,3 ng/ml. Bis Studienende stieg sie auf 31,3 ng/ml. Ein Vitamin D-Mangel lag aber noch bei 51,6% der Patienten vor. Damit war der Anteil mit einem Vitamin D-Mangel vergleichbar oder höher als in anderen Studien mit neu an Parkinson erkrankten Patienten – allerdings etwas niedriger als bei gleichaltrigen Teilnehmern der großen epidemiologischen Studie NHANES III (National Health and Nutrition Examination Study). Weitere Studien sind nötig, um die Ursachen des Vitamin D-Mangels sowie dessen klinische Bedeutung bei Parkinson-Patienten zu eruieren.

Evatt ML et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D Status in Patients with Early Parkinson's Disease from the DATATOP Study. P01.164

## **3. Fatigue als Folge verminderter serotonerger und dopaminerger Innervation?**

Etwa ein Drittel der Parkinson-Patienten leiden aufgrund von Fatigue unter starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Dabei steht die Fatigue in mutmaßlichem Zusammenhang mit Dysfunktionen in nicht-motorischen Bereichen der Basalganglien und des limbischen Systems. Um dies zu prüfen, führten Nicola Pavese (UK) und Kollegen eine Studie durch, in der sie die <sup>18</sup>F-Dopa-Positronen-Emissionstomographie (PET) als Marker der monoaminergen terminalen Funktion sowie die <sup>11</sup>C-DASB-PET als Mar-

ker der Verfügbarkeit von Serotonintransportern einsetzen. Verglichen mit Parkinson-Patienten ohne Fatigue war die 11C-DASB-Bindung im Nucleus caudatus, dem Putamen, dem ventralen Striatum und dem Thalamus bei jenen mit Fatigue signifikant erniedrigt ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  und  $p < 0,01$ ). Zwischen der Schwere der Fatigue und dem Ausmaß der 11C-DASB-Bindung bestand eine inverse Korrelation. Die 18F-Dopa-Aufnahme in diesen Hirnregionen war bei beiden Patientengruppen zunächst vergleichbar. Mit Hilfe des Voxel-basierten statistischen parametrischen Mappings konnte bei Patienten mit Fatigue jedoch eine verminderte 18F-Dopa-Aufnahme im Nucleus caudatus, dem Thalamus und der Insel nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Fatigue ist bei Parkinson-Patienten demzufolge mit einem stärkeren Verlust der serotonergen und dopaminergen Innervation in den Basalganglien und dem limbischen System assoziiert. Von besonderer Bedeutung scheinen Dysfunktionen des Nucleus caudatus und der Insel.

Nicola Pavese et al. Fatigue in Parkinson's Disease Is Associated with Reduced Brain Serotonin and Dopamine Innervation. S23.003

#### **4. Schützt Ibuprofen vor Morbus Parkinson ?**

Wegen der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken ist die längerfristige Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) sicher nicht unproblematisch. Epidemiologische Studien gaben jedoch Hinweise darauf, dass NSAR – unter ihnen vor allem Ibuprofen – das Parkinsonrisiko reduzieren können. Der Hintergrund für diese mögliche Wirkung besteht darin, dass neuroinflammatorische Prozesse zum progredienten Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra beitragen könnten. Bostoner Forscher um Xiang Gao haben daraufhin die prospektiv erhobenen Daten von knapp 137.000 Männern und Frauen der „Nurses´ Health Study“ (NHS) und der „Health Professionals Follow-Up Study“ (HPFS) ausgewertet. Während der sechsjährigen Beobachtungszeit wurde bei 293 Personen, die mindestens zweimal wöchentlich ein NSAR oder Paracetamol einnahmen, ein M. Parkinson neu diagnostiziert. 19,4% nahmen regelmäßig Ibuprofen, 43,6% ASS, 19,7% Paracetamol und 10,7% andere Schmerzmittel. Dabei hatten Ibuprofen-Anwender ein 38% geringes Risiko, an Parkinson zu erkranken ( $p = 0,02$  nach Adjustierung vor Faktoren wie Alter sowie Nikotin- und Kaffeekonsum). Bei den Ibuprofenanwendern ergab sich zudem eine Dosisabhängigkeit zwischen der Zahl der wöchentlich eingenommenen Tabletten und dem Erkrankungsrisiko ( $p = 0,01$ ). Andere NSAR sowie Aspirin und Paracetamol hatten keinen Einfluss auf das Risiko. Eine Metaanalyse ergab ebenfalls nur für Ibuprofen eine signifikante Korrelation ( $p < 0,0001$ ; alle anderen  $p > 0,1$ ). Ibuprofen hat somit möglicherweise neuroprotektive Effekte, die es nicht mit ASS oder anderen häufig eingesetzten Analgetika teilt, so Gao. Dies sollte

näher untersucht werden, um die zugrunde liegenden Mechanismen und den möglichen klinischen Einsatz zu evaluieren. Zweifel an einer neuroprotektiven Wirkung von Ibuprofen lassen allerdings die negativen Studien in bei Alzheimer Erkrankung zu.

Xiang Gao et al. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Parkinson's Disease: A Prospective Study and Meta-Analysis. S03.003

## **5. Safinamide: Höhere Dosierung bei schweren L-Dopa-induzierten Dyskinesien besonders effektiv**

Die Therapie von Parkinson-Patienten mit L-Dopa ist langfristig mit einer Zunahme motorischer Fluktuationen und von Dyskinesien verbunden. Solche motorischen Komplikationen lassen sich offensichtlich durch das  $\alpha$ -Aminoamid-Derivat Safinamide günstig beeinflussen, das zur Add-On-Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten (DA) entwickelt wurde und sowohl über dopaminerge als auch nicht-dopaminerge Mechanismen wirkt. Bei Patienten in frühen Stadien der Parkinson-Krankheit verbesserte die zusätzliche Gabe von Safinamide zu einem DA die motorischen Symptome, schreiben Mohit Bhatt (Indien) und Kollegen. Ergebnisse einer kleinen offenen Studie gaben zudem Hinweise auf einen positiven Effekt bei L-Dopa-induzierten Dyskinesien. Dies bestätigt die dreiarmlige Phase III-Studie 016, bei der 669 Patienten Safinamid in der Dosis von einmal täglich 50 oder 100mg bzw. Plazebo erhalten hatten, zusätzlich zu L-Dopa in stabiler Dosierung. Die Patienten befanden sich in frühen bis späten Krankheitsstadien und litten unter motorischen Fluktuationen. Erste Ergebnisse der 24-Wochen-Studie wurden bereits 2009 auf dem Kongress der „Movement Disorders Society“ in Paris vorgestellt. Ihnen zufolge verbesserte Safinamid signifikant die On-Zeit, ohne die Häufigkeit schwerer Dyskinesien im Vergleich mit Plazebo zu erhöhen. Auch die Aktivitäten des täglichen Lebens und mit Parkinson assoziierte depressive Symptome wurden günstig beeinflusst. Die in Toronto präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf eine Subgruppe von 186 Patienten, die unter Levodopa bei Studienbeginn unter schweren Dyskinesien von mehr als 30 Minuten Dauer gelitten hatten. Bei ihnen bewirkte Safinamide signifikante Verbesserungen im „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS) IV-Gesamtscore ( $p=0,007$ ) sowie der Items 32-34 ( $p=0,0478$ ) und 32-35 ( $p=0,0326$ ). Bei der 30mg-Dosierung wurde die Signifikanz im Gesamtscore knapp verfehlt ( $p=0,0577$ ). Die Therapie mit Safinamide war mit keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen oder Veränderungen von Laborparametern assoziiert. Die höhere Dosis könnte Dyskinesien demzufolge besonders bei Parkinson-Patienten mit schweren

Dyskinesien günstig beeinflussen. Durch weitere Studien müsse geklärt werden, ob sich in der Folge auch die motorischen Fluktuationen verbessern.

Bhatt M et al. Effect of Safinamid on Levodopa-Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson´s Disease. PD4.010

## **6. Wirksamkeit von Pimavanserin bei psychotischen Parkinson-Patienten ungewiss**

Pimavanserin ist ein inverser Agonist am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, der u.a. zur Schizophrenie-Therapie entwickelt wurde. Da er nicht an D<sub>2</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptoren bindet, vermuteten Joseph Friedman (USA) und Kollegen, dass er bei akzeptabler Verträglichkeit auch bei Parkinson-Patienten mit psychotischen Symptomen von Nutzen sein könnte. Eine entsprechende Studie schloss 298 nicht demente ambulante Parkinson-Patienten mit mäßigen bis schweren psychotischen Symptomen ein. Sie wurden randomisiert der sechswöchigen Gabe von einmal täglich 10mg oder 40mg Pimavanserin oder Plazebo zugeordnet. Primärer Endpunkt war die Veränderung von Wahn und Halluzinationen der „Scale for Assessment of Positive Symptoms“ (SAPS), sekundäre Endpunkte Veränderungen auf der „Unified Parkinsons´ Disease Rating Scale“ (UPDRS) und des klinischen Gesamteindrucks (CGI). Auf der SAPS konnten nach 42 Tagen in allen drei Gruppen deutliche Verbesserungen um durchschnittlich 5,8 Punkte unter 10mg und 6,7 Punkte unter 40mg Pimavanserin sowie 5,9 Punkte unter Plazebo gezeigt werden. Damit war der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Agonist nicht wirksamer als Plazebo. Dennoch ergaben sich laut Friedman für die 40mg-Dosierung konsistente Hinweise auf eine Wirkung bei verschiedenen Parametern einschließlich SAPS, CGI, Schlaf und Belastung der betreuenden Personen. Hinsichtlich der Motorik war eine gute Verträglichkeit gegeben. Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von Plazebo. Pimavanserin 40mg sollte deshalb bei Parkinson-Patienten mit psychotischen Störungen weiter untersucht werden.

Friedman J et al. A Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial To Examine the Safety and Efficacy of Pimavanserin in the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. S23.004

## **7. Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonist in Phase II-Studie geprüft**

Derzeitige Behandlungen bei Parkinson-Krankheit wirken über den Dopaminersatz. Sie beeinflussen jedoch nicht den zu Grunde liegenden Krankheitsprozess und sind zudem mit Nebenwirkungen behaftet. Auch führen sie unweigerlich zu motorischen Komplikationen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Es bestehe daher Bedarf an neuen Therapien ohne entsprechende Komplikationen, schreiben Spyridon

Papapetropoulos (USA) und Kollegen. Eine künftige Option könnte der selektive Nicht-Xanthin-Adenosin-A2A-Rezeptor-Antagonist BII014 (Vipadenant) bieten – so das Ergebnis einer Phase II-Studie mit 63 Patienten mit fortgeschrittener idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Komplikationen oder Off-Zeiten von mindestens zwei Stunden täglich. Geprüft wurden 30mg bzw. 100mg Vipadenant täglich vs. Plazebo über acht Wochen, zusätzlich zu einer stabilen Anti-Parkinson-Therapie. Die höhere Dosis von 100mg Vipadenant erhöhte die tägliche On-Zeit gegenüber Plazebo nach 57 Tagen signifikant um 1,3 Stunden pro Tag ( $p=0,05$ ) (Tag 43: +1,2 Stunden). Bei der niedrigen Dosierung war ein nicht signifikanter Trend erkennbar. Unter 100mg Vipadenant kam es zu leichten Verbesserungen der Motorik und therapieassoziierten Komplikationen sowie auf der „Unified Parkinsons´ Disease Rating Scale“ (UPDRS). Während der Off-Zeiten verbesserten sich auch die Aktivitäten des täglichen Lebens leicht. Der Effekt auf die Off-Zeiten und die UPDRS waren nicht signifikant. Laut Papapetropoulos sei es durch die Ergebnisse gerechtfertigt, die klinische Prüfung der Substanz bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit fortzusetzen. Aus der Studie gewonnene Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit präsentierten Papapetropoulos et al. auf einem zweiten Poster. Unerwünschte Ereignisse traten bei 5% der mit Plazebo sowie 36% der mit 30mg und 27% der mit 100mg Vipadenant behandelten Patienten auf. Am häufigsten unter Vipadenant waren – mit je zwei Meldungen für beide Dosierungen zusammen – Schmerzen, Benommenheit und abdominale Beschwerden. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war mild bis moderat ausgeprägt. Auffällige Veränderungen des EKGs, der Vitalzeichen oder von Laborparametern ergaben sich nicht.

