

Aktuelle Entwicklungen in der Neurologie

2017

Volker Limmroth
Matthias Maschke

Unter Mitarbeit von

Reto Agosti

Eckhard Bonmann

Kathrin Gerbershagen

Markus Hinzke

Barbara Tettenborn



Volker Limmroth, Matthias Maschke (Hrsg.)

Aktuelle Entwicklungen in der Neurologie

2017

Herausgeber

Prof. Dr. med. Volker Limmroth
Klinikum Köln-Merheim
Klinik für Neurologie und Palliativmedizin
Ostmerheimerstr. 200
51109 Köln
limmrothv@kliniken-koeln.de

Prof. Dr. med. Matthias Maschke
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie
Nordallee 1
54292 Trier
m.maschke@bk-Trier.de

Impressum:

V. Limmroth, M. Maschke (Hrsg.)
Aktuelle Entwicklungen in der Neurologie 2017

Unter Mitarbeit von:

R. Agosti, E. Bonmann, K. Gerbershagen, M. Hinzke, B. Tettenborn

Satz und Layout:

Dres. Schlegel + Schmidt Med. Kommunikation GmbH
Umschlag: V. Limmroth
Druck: Goltze Druck GmbH & Co. KG

Gewährleistungsvermerk:

Die Medizin ist eine dynamische Wissenschaft mit einem stetigen Zuwachs an Wissen und Erfahrungen in Diagnostik und Therapie. Die Herausgeber und alle Autoren haben sich bemüht, für alle angesprochenen und diskutierten Medikamente in den jeweiligen Indikationen exakte Dosierungshinweise entsprechend dem neusten Stand der Wissenschaft zu geben. Diese Dosierungshinweise entsprechen den Standardvorschriften der Hersteller bzw. therapeutischen Empfehlungen der Fachgesellschaften oder auch Leitlinien. Es kann jedoch keine Gewährleistung für die Richtigkeit der Dosierungsangaben gegeben werden. Allen praktisch arbeitenden Kollegen wird daher dringend empfohlen, unabhängig von dieser Schrift die Vorschriften der jeweiligen Hersteller hinsichtlich des zugelassenen Indikationsbereichs, der zugelassenen Dosierung, aller Kontraindikationen und insbesondere potentieller Interaktionen zu beachten.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Textpassagen, Tabellen, Abbildungen, der Funksendung, der Mikroverfilmung, der Verfilmung auf anderem Wege sowie der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland zulässig. Sie ist allerdings grundsätzlich gebührenpflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in den vergangenen 12 Monaten hat sich in der Neurologie wieder viel getan und das kleine Büchlein, das Sie gerade in den Händen halten, kann diesen Entwicklungen auch kaum gerecht werden. Nichtsdestotrotz versuchen wir, hiermit die wichtigsten Entwicklungen zusammenzufassen und einen repräsentativen Überblick in den wichtigsten Teilbereichen wie Schlaganfall, MS, Bewegungsstörungen, degenerative Erkrankungen, Schmerz und Epilepsie zu geben.

Der diesjährige AAN in Boston war erstmals sehr neuropädiatrisch geprägt. Diese ungewöhnliche Akzentuierung spiegelte die – man muss wirklich sagen – bahnbrechenden Durchbrüche in der Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne bei Kleinkindern und der Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA 1-3) bei Kindern wider. Auch hierüber berichten wir kurz.

Wir hoffen, das Büchlein wird Ihnen auch dieses Jahr nützlich sein oder – besser – etwas Spaß machen bei der Aufarbeitung spannender Entwicklungen.

Mit besten Grüßen

Ihre



Volker Limmroth



Matthias Maschke

Inhaltsverzeichnis

1. Multiple Sklerose und Neuroimmunologie	8
2. Schlaganfall	38
3. Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen	52
4. Morbus Alzheimer und andere dementielle Erkrankungen	63
5. Schmerz	69
6. Epilepsie	72
7. Sonstiges (Neuropädiatrie)	83

1. Multiple Sklerose und Neuroimmunologie

Volker Limmroth

- 1.1 Vorschläge zur Kostenreduktion und Qualitätssteigerung: Neurologen und die Ökonomie der MS-Therapie
- 1.2 Wie sinnvoll ist die Anwendung von NEDA?
- 1.3 MS und Lifestyle: Rauchen
- 1.4 Vitamin-D Substitution oder Placebo als ADD-on bei Patienten mit Rebif 44
- 1.5 Niedrige neonatale Vitamin-D-Spiegel erhöhten das MS-Risiko
- 1.6 NATALIZUMAB: Aktuelle Konzepte zu Risikostratifizierung und Monitoring
- 1.7 CD62L: Die lange Geschichte des L-Selectins
- 1.8 PML-Risikostratifikation unter Verwendung des Anti-JCV-Antikörperindexes sowie der L-Selectin-Expression
- 1.9 Bessere Sicherung der PML im MRT durch punktförmiges Läsionsmuster
- 1.10 Rituximab oder Fingolimod nach Natalizumab?
- 1.11 Vergleichstudie: Natalizumab versus Fingolimod versus Dimethylfumerat
- 1.12 Behinderungsverbesserungen unter Alemtuzumab
- 1.13 Erhöhte Erkrankungsaktivität unter Alemtuzumab bei Vortherapie mit Fingolimod