Papapetropoulos S et al. Efficacy of the Adenosine A2A Receptor Antagonist BII014 in Parkinson's Disease (PD) Patients with Motor Fluctuations. PD4.004

Papapetropoulos S et al. Safety and Tolerability Profile of the Adenosine A2A Receptor Antagonist BII014 as an Adjunct Treatment in Parkinson's Disease (PD) Patients with Motor Fluctuations PD4.005

## **8. Pathologisches Spielen: Dopaminagonisten reduzieren die Impulskontrolle bei empfänglichen Patienten**

Unter der Therapie mit Dopaminagonisten (DA) entwickeln einige Patienten mit Parkinson-Krankheit eine Spielsucht. Es ist jedoch kaum etwas darüber bekannt, welche DA-induzierten neuronalen Veränderungen dieses pathologische Verhalten bei empfänglichen Patienten auslösen könnten. Erste Hinweise liefert eine von Thilo van Eimeren (Kanada) und Kollegen durchgeführte Fall-Kontroll-Studie, in der sie Parkinson-Patienten mit DA-induziertem pathologischem Spielen („Spieler“) mit Patienten ohne

Spielsucht verglichen (Kontrollen). Dabei wurden die Parkinson-Medikamente über Nacht abgesetzt. Am nächsten Tag erhielten die Patienten 3mg des DA Apomorphin. Vor- und nachher wurde eine H215O-Positronen-Emissionstomographie (PET) durchgeführt, um während eines Kartenspiels den regionalen zerebralen Blutfluss als Indikator der Hirnaktivität zu messen. „Spieler“ und Kontrollen unterschieden sich in Hirnbereichen, die in Zusammenhang mit der Impulskontrolle und der Response-Inhibition (Fähigkeit, Impulse zu unterdrücken) stehen. Bei den Kontrollen erhöhte der DA die Aktivität im Bereich des lateralen orbitofrontalen Kortex, des rostralen Cingulums, der Amygdala und des externen Pallidums signifikant. Bei den „Spielern“ war sie signifikant vermindert. DA induzieren bei empfänglichen Parkinson-Patienten somit abnorme neuro-behaviorale Muster, die jenen bei Spielsüchtigen ohne Parkinson-Krankheit und bei Drogenabhängigkeit ähneln, so die Autoren. Die durch DA induzierte Hypoaktivität des hemmenden fronto-limbischen Netzwerks könne den Verlust der Impulskontrolle bei vulnerablen Parkinson-Patienten gut erklären. Van Eimeren und Kollegen vermuten, dass das Verhalten dann auftritt, wenn pharmakologische Effekte und eine genetisch bedingte verminderte Zahl striataler Dopamin-D2-Rezeptoren aufeinandertreffen.

van Eimeren T et al. Drug-Induced Deactivation of Inhibitory Networks Predicts Pathological Gambling in PD. IN4-2.004

## **9. Gabapentin Enacarbil: Gabapentin-Prodrug wirksam bei RLS**

Gabapentin Enacarbil ist ein noch in der klinischen Prüfung befindliches Prodrug von Gabapentin, das künftig eine nicht-dopaminerge Alternative zur Behandlung von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) bieten könnte. Die Wirksamkeit belegen gepoolte Daten zweier zwölfwöchiger plazebokontrollierter Doppelblindstudien mit zusammen 427 Patienten. Laut Richard Bogan (USA) und Kollegen bewirkte Gabapentin Enacarbil in der Dosierung von 1.200mg täglich im Vergleich mit Plazebo eine signifikante Verbesserung der RLS-Symptome auf der „International RLS Severity Scale“ (IRLS) ( $p=0,0024$  bei Patienten mit schweren bis sehr schweren und  $p=0,0012$  bei Patienten mit mäßigen oder keinen Schlafstörungen). Patienten mit schweren oder sehr schweren Schlafstörungen berichteten nach zwölf Wochen über eine bessere Schlafqualität und wachten nachts nicht mehr so oft auf. Die Tagesmüdigkeit war bei ihnen ebenfalls weniger stark ausgeprägt. Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit erlaubt die Auswertung der Daten von 573 Patienten, die aus vier anderen Studien in eine 52-wöchige offene Studie überführt wurden. Wie Aaron Ellenbogen (USA) und Kollegen berichteten, beendeten 67,4% von ihnen die Studie; 55% erhielten Gabapentin

Enacarbil in der Dosierung von 1.200mg täglich. Bei 80,1% der Patienten auftretende Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat und führten nur bei 10% zum Absetzen. Am häufigsten waren Somnolenz (19,7%) und Benommenheit (11,4%). Klinisch bedeutsame Veränderungen der Vitalzeichen, der Laborparameter oder des EKGs wurden nicht verzeichnet. Die Schwere der Symptomatik auf der IRLS-Rating Scale nahm im Vergleich zum Ausgangswert um durchschnittlich 15,2 Punkte ab. Bei 84,8% der Patienten verbesserte sich der klinische Gesamteindruck deutlich oder sehr deutlich. 131 Patienten erhielten jeweils vier Wochen lang 1200 mg Gabapentin Enacarbil oder Plazebo in einer placebo-kontrollierten Cross-over-Studie. 87% beendeten die Studie. Gabapentin Enacarbil verkürzte die nächtliche Wachzeit mit durchschnittlich -30,9 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant stärker als Plazebo mit -6,9 Minuten ( $p < 0,0001$ ). Die Zahl der durch periodische Beinbewegungen bedingten nächtlichen Arousals war unter Gabapentin Enacarbil ebenfalls signifikant geringer ( $p = 0,002$ ). Häufigste Nebenwirkungen waren Benommenheit (20% vs. 2% unter Plazebo) und Schläfrigkeit (13% vs. 2%).

Bogan R et al. Gabapentin Enacarbil Improves RLS Symptoms and Subjective Measures of Sleep in Subjects with Primary Restless Legs Syndrome with and without Sleep Disturbances: Secondary Analysis from Two Studies. P02.283

Ellenbogen A et al. An Open-Label, 52-Week Extension Study to Assess the Long-Term Tolerability and Efficacy of Gabapentin Enacarbil in Subjects with Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome. P02.281

Hudson J et al. A Randomized, Crossover Polysomnography Study of Gabapentin Enacarbil in Subjects with Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome and Associated Sleep Disturbance. P02.280

## **10. RLS: Transdermales Rotigotin langfristig wirksam und sicher**

Patienten mit Restless Legs Syndrom (RLS) benötigen in der Regel eine lebenslange Therapie. Offene Medikamentenstudien laufen jedoch meist nur über ein Jahr und erlauben keine Aussagen, inwieweit die Wirksamkeit darüber hinaus anhält. Eine Ausnahme bildet transdermales Rotigotin, bei dem 295 Patienten nach Beendigung plazebokontrollierter Studien bis zu fünf Jahre lang offen nachbeobachtet wurden. Wie Diego Garcia-Borreguero (Spanien) berichtete, waren die Patienten mit einem mittleren Wert von anfänglich 27,8 auf der „International RLS Severity Scale“ (IRLS) schwerer erkrankt als in vielen anderen RLS-Studien. Unter der Therapie gingen die Symptome um 18,7 Punkte auf einen von 9,0 bei Studienende zurück. Dabei hielt die Wirkung konstant an. Nach fünf Jahren waren noch 43% der ursprünglich 295 Patienten unter der Therapie. Von ihnen waren 59% in Remission (IRLS  $\leq 10$ ) und 39% symptomfrei. Der klinische Gesamteindruck und die RLS-bezogene Lebensqualität verbesserten sich ebenfalls. Am Ende der initialen Titrationsphase betrug die mittlere Tagesdosis

2,43mg/24h und nach fünf Jahren 3,09mg/24 Stunden. Damit waren sowohl Wirkung als auch Dosis sehr stabil. Nebenwirkungen waren meist nur leicht bis mäßig ausgeprägt. 56 der 295 Patienten (19%) setzten die Therapie wegen lokaler Hautreaktionen an der Applikationsstelle ab. Bei etwas mehr als 10% war eine nachlassende Wirksamkeit der Grund. Inwieweit es bei ihnen zur Augmentation gekommen sein könnte, wird derzeit geprüft.

Hogl B et al. Long-Term Safety and Efficacy of Rotigotin in Patients with Idiopathic RLS: 5-Year Result from a Prospective Multinational Open-Label Follow-Up Study. S04.006

## **11. Zerebraler Eisenmangel und Hypomyelinisierung bei RLS-Patienten**

Verschiedenen Untersuchungen zufolge spielt Eisenmangel im Gehirn eine möglicherweise wichtige Rolle in der Pathogenese des Restless Legs Syndroms (RLS). Im Tierexperiment induzierte ein solcher Eisenmangel eine Hypomyelinisierung, für die es auch beim Menschen Hinweise gibt. Forscher um James R. Connor (USA) analysierten deshalb, inwieweit bei RLS-Patienten eine Hypomyelinisierung vorliegt. Dazu untersuchten sie zum einen Hirngewebe aus dem frontalen und temporalen Cortex von je elf verstorbenen RLS-Patienten und Kontrollen. Bestimmt wurden integrale Myelinproteine (integral myelin proteins), das basische Myelinprotein (MBP), das Proteolipidprotein (PLP), das Oligodendrozyten-spezifische Enzym 3',5'-zyklische-Nukleotid-Phosphohydrolase (CNPase) sowie die Menge der eisenabhängigen Proteine Transferrin (Tf) and H-Ferritin in der Myelinfraktion. Zusätzlich zu den post-mortem-Untersuchungen analysierten sie in vivo die Gehirne von je 23 RLS-Patienten und gesunden Kontrollen mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM). Die Patienten litten seit durchschnittlich 12,6 Jahren unter Symptomen. 18 von ihnen waren bis dato unbehandelt. Die übrigen nahmen einen Dopaminagonisten, der eine Woche vor der VBM abgesetzt wurde. Bei den RLS-Patienten ergab sich eine signifikant geringere Expression von MBP, PLP and CNPase. Die Menge an Tf und H-Ferritin in der Myelinfraktion war ebenfalls erniedrigt. In der Bildgebung zeigte sich eine signifikante Abnahme der weißen Substanz im Corpus callosum, dem anterioren Cingulum und dem präzentralen Gyrus. Damit stützen die Daten die „Eisenmangel-Hypothese“ bei RLS und weisen auf eine bedeutsame Beteiligung der weißen Substanz hin. Zudem könnten sie zumindest teilweise erklären, warum MS-Patienten Berichten zufolge überproportional häufig an RLS leiden.

Connor JR et al. Postmortem and Imaging Based Analyses Reveal CNS Hypomyelination in Restless Legs Syndrome. S04.008

## Neues zu Demenzen

1. Einfacher Score berechnet Lebenserwartung von Patienten mit Alzheimer Demenz
2. Körperliche Aktivität und Computerbenutzung beeinflussen Risiko für MCI
3. Kardiovaskuläre Fitness und Verlauf der Demenz
4. Neuer Alzheimer-relevanter Genlocus entdeckt
5. IVIG bremsen Verlauf der Alzheimer Demenz – Phase III-Studie rekrutiert bereits Patienten

### 1. Einfacher Score berechnet Lebenserwartung von Patienten mit Alzheimer Demenz

Um ihre letzte Lebensphase zu planen, beschäftigt viele Patienten mit der Diagnose Alzheimer Demenz – und auch ihre Angehörigen – die Frage, wie lange sie noch zu leben haben. Bislang gab es hierzu kein verlässliches Vorhersagemodell. Auf Basis der Daten von 1.265 Patienten des „UK Alzheimer´s Disease Center“ konnten US-Forscher um Gregory A. Jicha erstmals ein solches entwickeln. Die univariante Analyse ergab, dass Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Bildungsstatus und Schwere der Erkrankung (MMSE) die besten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben sind. Weitere Faktoren wie der ApoE-Status, eine positive Familienanamnese sowie ein vorausgegangener Herzinfarkt oder Schlaganfall verbesserten die Verlässlichkeit der Vorhersage nicht. Anhand drei der prädiktiven Faktoren generierten die Forscher den folgenden Risikoscore:

$$0,04934 \times \text{Alter bei Diagnose} + 0,31377 \times \text{männliches Geschlecht} - 0,04761 \times \text{MMSE}$$

Für Patienten der obersten Quartile mit einem Punktwert  $>3,46$  ergab sich eine mediane Lebenserwartung von weiteren 2,9 Jahren. In den anderen Quartilen lag sie bei 3,8 Jahren (3,15-3,46), 5,2 Jahren (2,85-3,15) und 6,8 Jahren ( $<2,85$ ). Für eine 82-jährige Frau mit einem MMSE von 20 ergibt der Score z.B. einen Wert von 3,1. Damit hätte sie noch durchschnittlich fünf Jahre zu leben. Ein 63-jähriger Mann mit einem MMSE von 24 hätte – bei einem Wert von 2,28 – eine mittlere Lebenserwartung von noch sieben Jahren. Wie die Autoren anmerken, muss der einfache Score noch durch prospektive Studien validiert werden. Er hätte jedoch den großen Vorteil, dass die erforderlichen Angaben fast ausnahmslos vorhanden sind. Inwieweit man dann jedoch bei einer

gewissen Fehlermöglichkeit dann eine genaue Aussage dem Patienten mitteilt, ist aus ethischen Gesichtspunkten jedoch sehr fragwürdig.

Jicha AG et al. A Simple Risk Model Based on Age at Diagnosis, MMSE, and Gender for the Prediction of Survival in Persons with Alzheimer's Disease: "Tell Me Doc, How Long Do I Have?" [PD1.007]

## **2. Körperliche Aktivität und Computerbenutzung beeinflussen Risiko für MCI**

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass moderate körperliche Aktivität wie regelmäßiges Spaziergehen, Fahrradfahren oder Schwimmen sowie geistige Aktivitäten und die Kalorienzufuhr das Risiko leichter kognitiver Beeinträchtigungen (MCI) beeinflussen. Inwieweit sich die Faktoren additiv oder synergistisch ergänzen, ist bislang allerdings kaum untersucht. Yonas E. Geda (USA) und Kollegen führten deshalb eine Fall-Kontroll-Studie mit 817 kognitiv gesunden Probanden und 109 Individuen mit MCI durch. In einem Fragebogen wurden Angaben zu körperlicher Aktivität etc. erhoben und die Daten für andere Faktoren wie Bildungsstatus und Geschlecht adjustiert. Den Ergebnissen zufolge steigert eine erhöhte Kalorienaufnahme das Risiko für MCI signifikant ( $p=0,001$ ). Mit einer Erhöhung um 4% pro 100 kcal. täglich ist der Effekt allerdings nicht sehr stark. Körperliche Aktivität ging mit einem 44% geringeren und die Benutzung von Computern mit einem 36% geringeren Risiko einher ( $p=0,01$  bzw.  $p = 0,04$ ). Additiv wirkende Interaktionen ergaben sich nicht. Allerdings wurde für moderate körperliche Aktivität und Computerbenutzung ein synergistischer Zusammenhang ermittelt. Abgefragt wurden auch andere geistige Aktivitäten wie Lesen, die das Risiko für MCI laut dieser Studie aber nicht beeinflussen. Bewegung und die Benutzung von Computern haben demzufolge im höheren Lebensalter günstige Effekte. Wie Smith zu bedenken gab, ist eine inverse Korrelation allerdings nicht auszuschließen. D.h. möglicherweise sind Patienten mit MCI körperlich und geistig einfach weniger aktiv.

Geda YE. Physical Exercise, Cognitive Activity, Caloric Intake, and Mild Cognitive Impairment: The Mayo Clinic Study of Aging S44.004

## **3. Kardiovaskuläre Fitness und Verlauf der Demenz**

Eric D. Vidoni (USA) und Kollegen untersuchten den Einfluss der kardiovaskulären Fitness auf die Progredienz der Demenz bei 83 Patienten mit sehr leichter oder leichter Alzheimer Demenz im Vergleich mit 58 nicht-dementen Kontrollen. Patienten mit Alzheimer Demenz hatten bei Beginn der 2-Jahres-Studie erwartungsgemäß eine schlechtere kardiovaskuläre Fitness ( $p=0,006$ ), waren körperlich weniger aktiv ( $p<0,001$ ) und schnitten bei Test zum körperlichen Funktionieren schlechter ab. ( $p<0,001$ ). Die kardiovaskuläre Fitness nahm bei ihnen über zwei Jahre nicht stärker als bei den nicht-dementen Kontrollen. Die Abnahme der Fitness korrelierte jedoch mit der Progression

der Demenz ( $p=0,013$ ), d.h. Letztere schritt bei jenen am schnellsten voran, bei denen die aerobe Fitness am schnellsten abnahm. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen einer Studie von Robyn Honea (USA) und Kollegen, der zufolge eine signifikante Assoziation zwischen kardiovaskulärer Fitness und Ausmaß der Hirnatrophie bei Patienten mit früher Alzheimer Demenz besteht ( $p=0,04$ ). Der Erhalt der Fitness könnte demzufolge dazu beitragen, den Verlauf der Demenz günstig zu beeinflussen.

Vidoni ED et al. Cardiorespiratory Fitness Change and Dementia Progression in Early Alzheimer's Disease. S44.005, Honea R et al. Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease. P05.089

#### **4. Neuer Alzheimer-relevanter Genlocus entdeckt**

Weltweit suchen Wissenschaftler nach Genen, die das Risiko für eine „Late-onset“-Alzheimer Demenz beeinflussen. Forschern um Margaret Pericak-Vance (USA) gelang es nun, ein zweites Gen zu identifizieren. Dieses liegt auf Chromosom 6 und ist in den Folsäure-Stoffwechsel involviert. Bei der Studie hatten Pericak-Vance und Kollegen das gesamte Genom von 2.269 Patienten mit Alzheimer Demenz sowie 3.107 gesunden Kontrollen nach genetischen Variationen – so genannten „Single Nucleotide Polymorphisms“, kurz: SNPs – untersucht. Die Analyse bestätigte erwartungsgemäß die Bedeutung des ApoE-Gens. Zusätzlich ergab sie, dass Individuen mit bestimmten Variationen des MTHFD1L-Gens ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko besitzen. MTHFD1L kodiert das „methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like protein“, das in die mitochondriale Tetrahydrofolat-Synthese involviert ist und in Zusammenhang mit dem Risiko für Neuralrohrdefekte steht. Dieses Gen identifiziert zu haben, sei besonders wichtig, so Pericak-Vance. Denn das Genprodukt ist an der Bildung von Methionin aus Homocystein beteiligt – und erhöhte Homocysteinspiegel sind bekanntlich ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz. Zudem weisen Genom-Studien für Varianten des MTHFD1L-Gens eine signifikante Assoziation mit dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung nach. Hierdurch ergeben sich neue Forschungsansätze zur Bedeutung vaskulärer Prozesse bei der Entstehung der Alzheimer Demenz.

Pericak-Vance M et al. Dementia Revealed: Novel Chromosome 6 Locus for Late-Onset Alzheimer Disease Provides Genetic Evidence for Folate-Pathway Abnormalities. P03.296

#### **5. IVIG bremsen Verlauf der Alzheimer Demenz – Phase III-Studie rekrutiert bereits Patienten**

Die durch Neurodegeneration und Hirnatrophie bedingte Vergrößerung der Ventrikel ist ein charakteristisches Zeichen der Alzheimer Demenz. Die Zunahme korreliert mit einer

Abnahme der kognitiven Fähigkeiten und verstärkten neuropathologischen Prozessen. Wie die Ergebnisse einer Phase II-Studie zeigen, verlangsamten intravenöse Immunglobuline (IVIg), die auch Antikörper gegen Beta-Amyloid enthalten, offensichtlich die Zunahme der Ventrikelgröße – verbunden mit einem günstigen Einfluss auf die Kognition. Für die Studie rekrutierten Norman Relkin (USA) und Kollegen 24 Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer Demenz. Sie erhielten zunächst sechs Monate Placebo oder IVIg in unterschiedlichen Dosierungen. Anschließend wurden die Placebo-Patienten re-randomisiert und Placebo oder IVIg zugeordnet. Auswertbar waren Daten von 14 durchgehend mit IVIg behandelten Patienten und sechs initialen Placebo-Patienten. Die mittels MRT gemessene Vergrößerung der Ventrikel war unter den IVIg mit 6,4% pro Jahr signifikant geringer als in der Placebogruppe mit 12,3% ( $p=0,048$ ). Der Effekt war dosisabhängig, wobei nur für 0,4g/kg Körpergewicht alle zwei Wochen ein signifikanter Unterschied zu Placebo bestand. In dieser Gruppe nahm die Ventrikelgröße nur um 2,6% pro Jahr ab ( $p=0,048$ ). Von 0,8g IVIg alle vier Wochen über 0,4g alle vier Wochen bis 0,2g alle zwei Wochen war die Wirkung immer geringer. Die Veränderung der Ventrikelgröße nach 18 Monaten korrelierte signifikant mit Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (CGIC;  $p=0,006$ ) und der Kognition (ADAS-cog;  $p=0,007$ ). Bei Patienten, die am besten angesprochen hatten, entsprach die Zunahme der Ventrikelgröße jener von kognitiv nicht eingeschränkten älteren Menschen. Die Symptome schienen sich bei ihnen stabilisiert oder sogar leicht gebessert zu haben. Die Ergebnisse sind angesichts der kleinen Fallzahl als vorläufig zu betrachten. Eine multizentrische Phase III-Studie mit 360 Patienten wurde bereits begonnen. Die neuropsychologischen Studienergebnisse der Phase II-Studie präsentierte Diamanto Tsakanikas (USA). Ihm zufolge ergaben sich nach 18 Monaten signifikante Unterschiede zu Gunsten der IVIg-Behandlung in verschiedenen primären und sekundären Endpunkten sowie in mehreren Bereichen der neuropsychologischen Testbatterie. Gegenüber den initial mit Placebo behandelten Patienten schnitten die kontinuierlich mit IVIg behandelten in den Domänen auditive Aufmerksamkeit, „Sprache“ und den exekutiven Funktionen besser ab. Auch hier war ein dosisabhängiger Effekt erkennbar, nachdem die Mehrzahl der Responder IVIg in der höchsten Dosis von 0,4g/kg alle zwei Wochen erhalten hatten.