1.1 Vorschläge zur Kostenreduktion und Qualitätssteigerung: Neurologen und die Ökonomie der MS-Therapie

In den USA machen sich Neurologen zunehmend Gedanken über die Verhältnismäßigkeit der Kosten für MS-Therapeutika. Im Jahr 2013 betrug in den USA der Gesamtpreis aller MS-Therapeutika pro Patient etwa 65.000 \$ und stieg dabei um mehr als 10 % pro Jahr im Vergleich zum Vorjahr. In den USA werden daher durch die Versicherungen sowie spezialisierte Apotheken Regeln kreiert, die die Erstattung von MS-Therapeutika signifikant beeinflussen, und zwar ohne den Einfluss der Neurologen oder ihrer Fachgesellschaften. Mit anderen Worten: der Arzt verliert zunehmend die Entscheidungsfreiheit bei der Therapiewahl.

Darüber hinaus zeigt die Größenordnung der Erstattungen für MS-Medikamente, wie unterbewertet die Leistungen der Neurologen wahrscheinlich sind. So gab der Hauptversicherer in den USA, Medicare, 820 Millionen Dollar allein für ein einziges MS-Präparat aus (Glatirameracetat), das damit etwa in der Größenordnung lag, wie die 939 Millionen Dollar, die vom gleichen Versicherer an alle Neurologen in den USA zusammen für Untersuchungen und Versorgungen von neurologischen Patienten gezahlt wurden. Die Summe aller in den USA erstatteten MS-Präparate liegt damit schätzungsweise 5- bis 10-mal höher als die von den Versicherungen für alle Neurologen der USA anteilmäßig erstatteten Gehälter und Honorare. Neurologen sind damit verantwortlich für Ausgaben von Milliarden von Dollar, haben jedoch kaum Einfluss auf die steigenden Kosten der vorhandenen Immuntherapien oder die Entscheidungen der Krankenversicherungen hinsichtlich der Erstattungen einzelner Therapien.

In den letzten Monaten bildeten sich daher zunehmend Arbeitskreise oder auch Internetforen von Neurologen, die sich diesem Thema annehmen und Schwachstellen des Systems diskutieren und versuchen an die Öffentlichkeit zu tragen. In einem lesenswerten Artikel in Neurology im Sommer 2016 diskutierten bereits zwei Kollegen eine Fünf-Punkte-Strategie, die Kosten für die Behandlung von MS-Patienten positiv zu beein-

flussen. Die Thesen wurden auf dem AAN 2017 ausführlich diskutiert und in einem Übersichtsvortrag in einer der Plenary-Sessions vorgestellt (Bourdette, Portland Oregon)

1. Es sollte vermieden werden, Patienten mit Immuntherapien zu versorgen, die keine MS haben. Dieser Aspekt klingt wie eine Selbstverständlichkeit, doch gibt es inzwischen Erhebungen darüber, dass ein nicht niedriger einstelliger Prozentsatz der für die MS-Therapie zugelassenen Immuntherapien für Patienten verwendet wird, die bei kritischer Betrachtung keine MS haben. Allerdings muss wahrscheinlich berücksichtigt werden, dass dieser Prozentsatz in den USA höher liegt als in Deutschland, da in den USA bei den meisten MS-Patienten auf eine Liquordiagnostik verzichtet wird.
2. Ein zweiter wichtiger Aspekt – der möglicherweise für viele Diskussionen sorgt – ist, dass nicht jeder Schub als behandlungspflichtig angesehen werden sollte. Es gibt dabei Autoren, die vorschlagen, milde, nicht wesentliche symptomatische Schübe nicht zu behandeln. Darüber hinaus kann darüber diskutiert werden, dass die Standardtherapie mit 1.000 mg Methylprednisolon intravenös für drei bis fünf Tage nicht zwangsläufig intravenös und im Rahmen einer stationären Aufnahme in einem Krankenhaus geschehen muss. Zahlreiche Studien haben inzwischen gut belegt, dass die orale Therapie mit Methylprednisolon sehr wahrscheinlich genauso effektiv ist, auf der anderen Seite jedoch deutlich kostengünstiger. Eine orale Therapie eines Schubes hat sich jedoch in der Breitenanwendung bisher kaum durchsetzen können.
3. Eine wenig beachtete Strategie zur Reduktion von Kosten kann ferner die Reduktion der verabreichten Dosis sein, ohne die Wirksamkeit zu gefährden. Dies betrifft insbesondere Patienten mit einem niedrigen Body-Maß-Index von unter 20, wo die regulär zugelassenen Dosen häufig deutlich mehr Nebenwirkungen verursachen. Darüber hinaus liegen inzwischen mehrere Studien vor, die eindeutig zeigen, dass bei Patienten, die unter Glatirameracetat, Fingolimod oder Natalizumab stabil eingestellt sind, niedrige Dosen oder eine