Relkin N et al. Intravenous Immunoglobulin Treatment Decreases Rates of Ventricular Enlargement and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. P03.294

Tsakanikas D, Relkin N. Neuropsychological Outcomes Following 18-Months of Uninterrupted Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Treatment in Patients with Alzheimer's Disease (AD). S34.005

Relkin N et al. Intravenous Immunoglobulin Treatment Decreases Rates of Ventricular Enlargement and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. P03.294

## Neues zu Zerebrale Anfälle und Epilepsien

1. Neues zur Genetik der Epilepsien
2. Simple Febrile Seizures Plus: Ist es o.k. mehr als einen Fieberkrampf in 24 Stunden zu haben?
3. Definition therapieresistenter Epilepsie
4. Erfahrungen bei der Umstellung von Lamotrigin-Präparaten
5. Herz und Hirn: Herzfrequenzänderungen bei fokalen Anfällen und kardiale Effekte von Eslicarbazepin
6. Effektivität und Verträglichkeit von Retigabine
7. Lacosamid: Update
8. Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation
9. Schwangerschaft und Therapie der Epilepsien
10. AED-Einnahme und Stillen
11. Erste Hilfe bei Epilepsie: Fernsehserien vermitteln falsches Bild

### 1. Neues zur Genetik der Epilepsien

Bei den idiopathischen Epilepsien handelt es sich meistens um generalisierte Epilepsien, aber auch bei den fokalen Epilepsien wurden genetische Veränderungen gefunden und haben eine wichtige Bedeutung. Zum Einen wegen der Häufigkeit, wie bei der Rolandischen und anderen benignen Partialepilepsien, zum Anderen wegen ihres Modellcharakters, da hier die ersten ursächlichen Mutationen in Ionenkanälen gefunden wurden. Die meisten der bislang identifizierten und mit Epilepsie assoziierten Gene kodieren für Untereinheiten spannungs- oder ligandengesteuerter Ionenkanäle oder für Proteine, die mit diesen Kanälen interagieren. Dies ist aus pathophysiologischen Gesichtspunkten verständlich, da Ionenkanäle die Grundlage für Erregbarkeit neuronaler Zellen darstellen. Zudem beeinflussen die meisten zurzeit im klinischen Einsatz befindlichen Antikonvulsiva verschiedene Ionenkanäle.

Die *benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrozentralen Spikes (Benigne Rolando-Epilepsie)* ist mit einem Anteil von 1/5 aller kindlichen Epilepsien das häufigste idiopathische Epilepsiesyndrom des Kindesalters (Prävalenz 1/1000). Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass der genetische Einfluss bei der klassischen Rolando-Epilepsie deutlich geringer ist als allgemein angenommen. Einige familiäre

EEG-Studien bei Rolando-Epilepsie lassen einen autosomal dominanten Erbgang jedoch mit inkompletter Penetranz und altersabhängiger Ausprägung vermuten.

Der *kindlichen Okzipitallappen-Epilepsie* und idiopathischen generalisierten Epilepsien können gemeinsame genetische Faktoren zugrunde liegen, in 2 Familien sind Mutationen im SCN1A-Gen identifiziert worden.

Die *benignen familiären neonatalen Anfälle* werden autosomal dominant vererbt. Für 2 Loci auf Chromosom 20 und Chromosom 8 konnte eine Kopplung zu benignen familiären neonatalen Anfällen gezeigt werden. Diese kodieren für zwei spannungsgesteuerte Kaliumkanäle. Die benignen familiären infantilen Anfälle werden ebenfalls autosomal dominant vererbt, das verantwortliche Gen konnte bislang nicht identifiziert werden.

Bei der *autosomal dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie* erbrachte die erste Kopplungsanalyse einer großen australischen Familie eine Assoziation zu Chromosom 20q13.2.

Die *familiären Temporallappenepilepsien* können in 2 Subgruppen unterteilt werden: die mesiale und die laterale Form. Für die klassische Form der familiären mesialen Temporallappenepilepsie ohne Hippokampussklerose konnte ein genetischer Locus auf Chromosom 4q identifiziert werden. Die laterale Temporallappenepilepsie oder auch fokale Epilepsie mit akustischen Auren wird autosomal dominant vererbt, bei etwa der Hälfte der Patienten konnte eine Assoziation zu Mutationen im LGI1-Gen (leucine-rich, glioma-inactivated 1) gezeigt werden.

Es ist zu erwarten, dass weitere genetische Defekte bei Epilepsien in naher Zukunft identifiziert werden. Routinemäßige genetische Untersuchungen sind jedoch bislang noch nicht sinnvoll, da genetische Defekte einerseits nur bei wenigen Patienten mit häufigen idiopathischen Epilepsie-Syndromen gefunden wurden und andererseits meistens keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen. Jedoch können die Kenntnis des genetischen Defektes und deren zugrunde liegender Mechanismus Wege für neue therapeutische Strategien der Epilepsie-Behandlung aufzeigen.

Magnin E, et al. Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy (FCMTE): Mapping the third gene to 5p in a large French family. P03.199

Becker F, Weber Y, Lerche H. Genetik fokaler Epilepsien. Epileptologie 2010;27:10-18.

## **2. Simple Febrile Seizures Plus: Ist es o.k. mehr als einen Fieberkrampf in**

## 24 Stunden zu haben?

Einfache fiebergebundene Anfälle sind durch einen einzelnen kurzen Anfall im Zusammenhang mit Fieber charakterisiert, während mehrere, prolongierte oder fokale Anfälle im Zusammenhang mit Fieber als komplexe Fieberanfälle gelten. Im letzteren Fall werden zur weiteren Abklärung in aller Regel bei den Kindern EEG und zerebrale Bildgebung durchgeführt, während bei einfachen fieberge bundenen Anfällen von einer sehr guten Prognose ausgegangen wird und auf eine weitere aufwändige Abklärung in aller Regel verzichtet wird. Grill und Ng haben prospektiv 24 Kinder untersucht, die mit mehreren fieberge bundenen Anfällen innerhalb einer 24-Stunden-Zeitperiode stationär aufgenommen wurden. Es handelte sich um 14 Jungen und 10 Mädchen im Alter von 5 Monaten bis 3 Jahren zum Zeitpunkt des 1. fieberge bundenen Anfalls. Alle Kinder erhielten ein EEG und eine zerebrale Bildgebung, 21 Kinder ein MRT, 4 ein CCT. Die Anzahl der Anfälle innerhalb einer 24-Stunden-Zeitspanne lagen zwischen 2 und 7, alle Kinder waren nach dem Anfall jeweils wieder klinisch-neurologisch unauffällig. Kein Anfall war länger als 15 Minuten und alle Anfälle waren nicht fokaler Genese. In keinem EEG konnten epilepsietypische Potentiale oder Herdbefunde nachgewiesen werden außer in einem iktalen EEG, wobei beim gleichen Kind das Wiederholungs-EEG im Intervall nach dem Anfall normal war. Auch die zerebrale Bildgebung zeigte bei allen einen Normalbefund ausser bei einem Mädchen, dass eine leichte hippokampale Volumenzunahme zeigte, die als postiktale ödematöse Schwellung interpretiert wurde. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse schlagen die Autoren den neugeschaffenen Begriff „Simple Febrile Seizures Plus (SFS+)“ vor, um Kinder zu beschreiben, die mehrere mit Fieber assoziierte generalisierte Anfälle innerhalb einer 24-Stunden-Zeitspanne erleiden, sich aber ansonsten nicht von Kindern mit einfachen fieberge bundenen Anfällen unterscheiden. Die diagnostischen Konsequenzen daraus sind eine Vermeidung von aufwändigen und teuren Zusatzuntersuchungen wie Schädel-MRT, zumal bei den Kindern hierfür oft eine Allgemeinnarkose erforderlich wird, sowie Vermeidung eines Beginnes einer antiepileptischen Behandlung, die durchaus auch für die Entwicklung der Kinder negative Nebenwirkungen haben könnte.

Grill MF & Ng Y. „Simple febrile seizures plus (SFS+)“: It is okay to have more than one seizure within a 24 hour period. P 05.221

### 3. Definition therapieresistenter Epilepsie

Die Kommission „therapeutische Strategien“ der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat einen Konsensus hinsichtlich der Definition therapieresistenter Epilepsien formuliert.

Kurz zusammengefasst wird danach von einer therapieresistenten Epilepsie ausgegangen, wenn bei einem Patienten der angemessene Therapieversuch mit zwei hinsichtlich der Nebenwirkungsrate verträglichen, adäquat ausgesuchten Antiepileptika zu keiner andauernden Anfallsfreiheit geführt haben, unabhängig davon ob sie als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurden.

Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia* 2009 Nov 3, Epub.

#### **4. Erfahrungen bei der Umstellung von Lamotrigin-Präparaten**

Die zunehmende Verfügbarkeit von Generika auch bei Antikonvulsiva der 2. Generation hat zu einer Diskussion über mögliche Kostenersparnis einerseits und mögliche Verschlechterung der Effektivität und Verträglichkeit einer etablierten Epilepsitherapie andererseits geführt. Carius und Schulze-Bonhage führten eine retrospektive Analyse ihrer ambulant mit Lamotrigin behandelten Patienten durch, wobei die Häufigkeit der mit der behandelnden Epilepsie-Ambulanz nicht abgesprochenen Umstellung und ihre Auswirkung auf die Anfallskontrolle und Verträglichkeit der Therapie analysiert wurde. Bei 13 von 285 mit Lamotrigin behandelten Patienten wurde ein Präparatewechsel vorgenommen, hierbei kam es in 9 Fällen zu Problemen. 6 von 7 anfallsfreien Patienten erlitten ein Anfallsrezidiv im Vergleich zu 1 von 26 Patienten einer gematchten Kontrollgruppe, entsprechend einem relativen Risiko von 17 bei Präparateumstellung. 3 von 13 Patienten litten unter neu aufgetretenen, behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen im Vergleich zu 2 von 26 Patienten der Kontrollgruppe, die neu auftretende, tolerable Nebenwirkungen berichteten, entsprechend einem relativen Risiko von 3 bei Präparatewechsel. Somit belegt sowohl der intraindividuelle zeitliche Verlauf von Anfallskontrolle und Verträglichkeit als auch ein Vergleich mit Lamotrigin-behandelten Patienten mit identisch beibehaltener Medikation die Risiken eines Präparatewechsels. Die mittlere Änderung der Serumkonzentration bei aufeinanderfolgenden Bestimmungen war mit 2,1mg/l gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die Bestimmungen der Serumkonzentration legen nahe, dass sowohl Verträglichkeitsprobleme als auch Anfallsrezidive mit einer veränderten Pharmakokinetik zusammenhängen. So führten Anstiege der Serumkonzentration bei mehreren Patienten zu beeinträchtigenden Nebenwirkungen in Form von ZNS-Intoxikationszeichen während Abfälle der Serumkonzentration zu vermehrten oder erneut wieder aufgetretenen Anfällen führten. Diese Daten unterstützen die Auffassung der deutschen Gesellschaft für Epileptologie, einen Präparatewechsel bei gut eingestellten Patienten möglichst zu vermeiden. Auf die Notwendigkeit einer Informa-

tion des Patienten über die Risiken einer Umstellung seine Einwilligung wird hingewiesen.