reduzierte Dosierungsfrequenz, im Vergleich zur von der FDA zugelassenen, nicht notwendigerweise mit einer Wirksamkeitsreduktion verbunden ist, aber zu einer Reduktion der Kosten führen kann.

4. Eine vierte Strategie, die insbesondere in skandinavischen Ländern angewendet wird, ist der Off-Label-Gebrauch von weniger teuren, teilweise aber sogar effektiveren Immuntherapien. So konnten inzwischen mehrere Studien und Falldokumentationen eindeutig zeigen, dass der monoklonale Antikörper gegen CD20 Rituximab sehr effektiv in der Behandlung der MS ist. Weltweit sind inzwischen über eine Millionen Patienten aus verschiedenen Indikationen mit Rituximab behandelt worden, so dass das Tolerabilitäts- und Sicherheitsprofil der Substanz sehr gut dokumentiert und bekannt ist. Die Substanz ist jedoch deutlich billiger als alle anderen Immuntherapien, die zum Teil deutlich weniger wirksam sind sowie deutlich günstiger als der wahrscheinliche Preis eines Nachfolgepräparates Ocrelizumab. Obwohl die Substanz weder in den USA noch in den europäischen Ländern für die Behandlung der MS zugelassen ist, wächst der Gebrauch von Rituximab sowohl in vielen amerikanischen MS-Zentren sowie insbesondere auch in Schweden. Auch Leflunomid ist ein gutes Beispiel in diesem Zusammenhang. Es ist das Prodrug des von der FDA und der EMA zugelassenen Teriflunomids und kostet in seiner generischen Form lediglich zwischen 25 und 65 Dollar pro Monat mit einem vergleichbaren Preis von Teriflunomid von ca. 6.500 Dollar im Monat.
5. Bleibt die Dauer der Behandlung, insbesondere aber das Alter des behandelten Patienten, ein signifikanter Aspekt zur Begrenzung der Therapiekosten. Die meisten MS-Studien für die Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung der schubförmigen MS schließen maximal Patienten bis zu einem Alter von 55 Jahren ein. Studien zur Evaluation von Substanzen für progressive Verlaufsformen der MS schließen auch Patienten mit einem Alter von 60 bis 65 Jahren ein. Betrachtet man jedoch die Subgruppenanalysen von älteren Patienten, haben die meisten Medikamente keinen oder einen deutlich reduzierten Effekt. Ein wesentlicher Grund für diese Subgruppen-

effekte liegt daran, dass MS als typische T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung im Laufe von Lebensabschnitten jenseits des 55. oder 60. Lebensjahres an Aktivität deutlich abnimmt. Dies mag nicht für Einzelfälle gelten, aber eben doch für die Mehrheit der Patienten. Kritisch muss daher gefragt werden, ob eine Therapie jenseits des 60. Lebensjahres wirklich sinnvoll und noch notwendig ist. Nach wie vor besteht ein großes Defizit darin, dass fast keine Studiendaten vorliegen, die die notwendige Dauer einer Immuntherapie evaluieren. Ebenso fehlen kontrollierte Auslass-Studien, die sinnvollerweise altersabhängig durchgeführt werden sollten, um natürliche Verläufe altersabhängig besser beurteilen zu können aber auch klinische oder auch Biomarker zu erarbeiten, die die Notwendigkeit einer fortgesetzten Therapie im Alter jenseits von 55 oder 60 Jahren vorhersagen lassen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Zulassungstext von Medikamenten im Wesentlichen den Einschluss- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien entspricht. Diese Einschluss- und Ausschlusskriterien werden aber überwiegend von der Industrie festgelegt und orientieren sich neben Sicherheitsaspekten hauptsächlich an der Nachweisbarkeit eines klinischen Wirkungseffektes. Da Dosiswirkungsstudien in der Entwicklung von Immuntherapien von den Zulassungsbehörden nicht gefordert werden, besteht für die Großzahl aller Medikamente lediglich eine Dosierung für alle Gewichts- und Altersgruppen. Kritisch muss hierbei auch festgestellt werden, dass eine Dosierung für alle Patienten mit allen denkbaren Gewichts- und Stoffwechselvarianten schlicht ungenügend ist. Patienten mit einem niedrigen Body-Mass-Index sind hier häufig mit einer Standarddosierung für den 75 kg schweren Standardpatienten überdosiert und erleiden mehr Nebenwirkungen, umgekehrt sind schwergewichtige Patienten möglicherweise unterdosiert. Genau an dieser Stelle kann sinnvoll an Medikationskosten eingespart werden, bei gleichzeitiger Qualitätsverbesserung der Behandlung (weniger Nebenwirkungen, bessere Tolerabilität).