Carius A., Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. Erfahrungen einer universitären Epilepsie-Ambulanz. *Nervenarzt* 2010; 81: 423-434

## **5. Herz und Hirn: Herzfrequenzänderungen bei fokalen Anfällen und kardiale Effekte von Eslicarbazepin**

Es ist bekannt, dass epileptische Anfälle mit Veränderungen autonomer Funktionen einhergehen können, insbesondere kann es zu Veränderungen der Herzfrequenz während oder unmittelbar nach einem ictalen Ereignis kommen. Jeong und Mitarbeiter führten eine Untersuchung durch, bei der sie die Herzfrequenzveränderungen periiktal bei Patienten mit fokalen Epilepsien untersuchten. Sie analysierten 94 Anfälle bei 93 Patienten, die in ihrer koreanischen Epilepsie-Monitoring-Einheit aufgenommen wurden und bei denen Video-EEG-Monitoring durchgeführt wurde. Sie teilten die Patienten in 3 Gruppen ein:

Gruppe 1: 10 Patienten mit mesialer Temporallappen-Epilepsie,

Gruppe 2: 4 Patienten mit neokortikaler Temporallappen-Epilepsie,

Gruppe 3: 19 Patienten mit extratemporal lokalisierten Epilepsien.

Es wurden die konsekutiven RR-Intervalle im EKG für einen Zeitraum von insgesamt 10 Minuten analysiert, 300 Sekunden vor und 300 Sekunden nach einem im EEG aufgezeichneten Anfallsbeginn. Das Ausgangs-RR-Intervall wurde durch den Mittelwert zwischen 300 und 100 Sekunden vor Anfallsbeginn festgelegt.

Periiktale Herzfrequenzveränderungen wurden bei 70,2% aller Anfälle dokumentiert. Dabei kam es bei 66% zu einer periiktalen Tachykardie, während nur bei 4,3% der Anfälle eine periiktale Bradykardie zu verzeichnen war. Eine periiktale Tachykardie wurde häufiger bei rechtshemispherischem als bei linkshemispherischem Anfallsbeginn aufgezeichnet ( $P = 0,16$ ) und wurde häufiger bei nichtläsionellen als bei läsionellen Epilepsien beobachtet ( $P < 0,001$ ). Periiktale Herzfrequenzveränderungen traten zeitlich früher bei mesialen Temporallappen-Epilepsien auf, insbesondere im Vergleich zu extratemporalen Epilepsien ( $P < 0,001$ ).

Die Autoren haben aus ihren Untersuchungsergebnissen die Schlussfolgerung gezogen, dass periiktale Herzfrequenzveränderungen ein sehr häufiges Phänomen bei Anfallsbeginn sind, in ihrem Kollektiv bei über 70% der Patienten. Bei den meisten kam es zum Auftreten einer Tachykardie. Diese Veränderungen können hilfreich sein um den Anfallsbeginn vorauszusagen, insbesondere bei mesialen Temporallappen-Epilepsien.

In einer anderen Untersuchung haben Chen und Mitarbeiter versucht über die Messung der Herzfrequenz mehr Informationen über die Lokalisation eines epileptogenen Fokus in Erfahrung zu bringen und epileptische von nicht epileptischen Anfällen zu unterscheiden. Während vorausgegangene Studien lediglich Herzfrequenzveränderungen gemessen haben, wurden in dieser Untersuchung kombiniert sowohl Herzfrequenz als auch Atemfrequenzvariabilität getestet, um so mehr Informationen über den sympathischen und parasympathischen Tonus zu erhalten. Es wurden 23 Patienten mittels Video-EEG-Monitoring evaluiert. Baseline-Herzfrequenz und -Atemfrequenz wurden über 5 Minuten registriert. Anfallsformen beinhalteten 8 Patienten mit primär generalisierten Epilepsien, 5 Patienten mit links temporalen, 3 Patienten mit rechts temporalen, 2 Patienten mit rechts frontalen, 1 Patient mit links frontalen, 5 Patienten mit psychogenen Anfällen, 4 Patienten mit nicht-epileptischen Ereignissen und 4 Patienten mit Anfällen unklarer Einordnung. Die Ergebnisse dieser Studie konnten keinen autonomen Parameter festlegen, der in der Lage wäre, epileptische von nicht-epileptischen oder temporale von extratemporalen Anfällen zu unterscheiden ( $P > 0,05$ ). Die Herzfrequenzvariabilität war hingegen, wie auch bereits bei der vorher genannten Untersuchung von Jeong und Mitarbeitern in der Lage, links- von rechtsseitigen Foci zu unterscheiden ( $P = 0,011$ ;  $0,032$  und  $0,02$ ).

Es ist bekannt, dass zahlreiche Antikonvulsiva zu zum Teil klinisch-relevanten kardialen Einflüssen führen können. Versavel und Mitarbeiter haben den Einfluss von Eslicarbazepinacetat auf die EKG-Parameter der Patienten mit fokalen Epilepsien untersucht. In einer vorausgegangenen Untersuchung an gesunden Probanden wurde kein relevanter Effekt von Eslicarbazepinacetat auf die QTc-Zeit gefunden. Für die jetzt präsentierte Studie wurden die EKG's bei 3 Phase III Studien von Eslicarbazepinacetat in Dosierungen von 400, 800 und 1200 mg als add-on-Medikation zu 1-3 anderen Antiepileptika ausser Oxcarbazepin untersucht. 12-Kanal-EEG-Ableitungen wurden während der Screening-Untersuchung, während Baseline und nach 14 Wochen doppelblinder Studienphase abgeleitet. Insgesamt wurden 5532 EKG's abgeleitet, von denen 82% erfolgreich ausgewertet werden konnten. Die Veränderungen zwischen Baseline und Woche 14 für jeden einzelnen EKG-Parameter waren gering, vergleichbar denjenigen in der Placebogruppe und nicht klinisch relevant für alle Behandlungsgruppen. Kein Patient in der aktiven Behandlungsgruppe hatte ein QTc-Intervall von über 500 msec. Insgesamt kann aus dieser Studie geschlossen werden, dass

Eslicarbazepinazetat keinen klinisch relevanten Einfluss auf das EKG hat, es konnten keine relevanten Herzfrequenzveränderungen oder Verlängerungen von EKG-Intervallzeiten festgestellt werden.

Versavel M et al. An investigation of the effect of eslicarbazepine acetate on cardiac repolarization. P 05.201

Chen S et al. Utility of interictal heart rate variability in lateralizing epileptogenic foci. P 05.211

Jeong EH et al. Periictal heart rate changes in patients with localization-related epilepsy. P05.212

## 6. Effektivität und Verträglichkeit von Retigabin

Retigabin ist eine neue antikonvulsiv wirksame Substanz, die vor allem auf die Kanäle KCNQ 2-5 wirkt, wohingegen KCNQ 1 unbeeinflusst bleibt. Es wurden zahlreiche Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Retigabine als add-on Therapie bei Erwachsenen mit therapierefraktärer Epilepsie mit fokal beginnenden Anfällen vorgestellt. Dabei hat sich Retigabine in Dosierungen zwischen 600 – 1200 mg/Tag als effektiv und gut verträglich erwiesen. French und Mitarbeiter stellten die Ergebnisse von 2 multizentrischen, randomisierten doppelblinden, placebo-kontrollierten, Parallelgruppenstudien bei Erwachsenen mit therapieresistenter Epilepsie und mindestens 4 fokal beginnenden Anfällen in den vorausgegangen 28 Tagen vor. Die Patienten durften 1-3 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagusnervstimulator einnehmen und erhielten randomisiert Retigabine oder Placebo mit einer forcierten Titration bis 600, 900 oder 1200mg pro Tag auf 3 Tagesdosen verteilt über eine 12-wöchige Erhaltungsphase. Es wurden die Veränderung der Gesamtanzahl Anfälle pro 28 Tage und die Responderrate (gemessen als mindestens 50%ige Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline) bestimmt. Die mittlere Anfallsreduktion pro 28 Tage war signifikant grösser für alle Therapiegruppen im Vergleich zur Placebogruppe mit einer stärkeren Reduktion der Anfallsfrequenz in der Gruppe der Patienten, die 1200mg pro Tag einnahmen. Ebenso war die Responderrate dosisabhängig.

Die Ergebnisse einer weiterführenden Langzeitstudie der gleichen Patientenkollektive, vorgestellt von Lerche und Mitarbeitern, zeigte, dass Retigabine in den Dosierungen von 600 bis 1200mg pro Tag seine Effektivität beibehält. Über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten betrug der Prozentsatz der anfallsfreien Patienten 8,2%, die Responderrate lag bei 54%, wobei 24,4% der Patienten eine Anfallsreduktion von 75-100% zeigten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel (19%), Müdigkeit (17%) und Kopfschmerzen (12%). Über den gesamten Beobachtungszeitraum traten bei 375 Patienten 2 Todesfälle auf, deren Zusammenhang mit der Medikation unklar ist. Die Laboruntersuchungen ergaben keine wesentlichen Auffälligkeiten, sämtliche neurologischen und internistischen Untersuchungen waren normal. Hieraus zogen die Autoren die

Schlussfolgerung, dass Retigabine in einer Dosierung von 600-1200mg pro Tag auch über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten im Rahmen einer offenen Anschlussstudie seine Aktivität behalten hat und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufzeigt. Zu dem gleichen Schluss kommen aus einer anderen Langzeitsverlaufsuntersuchung des gleichen Ausgangs-Studienkollektivs Leroy und Mitarbeiter, die Patienten mit einer fixen Dosis von 1200mg pro Tag Retigabine über eine 6-monatige Behandlungszeit verlaufskontrollierten. Die Dosis konnte je nach Verträglichkeit reduziert werden bis zu 600mg pro Tag. Hier waren über einen Mindestbeobachtungszeitraum von 6 Monaten der offenen Behandlung 9,8% der Patienten anfallsfrei, die Responderrate betrug 57%, bei 29,6% der Patienten bestand eine Anfallsreduktion von 75-100%.

Tompson konnte in einer pharmakokinetischen Untersuchung mit Retigabin zeigen, dass Retigabin die orale Clearance begleitend gegebener Antiepileptika nicht beeinflusst mit Ausnahme eines geringfügigen Abfalles der Lamotriginkonzentration, der als nicht klinisch signifikant eingeordnet wurde. Schlussfolgerung hieraus ist, dass Begleitmedikamente während einer Therapie mit Retigabin in ihrer Dosis nicht angepasst werden müssen. Aus den multizentrischen Untersuchungen konnte zusätzlich durch Subgruppenanalyse herausgefunden werden, dass Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Retigabine haben.

French J et al. Retigabine 600, 900, or 1200 mg/day provides effective adjunctive therapy in adults with refractory epilepsy with baseline total partial-seizure frequency of  $\leq 8$  or  $\geq 8$  seizures per 28 days. S 25.005  
Leroy RF et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine 600-1200mg/day in adult patients with refractory epilepsy: extension study of RESTORE 1. P 05.193  
Lerche H et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine 600-1200mg/day in adult patients with refractory epilepsy: extension study of RESTORE 2. P 05.194  
Tompson DJ et al. The effects of retigabine on the pharmacokinetics of concomitantly administered antiepileptic drugs. P 05.191

## **7. Lacosamid: Update**

Lacosamid (Vimpat ®) ist in Deutschland seit August 2008 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren zugelassen. Lacosamid steht in oraler Darreichungsform als Filmtabletten (50mg, 100mg, 150mg, 200mg) und Sirup (15mg/ml) sowie in parenteraler Darreichungsform als Lösung zur Infusion (10mg/ml) zur Verfügung. Orales Lacosamid ist 2x täglich einzunehmen. Lacosamid kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 50mg 2x täglich zu beginnen. Nach einer Woche kann auf eine Dosis von 100mg 2x täglich erhöht werden. In

Abhängigkeit von Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich in Schritten von 50mg 2x täglich gesteigert werden. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 400mg. Es wurden verschiedene Studien zu Lacosamide vorgestellt. Stefan und Steinhoff berichteten über eine von ihnen durchgeführte prospektive Untersuchung bei 131 Patienten mit therapieresistenten fokalen epileptischen Anfällen und einer offenen add-on Behandlung mit Lacosamid von mindestens 6 Monaten. Die Responderrate betrug 40% einschließlich 8% anfallsfreien Patienten. Nebenwirkungen traten in 30% der Patienten auf mit Schwindel bei 15%, Müdigkeit 6%, Ataxie 3%, Konzentrationsstörungen 2%. Therapieabbrüche traten vor allem in den ersten 3 Monaten aufgrund von Nebenwirkungen auf, später aufgrund mangelnder Wirksamkeit. Bei einer Titrationsgeschwindigkeit von 50mg pro Woche Dosiserhöhung wurde Schwindel bei lediglich 4% der Patienten gefunden, bei einer Titrationsgeschwindigkeit von 100mg Dosiserhöhung pro Woche bei 28% der Patienten. Die maximal gegebene Dosis von Lacosamid betrug 600mg. Aus den Untersuchungsergebnissen kann geschlossen werden, dass Lacosamid auch in der Langzeitbehandlung effektiv ist und dass bis Dosierungen von bis zu 600mg keine schweren Nebenwirkungen auftraten. Schwindel war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung mit Abhängigkeit des Auftretens von der Aufdosierungsgeschwindigkeit.

Cramer und Kollegen berichteten die Ergebnisse von 3 Phase II/III klinischen Studien mit Lacosamid hinsichtlich Quality of Life Inventory in Epilepsy (QOLIE-31), Seizure Severity Questionnaire (SSQ) und Patient Global Impression of Change. Insgesamt wurden über 1000 Patienten untersucht. Die Veränderungen in den Quality of Life Untersuchungen korrelierten mit dem Ausmass der Anfallsreduktion. Eine über 50%ige Anfallsreduktion war mit Verbesserungen im QOLIE-31 und SSQ-Score vergesellschaftet. Insgesamt zeigte sich, dass Patienten, die positiv auf die Lacosamid-Behandlung ansprachen, Verbesserungen bei allen obengenannten Untersuchungen zeigten.

Eine gepoolte Datenanalyse von verschiedenen Lacosamid-Studien von Isojarvi und Mitarbeitern ergab, dass Lacosamid die mittlere Anfallshäufigkeit um 42% bei den komplex-fokalen Anfällen und um 86% bei den sekundär generalisierten Anfällen reduzierte. Die Reduktion der einfach-fokalen Anfälle unterschied sich nicht von der Placebogruppe, was dadurch zu erklären sein könnte, dass es zu einer Verschiebung von komplex-fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen zu leichteren, einfach-fokalen Anfällen unter der Behandlung gekommen sein könnte.

Eine pharmakokinetische Studie zum Ersatz von oralem Lacosamid durch intravenöses Lacosamid ergab, dass die Lacosamid-Plasmakonzentrationen dosisabhängig sind und bei kontinuierlicher Gabe einen steady state erreichen. Bei einer Substitution einer oralen Behandlung durch die gleiche Dosis als intravenöse Gabe kam es zu keinen signifikanten Änderungen der Plasmakonzentration.

Eine Langzeituntersuchung mit Gabe von Lacosamid von bis zu 36 Monaten bei Patienten mit fokal beginnenden Anfällen, vorgestellt von Ben-Menachem und Mitarbeitern, ergab eine auch über diesen langen Zeitraum unverändert vorhandene Effektivität von Lacosamid mit einer gleichbleibenden Responderrate von etwa 50% über den gesamten Behandlungsverlauf.

Eine Untersuchung von Fountain und Mitarbeitern beschäftigte sich mit der raschen intravenösen Aufdosierung und dann folgender oraler Erhaltungstherapie. Hierbei wurden bei jeweils 25 Patienten mit therapieresistenter Epilepsie mit primär-fokalen Anfällen und 1-2 begleitenden Antikonvulsiva jeweils entweder 200mg, 300mg oder 400mg Lacosamid i.v. als loading-dose gegeben. Im Anschluss erhielten die Patienten die jeweilige Dosis oral verteilt auf 2 Tagesgaben, beginnend 12 Stunden nach der intravenösen Erstgabe. Es wurden die Nebenwirkungen erfasst sowie EKG abgeleitet, Laborparameter untersucht und Vitalzeichen kontrolliert. Alle Patienten in der 200mg-Gruppe beendeten die 7tägige Studienphase; 1 Patient der 300mg Gruppe und 4 Patienten der 400mg Gruppe brachen die Untersuchung aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Dabei wurden die Nebenwirkungen am häufigsten innerhalb der ersten 4 Stunden nach der i.v. loading-dose berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Übelkeit und Somnolenz, sowie Doppelbilder bei der 400mg Dosis. Die Autoren kamen aufgrund ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass eine rasche Aufdosierung mit einer intravenösen Einmalgabe und daran anschließender oraler Weiterbehandlung durchaus möglich ist. Besser verträglich ist die Therapie allerdings in jedem Falle bei langsamer oraler Eindosierung, wenn das klinische Krankheitsbild dies erlaubt.

Eine andere Untersuchung beschäftigte sich mit einer ähnlichen Thematik, wobei eine rasche orale Aufdosierung bis zu 700mg pro Tag erfolgte bei gleichzeitiger Reduktion der Dosis der begleitenden antikonvulsiven Medikation. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse scheint es bei einzelnen Patienten möglich zu sein, wöchentliche Dosissteigerungen von 100mg bis zu einer Gesamtdosis von 700mg Lacosamid pro Tag durchzuführen, ohne dass die Therapieabbruchrate wegen Nebenwirkungen zu stark ist, wenn gleichzeitig die Dosis der anderen antikonvulsiven Medikamente deutlich, zum Teil

bis zu 75% reduziert wird. Mayor-Romero und Koubeissi berichteten über 4 Patienten mit therapierefraktärem fokalem Status epilepticus, die erfolgreich mit intravenösem Lacosamid behandelt werden konnten. Die initiale Lacosamid-Dosis betrug 50mg bei 1 Patienten und 100mg bei den 3 anderen Patienten. Die Anfälle sistierten für mindestens 48 Stunden dokumentiert durch Video-EEG-Monitoring.

Stefan H et al. Lacosamid add-on treatment: results of open label 6 months follow-up. P 05.188

Cramer J et al. Improvement in patient-reported outcomes seen in patients responding to lacosamide. P 05.187

Isojarvi et al. Lacosamide efficacy in partial –onset seizures with and without secondary generalization. P 05.186

Ben-Menachem E et al. Long-term efficacy of lacosamide für partial-onset seizures. P 05.179

Fountain NB et al. A multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of a single intravenous dose of lacosamide followed by oral maintenance as adjunctive therapy in subjects with partial onset seizures. P 05.178

Mayor-Romero LC & Koubeissi MS. Lacosamide in refractory status epilepticus. P 05.172

## 8. Langzeiteffekt der Vagusnervstimulation

Bisher liegen nur wenige Informationen zum Therapieerfolg der Vagusnervstimulation bei verschiedenen Epilepsie-Syndromen vor. Walczak und Mitarbeiter führten eine retrospektive Analyse bei 102 Patienten mit Vagusnervstimulation über 10 Jahre durch. Alle Patienten wurden einer kompletten Evaluation einschliesslich Video-EEG-Monitoring unterzogen. Die Anzahl Anfälle während 3 Monaten vor der VNS-Implantation (Baseline) wurde verglichen mit der Anzahl Anfälle 12 bis 15 Monate nach der Implantation (Follow-up 1) und 36 bis 39 Monate nach Implantation (Follow-up 2). Wie auch sonst in Studien üblich wurden Patienten mit einer über 50%igen Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline als Responder eingeordnet. Es wurden sowohl Patienten mit generalisierten als auch mit auch fokalen Epilepsiesyndromen eingeschlossen.

Die Responder-Rate insgesamt betrug 36% in der Follow-up-Phase 1 und 52% in der Follow-up-Phase 2. Es bestand eine strenge Assoziation zwischen dem Ansprechen in Follow-up-Phase 1 und dem Ansprechen in Follow-up-Phase 2 ( $P=0,0002$ ). Veränderungen der begleitenden antiepileptischen Medikation waren in den beiden Gruppen der Responder und Non-Responder gleich verteilt. 19% der Patienten mit symptomatischen generalisierten Epilepsien und 49% der Patienten mit fokalen Epilepsien gehörten in der Follow-up-Phase 1 zu den Respondern. Alter, Dauer der Epilepsie, Anzahl der Anfälle in der Baseline-Phase, Vorhandensein von generalisierten epileptiformen Entladungen sowie Vorhandensein einer geistigen Retardierung waren in den beiden Gruppen (Responder und Non-Responder) gleich verteilt. Die Autoren zogen aus ihren Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Wirksamkeit der Vagusnervstimulation über

1-3 Jahre nach Implantation stabil ist. Die Responder-Rate ist geringer bei Patienten mit symptomatischen generalisierten Epilepsien als bei Patienten mit fokalen Epilepsien.

Walczak T. et al Seizure response to Vagus Nerve Stimulation: Three Year Follow-up and effects of syndromic classification. P05.169

## **9. Schwangerschaft und Epilepsie**

Prinzipiell gelten alle Antiepileptika als potentiell teratogen. Selbst von den klassischen Standardpräparaten liegen bislang nur unzureichende Daten bezüglich der tatsächlichen Risiken für das ungeborene Kind vor. Problematisch hinsichtlich des Auftretens einer Spina bifida aperta und auch anderer teratogener Effekte ist sicherlich vor allem die Gabe von Valproat im 1. Trimester. Für die neueren Medikamente liegen bislang nicht ausreichende Daten vor, um eine Aussage über ihre Teratogenität zuzulassen.

Der letzte Zwischenbericht von EURAP (An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry) datiert vom November 2009. Bis zu diesem Zeitpunkt waren prospektiv 6238 Schwangerschaften eingeschlossen. Es wurden 357 Kinder mit schweren kongenitalen Fehlbildungen geboren, zusätzlich traten 5 syndromale Fehlbildungen und 28 Chromosomaberrationen auf. 5305 Frauen (79,6%) hatten eine antikonvulsive Monotherapie, 1089 Frauen (16,3%) hatten eine Zweifachkombination und 192 Frauen (2,9%) nahmen 3 oder mehr Antikonvulsiva während des 1. Trimesters ein. Dabei waren die häufigsten Monotherapien die Gabe von Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Rate schwerwiegender Fehlbildungen unter antikonvulsiver Polytherapie 7,9% betrug, unter antikonvulsiver Monotherapie 5,2%. Eine Aufschlüsselung für die einzelnen Medikamente ist derzeit in Bearbeitung.

Bei der AAN wurde das UCB Antiepileptic Drug Pregnancy Registry von Harden und Mitarbeitern vorgestellt. Hier sind bislang 382 prospektive Schwangerschaften von Frauen analysiert worden, die während der Schwangerschaft Levetiracetam (Keppra) eingenommen haben. Es war zu 295 Lebendgeburten gekommen, ein induzierter Schwangerschaftsabbruch, ein fetaler Todesfall und 13 Spontanaborte. Malformationen wurden bei 18 dieser prospektiven Schwangerschaften registriert. Dabei fanden sich bei 8 Kindern unter Levetiracetam Monotherapie im 1. Schwangerschaftstrimester schwerwiegende Fehlbildungen einschließlich Pulmonalarterienstenose, offenes Foramen ovale, Ventrikelseptumdefekt, Klumpfußbildung, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, kongenitaler Torticollus und Polydaktylie. Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle ist derzeit jedoch keine Schlussfolgerung hinsichtlich der Teratogenität von Levetiracetam möglich.

EURAP November Update

Harden CI et al. UCB antiepileptic drug pregnancy registry. P 05.204

## **10. Erste Hilfe bei epileptischem Anfall: Fernsehserien vermitteln falsches Wissen**

Arztserien im Fernsehen könnten dazu beitragen, den Zuschauern medizinisches Erste-Hilfe-Wissen zu bessern. So könnten sie etwa lernen, was im Fall eines epileptischen Anfalls zu tun ist. In dieser Hinsicht sind US-Serien allerdings wenig hilfreich. Zu diesem Schluss kamen Andrew D. Moeller (Kanada) und Kollegen nach Auswertung aller Episoden der Serien „Grey’s Anatomy“, „Dr. House“ und „Private Praxis“ sowie mindestens fünf Staffeln „Emergency Room“. In insgesamt 327 Episoden traten 59 epileptische Anfälle auf, davon 51 im Krankenhaus. Die Erstversorgung erfolgte fast ausschließlich durch Ärzte oder Pflegepersonal. In 25 Fällen – also etwa 46% – waren die Maßnahmen unangemessen, d.h. Patienten wurden zu Boden gedrückt oder ihnen wurde ein Gegenstand in den Mund geschoben. In 17 Fällen (19%) wurde die erste Hilfe richtig durchgeführt. In 25 Fällen (25%) war eine Bewertung nicht möglich. Viel gesehene Fernsehserien könnten demnach dazu führen, dass sich Zuschauer im Notfall falsch verhalten – anstatt durch die Vermittlung richtiger Maßnahmen zur Aufklärung beizutragen. Selbsthilfegruppen und Fachgesellschaften sollten sich deshalb bei den Fernsehgesellschaften dafür einsetzen, die einfachen Leitlinien der „Epilepsy Foundation of America“ zur Ersthilfe bei einem epileptischen Anfall zu befolgen.

Moeller AD et al. Depiction of Seizure First Aid Management in Medical Television Dramas. S05.001

## **11. AED-Einnahme während des Stillens scheint Kognition des Kindes nicht zu beeinträchtigen**

Der Nutzen des Stillens von Säuglingen steht außer Frage. Doch beeinträchtigt es später die kognitiven Fähigkeiten des Kindes, wenn die Mutter während dieser Zeit antiepileptische Medikamente (AED) nimmt? So zeigen tierexperimentelle Studien und auch Untersuchungen am Menschen, dass bestimmte AED nachteilige Auswirkungen auf das noch nicht ausreife Gehirn haben können. Wie Ergebnisse der noch laufenden NEAD (Neurodevelopmental Effects of AED)-Studie zeigen, könnte die Sorge unbegründet sein. Noch sind die Daten der vorläufigen Auswertung allerdings mit Vorsicht zu bewerten, geben Kimford J. Meador (USA) und Kollegen zu bedenken. Eigentlich untersucht die NEAD-Studie die Auswirkungen der mütterlichen AED-Exposition während der Schwangerschaft auf die Kognition des Kindes. Die auf dem AAN präsentierte Auswertung galt dem Effekt des Stillens auf die Kognition der Kinder im Alter von drei Jahren. Berücksichtigt wurden nur Kinder, deren Mütter Carbamazepin,

Lamotrigin, Phenytoin oder Valproinsäure als Monotherapie einnehmen. 41% der in die Analyse einbezogenen 199 Kinder wurden gestillt. Ihr IQ entsprach jenem der nicht gestillten Kinder – unabhängig davon, welches AED die Mutter eingenommen hatte. Bevor endgültig Entwarnung gegeben werden kann, sind Ergebnisse weiterer Untersuchungen abzuwarten. Diese müssen auf andere AED sowie den Effekt von Kombinationstherapien ausgeweitet werden.

Meador KJ et al. Effects of Breastfeeding in Children of Women on Antiepileptic Drugs. S25.007

## **Was gab es sonst noch auf der AAN?**

### **Polyneuropathie und Myopathien**

1. Rituximab bei generalisierter und refraktärer Myasthenia gravis
2. Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen selten, aber zeitlich gehäuft
3. Natriumoxybat effektiv bei Fibromyalgie: Ergebnisse zweier Phase III-Studien
4. Exon Skipping bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne: Ein Blick in die Zukunft

### **Amyotrophe Lateralsklerose und spinale Muskelatrophie**

1. Neurodegenerative Erkrankungen: ASO verhindern Bildung schädlicher Proteine
2. Hoffnung auf Wirksamkeit von Lithium bei ALS hat sich nicht erfüllt
3. Erste Hilfe bei epileptischem Anfall: Fernsehserien vermitteln falsches Wissen
4. AED-Einnahme während des Stillens scheint Kognition des Kindes nicht zu beeinträchtigen

#### **1. Rituximab bei generalisierter und refraktärer Myasthenia gravis**

Der monoklonale Antikörper Rituximab bindet an das CD20-Oberflächenantigen von B-Zellen. Hierdurch werden CD20-positive Zellen gezielt zerstört. Rituximab ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und rheumatoider Arthritis. Myasthenia gravis ist ebenfalls eine B-Zell-vermittelte Erkrankung, bei der autoreaktive Antikörper an Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) der neuromuskulären Junctions binden. Erfahrungen mit Rituximab bei Myasthenia gravis sind begrenzt. Bei drei eigenen Patienten konnten Samiullah Kundi (USA) und Kollegen retrospektiv zumindest eine gute Verträglichkeit dokumentieren. Daneben ergaben sich aber auch Hinweise auf eine Wirksamkeit. Bei einem Patienten waren AChR-Antikörper und bei einem anderen MuSK (Muskelspezifische Rezeptorkinase)-Antikörper nachweisbar. Der

dritte Patient war doppelt seronegativ. Alle drei waren refraktär gegenüber verschiedenen Immunsuppressiva. Zwei Patienten erhielten Plasmapherese und der dritte IVIG. Zu Beginn wurde 1g Rituximab zweimal im Abstand von zwei Wochen infundiert. Ein Patient erhielt sechs Monate später eine weitere Infusion. Kein Patient entwickelte eine schwere Nebenwirkung. Bei dem doppelt seronegativen Patienten konnte die Plasmapherese für sechs Monate ausgesetzt, bei dem zweiten zumindest der Abstand zwischen den Sitzungen vergrößert werden. Gemessen anhand der „MG Functional Assessment“ (MGFA)-Klassifikation kam es bei allen drei Patienten zu klinischen Verbesserungen. Weitere Hinweise auf eine Wirksamkeit von Rituximab bei Myasthenia gravis liefert eine retrospektive Auswertung der Daten von 14 therapieresistenten Patienten mit MuSK- oder AChR-Antikörpern. Laut Richard. J Nowak (USA) und Kollegen erhielten die Patienten Zyklen von vier Infusionen von Rituximab in der Standarddosis von 375mg/m<sup>2</sup> im Abstand von einer Woche. Nach sechs Monaten wurden die Zyklen wiederholt. Zwölf Patienten nahmen vor Therapiebeginn Kortikosteroide, deren Dosis unter Rituximab um durchschnittlich 75% gesenkt werden konnte ( $p=0,0009$ ). Sechs Patienten konnten sie ganz absetzen. Die AChR-Antikörpertiter gingen bei den seropositiven Patienten im Mittel um etwa 50% zurück ( $p=0,0123$ ). Bei neun von zwölf Patienten war sechs Monate nach Beginn der Rituximab-Therapie kein Plasmaaustausch mehr notwendig. Obwohl die laufenden Therapien deutlich reduziert wurden, kam es zu klinischen Verbesserungen. Bei den AChR-Antikörperpositiven Patienten korrelierten sie mit dem Rückgang der Antikörpertiter.

Kundi S et al. Rituximab in Generalized Myasthenia Gravis. P01.290

Nowak RJ et al. Response of Patients with Refractory Myasthenia Gravis Treated with Rituximab. P01.291

## **2. Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen selten, aber zeitlich gehäuft**

Drei Posterbeiträgen waren US-Daten des “Centers for Disease Control” (CDC) der “Food and Drug Administration” (FDA) zur Häufigkeit und den Charakteristika des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach Impfung gegen Influenza (1990-2009) und Hepatitis (1990-2009) sowie gegen Humanpapillomviren mit dem Impfstoff Gardasil® zu entnehmen. Nach der Influenza-Impfung wurden laut Hussam Yacoub et al. in den letzten 20 Jahren 842 Fälle gemeldet. Das Durchschnittsalter der Betroffenen betrug 55 Jahre. Bei 79% trat das GBS innerhalb von sechs Wochen nach der Impfung auf (später: 9%; unbekannt: 12%) und in etwa 50% aller gemeldeten Fälle in den ersten zwei Wochen. 84% der Patienten mussten hospitalisiert werden; bei 14% blieben bleibende Schäden zurück. 94% waren nur gegen Influenza geimpft worden, 6% mit einem Kombinationsimpfstoff.

Da in den USA jährlich etwa 54 Millionen Menschen gegen Influenza geimpft werden, beträgt die Inzidenz eines GBS nach der Impfung 0,78 pro 1 Million Einwohner. Dies entspricht der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung. Durch die Häufung der Fälle in den ersten sechs Wochen ist jedoch davon auszugehen, dass einige Fälle durch die Impfung bedingt sind. Die Situation sollte deshalb weiter überwacht werden. Gleiches gilt für das GBS nach Hepatitis-Impfung (Yacoub et al.) sowie gegen HPV (Michas-Martin et al.). Nach der Hepatitis-Impfung lag die Inzidenz mit 4,5 Fällen pro 1 Million Impflinge ebenfalls noch in einem Bereich wie in der Allgemeinbevölkerung. Doch auch hier traten rund 50% der 215 gemeldeten Fälle (1990-2009) in den ersten zwei Wochen und 75% in den ersten sechs Wochen auf. Nach Impfung mit Gardasil® wurden in den USA von 2006-2009 insgesamt 68 Fälle gemeldet (7,8/1 Million Impflinge). Von ihnen ereigneten sich 51,1% in den ersten zwei Wochen.

Yacoub H et al. Guillain-Barre Syndrome after Influenza Vaccination in the United States. A Report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. (1990-2009). P06.053

Yacoub H et al. Guillain-Barre Syndrome after Hepatitis Vaccination in the United States. A Report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. (1990-2009). P06.055

Michas-Martin P et al. Guillain-Barre Syndrome after GARDASIL Vaccination in the United States. A Report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. (2006-2009). P06.056

### **3. Natriumoxybat effektiv bei Fibromyalgie: Ergebnisse zweier Phase III-Studien**

Der Wirkstoff Natriumoxybat ist zugelassen zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten. Offensichtlich profitieren aber auch Patienten mit Fibromyalgie, wie die Ergebnisse einer US-amerikanischen Phase III-Studie mit 548 Patienten zeigen. Im Verhältnis 1:1:1 erhielten sie 14 Wochen lang 4,5g bzw. 6,0g Natriumoxybat pro Nacht oder Plazebo. Verglichen mit Letzterem berichteten Patienten beider Verumgruppen bei Studienende mit 44,7% (4,5g) bzw. 43,3% (6,0g) etwa doppelt so häufig über eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion wie unter Plazebo mit 22,7% ( $p < 0,01$ ). Gemessen anhand der mittleren Schmerzintensität war der Unterschied zwischen Verum und Plazebo bereits nach einer Woche signifikant ( $p \leq 0,002$ ). Wie Todd Swick (USA) und Kollegen schreiben, ging die oftmals belastende Fatigue unter Natriumoxybat ebenfalls stärker zurück ( $p < 0,01$  nach einer Woche). Unter Natriumoxybat berichteten mehr Patienten über einen besseren oder viel besseren klinischen Gesamteindruck. Nebenwirkungen, die mindestens 5% häufiger auftraten als unter Plazebo, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Benommenheit, Erbrechen, Durchfall, Ängstlichkeit und Sinusitiden. In einem zweiten Posterbeitrag präsentierten Swick et al. die Ergebnisse einer internationalen Phase III-Studie mit 573 Fibromyalgie-Patienten, bei denen die gleichen Natriumoxybat-Dosierungen zum Einsatz kamen. Auch in dieser

Studie konnte bei verschiedenen Endpunkten ein signifikanter Nutzen nachgewiesen werden. Neben einem Rückgang der Schmerzen betraf dies u.a. das körperliche Funktionieren und das Wohlbefinden der Patienten.

Swick T et al. Improvement in Multiple Symptoms of Fibromyalgia with Sodium Oxybate Treatment: Results from a US Phase 3 Randomized, Controlled Trial. P03.292

Swick T et al. Sodium Oxybate Reduces Pain and Improves Function and PGIC in Fibromyalgia: Results from an International, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. P03.293

#### **4. Exon Skipping bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne: Ein Blick in die Zukunft**

Einer der erfolgversprechendsten experimentellen Ansätze zur Behandlung von Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne ist das so genannte Exon Skipping. Dieses funktioniert wie folgt: Ursache der Erkrankung sind Mutationen des Dystrophin-Gens, die zu einer Verschiebung des Leserasters führen. Hierdurch bricht die Proteinsynthese bei der Translation vorzeitig ab, so dass kein funktionsfähiges Dystrophin entsteht. Zum „Überspringen“ des Exons, in dem sich die Mutation befindet, wurden Antisense-Oligoribonukleotide (ASO) entwickelt. Sie binden im Bereich des betreffenden Exons an die prä-mRNA und bewirken, dass das Exon beim Spleißen der prä-mRNA in die mRNA übersprungen wird. Die mRNA ist dadurch wieder im Leseraster. Bei der Translation entsteht ein etwas kleineres, aber funktionstüchtiges Protein. Ein ASO mit der Bezeichnung AVI-4658 wurde zum Skippen von Exon 51 entwickelt. Wie Francesco Muntoni (UK) berichtete, wurde es in einer der ersten Studien mit sieben Patienten zunächst in verschiedenen Dosierungen in den Musculus extensor digitorum brevis injiziert (Kinali M et al. Lancet Neurol 2009; 8:918-928). Die höheren Dosierungen bewirkten eine verstärkte Dystrophin-Expression, woraufhin Muntoni und Kollegen eine Dosisescalationsstudie zur systemischen Gabe von AVI-4658 initiierten. Eingeschlossen waren 19 Jungen im Alter von 5-15 Jahren, die aufgrund der vorliegenden Mutation vom Skippen des Exons 51 profitieren könnten. Sie erhielten AVI-4658 in sechs verschiedenen Dosierungen als einstündige Infusion, einmal wöchentlich über zwölf Wochen. Die anschließende Analyse von Muskelbiopsien ergab für die niedrigste Dosierung keinerlei Effekt. Ab der nächst höheren Dosierung war ein Skippen nachweisbar. Bei der dritt- und vierthöchsten Dosierung konnte mittels Western Blot und Immunfärbung die Dystrophin-Bildung nachgewiesen werden. Die Biopsien der Patienten, die die beiden höchsten Dosierungen erhalten hatten, sind noch nicht ausgewertet. Angesichts der dosisabhängigen Wirkung in den anderen vier Gruppen sei jedoch davon auszugehen, dass das Dystrophin-Gen bei ihnen noch stärker exprimiert

wird und möglicherweise zur Muskelprotektion ausreichen könnte. Bei guter Verträglichkeit ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Ein Patient wurde wegen einer progredienten dilatativen Kardiomyopathie ausgeschlossen. Sie stand in keinem mutmaßlichen Zusammenhang mit der Medikation. Eine Ausweitung der Studie sowie eine pivotale randomisierte, kontrollierte Studie sind in Planung.

Muntoni F. et al. Preliminary Results with AVI-4658 of Dystrophin Expression, Safety and Pharmacokinetics from the First Systemic Administration Study in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), with a Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (PMO) to Skip Exon 51. IN6-1.001

## **5. Neurodegenerative Erkrankungen: ASO verhindern Bildung schädlicher Proteine**

Bei Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne sollen Antisense-Oligonukleotide (ASO) die fehlerhafte Biosynthese eines wichtigen Proteins korrigieren. Bei anderen Krankheiten wird dagegen der Ansatz verfolgt, die Translation schädlicher Proteine durch ASO herunterzuregulieren. Die aus 20-30 Nukleotiden bestehenden ASO sind komplementär zu Sequenzen der jeweiligen mRNA. Sie können deshalb mit der mRNA hybridisieren, wodurch die Translation in das Protein vorzeitig abbricht. Beispiele hierfür sind die Huntingtin-Synthese bei Patienten mit Huntington-Krankheit und die Synthese der Superoxid-Dismutase (SOD-1) bei amyotropher Lateralsklerose (ALS). Im Nagetier-Modell konnte durch ASO gegen Huntingtin eine Verbesserung der Motorik und im Fall der ALS – zum ersten Mal überhaupt – ein verlängertes Überleben gezeigt werden, so Richard A. Smith (USA). In nachfolgenden Untersuchungen an Primaten wurden die ASO kontinuierlich intrathekal (IT) oder intrazerebroventrikulär (ICV) infundiert. Die Dauer der Behandlung betrug zwei Wochen bis drei Monate. Anschließend wurden die Konzentrationen der ASO im Gehirn und Rückenmark sowie anderen Organen untersucht, ebenso die SOD-1 und Huntingtin-Expression in verschiedenen Regionen des ZNS. Es ergab sich eine dosisabhängige Verteilung der ASO in Plasma, Liquor und ZNS-Gewebe. Die terminale Halbwertszeit betrug 10-25 Tage. Nach ICV-Infusion fanden sich die höchsten Konzentrationen im Gewebe des Kortex, des Zerebellums und des Rückenmarks. Bei IT-Gabe verteilten sich die ASO ebenfalls gut im ZNS, erreichten aber im lumbalen und thorakalen Rückenmark die höchsten Konzentrationen. Für das Huntingtin-spezifische ASO konnte zudem eine Hemmung der Huntingtin-Expression im gesamten Gehirn nachgewiesen werden. Eine Phase I-Studie zur Sicherheit von ASO bei Patienten mit ALS ist in Planung.

Richard A. Smith et al. Antisense Therapeutics for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Preclinical Studies IN6-3.002

## 6. Hoffnung auf Wirksamkeit von Lithium bei ALS hat sich nicht erfüllt

In einer 2008 publizierten italienischen Pilotstudie bewirkte Lithium eine deutliche Reduktion der Krankheitsprogression bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) (Fornai F et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2052-2057). Drei daraufhin initiierte Studien kommen jedoch übereinstimmend zu einem negativen Ergebnis. Nicht nur, dass Lithium bei ALS offensichtlich nicht wirkt: Es scheint den Patienten möglicherweise sogar zu schaden. Eine von nordamerikanischen Fachgesellschaften durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie sollte 250 Patienten einschließen. Wie Swati P Aggarwal (USA) berichtete, wurde der neue Endpunkt „Zeit bis zu einem Ereignis“ gewählt. Dies war definiert als eine Progression um  $\geq 6$  Punkte im „ALS Functional Rating Scale-Revised“ (ALS-FRS-R)-Score oder Tod. Alle Patienten erhielten Riluzol und zusätzlich Lithiumcarbonat oder Plazebo. Im Fall der Progression um  $\geq 6$  Punkte wurden Plazebo-Patienten auf Lithium umgestellt. Eine Interimsanalyse nach Einschluss der ersten 84 Patienten führte jedoch zum vorzeitigen Studienabbruch, da für Lithium keine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Eine in Italien durchgeführte 15-monatige Doppelblindstudie verlief aber ebenfalls negativ. Eingeschlossen waren 171 ALS-Patienten, die Lithiumcarbonat in therapeutischer (0,4-0,8 mEq/l) oder subtherapeutischer Dosierung (0,2-0,4 mEq/l, „Pseudo-Plazebo“) erhielten. 70-80% nahmen zusätzlich 50mg Riluzol täglich. Kombiniertes primäres Endpunkt war Tod, Tracheotomie oder schwere Zunahme der Behinderung. Eine geplante Interimsanalyse ergab, dass 102 Patienten (60%) vorzeitig ausgeschieden waren, darunter 37 wegen Tod/Tracheotomie und weitere 34 wegen schwerer Nebenwirkungen. Dabei hatte Lithiumcarbonat vor allem jenen Patienten geschadet, die bei Studienbeginn eine forcierte Vitalkapazität (FVC)  $\leq 80\%$  vom Soll aufwiesen. Eine separate Analyse der Patienten mit und ohne Riluzol ergab keine wesentlichen Unterschiede. Dass Lithium in der Pilotstudie, nicht aber in dieser Folgestudie wirksam war, könnte nach Einschätzung der Autoren daran liegen, dass Patienten der Pilotstudie eine langsamere Progression aufwiesen. Robert Miller (USA) präsentierte die Ergebnisse einer Phase II-Studie der „Western ALS Study Group“. Von 101 eingeschlossenen Patienten beendeten 61 die 52-wöchige Behandlung mit bis zu 450mg Lithiumcarbonat täglich. Die Einnahme von Riluzol war den Patienten freigestellt. Die Ergebnisse wurden mit den Daten von 748 Patienten einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Bei Letzteren betrug die monatliche Progression durchschnittlich 1,01 Punkte auf der ALS-

FRS-R-Skala. Bei den mit Lithium behandelten Patienten war sie nicht verlangsamt, sondern mit einer Verschlechterung um durchschnittlich 1,2 Punkte pro Monat sogar signifikant schneller ( $p=0,04$ ). Am schnellsten verlief die Progression bei 37 Patienten, die nur Lithium – und nicht zusätzlich Riluzol – erhalten hatten. Auch in dieser Studie erwies sich Lithium als sehr schlecht verträglich. So enttäuschend die Ergebnisse sind: Die Studien zeigen zumindest, dass ALS-Forschung und -Fachgesellschaften inzwischen gut aufgestellt sind und bei ersten Hinweisen auf die Wirksamkeit eines Medikaments sofort Studien auf den Weg bringen können.

Aggarwal SP et al. Clinical Trial Testing Lithium Carbonate and Riluzole in Patients with ALS Terminates Early for Futility. IN6-1.003

Chio A et al. Lithium Carbonate in ALS: A Treatment Failure. S16.001

Miller R et al. Phase II Controlled Trial of Lithium Carbonate in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. S16.002