Fazit: *Es muss einem schon zu denken geben, dass ein Kostenträger für ein einziges(!) Medikament zur Behandlung der RRMS fast so viel ausgibt wie für die Honorare aller Neurologen zusammen. Da stimmt ein Verhältnis nicht mehr. Die Vorschläge zur Kostenreduktion sind daher legitim – ob man bei Schubtherapie sparen sollte, wenn der Schub nur minimal ist, ist ein Stück Weltanschauung. Letztlich ist es ein Zeichen der Erkrankungsaktivität und sollte konsequent behandelt werden. Sollten alle Patienten mit der gleichen Dosis behandelt werden? Definitiv NEIN. Wenn Patienten mit einem BMI von 18 mehr Nebenwirkungen haben, sollte man die Dosis reduzieren dürfen. Und wenn Patienten über Jahre mit einer Dosis stabil sind, darf ebenfalls über eine Dosisreduktion nachgedacht werden. Das ist in vielen Indikationen absolut üblich, nur nicht bei Autoimmunerkrankungen wie der MS. Verwendung von Off-Label-Substanzen? Ja sicher: allerdings sind viele Kostenträger in Deutschland so engstirnig, dass ihnen nicht zu helfen ist. Wenn eine Rituximab-Therapie mit dem Argument verweigert wird, dass man auch Alemtuzumab geben könnte, dann kann man nur mit dem Kopf schütteln. Wie so häufig sind die skandinavischen Länder hier weiter und erlauben inzwischen eine großzügige Anwendung von Rituximab. Sollten Patienten ewig behandelt werden? Nein. Ab dem 60sten Lebensjahr ist sicher eine regelmäßige Überprüfung der Indikation der Erkrankungsaktivität sinnvoll. Auch hier kann eine vorsichtige Dosisreduktion physiologisch und sinnvoll sein.*

Kister I., Corboy JR: Reducing costs while enhancing quality of care in MS. *Neurology* 2016; 87: 1617 – 1622
Bourdette D, Whitham R, Neurologists and the economics of MS-Treatment - lighting candles, not cursing the darkness. *Neurology* 2016; 87: 1532 – 1533

1.2 Wie sinnvoll ist die Anwendung von NEDA?

Ein inzwischen von vielen Seiten akzeptiertes Behandlungskonzept ist NEDA (no evidence of disease activity). Das ‚einfache‘ NEDA setzt sich aus drei Komponenten zusammen: Schübe, Progression und MRT-Daten. In keiner dieser Kategorien darf ein Patient Aktivität oder Veränderungen zum Schlechten zeigen, um die NEDA-Kriterien zu erfüllen. Zu NEDA-4 gehört

als weitere Kategorie außerdem die Veränderung des Gehirnvolumens. Bisher ist jedoch nicht untersucht worden, ob das Erfüllen der NEDA-Kriterien auch langfristig prognostische Bedeutung hat. Zur Klärung dieser Frage wurden 517 aktiv betreute MS-Patienten 10 Jahre lang prospektiv untersucht, bei 91 % der Patienten lagen Daten über die vollen 10 Jahre vor. Hiervon waren 41 % stabil oder hatten sich hinsichtlich der EDSS verbessert. Patienten, die für 2 Jahre nach Baseline die NEDA-Kriterien erfüllten, zeigten jedoch keinen anderen Verlauf nach 10 Jahren als Patienten, die die Kriterien nicht erfüllt hatten. Die Vitamin-D-Spiegel waren umgekehrt assoziiert mit kurzzeitiger Erkrankungsaktivität, allerdings nicht mit langfristiger Progression. Nach einer durchschnittlichen Zeit von 16,8 Jahren nach Diagnosestellung erreichten 10,7 % der Patienten einen EDSS von ≥ 6 und 18,1 % hatten einen sekundär chronisch progredienten Verlauf entwickelt.

Fazit: *Sinn und Verwendbarkeit der NEDA-Kriterien werden immer wieder diskutiert, insbesondere für die tägliche Routine. Dabei ist weniger umstritten, dass das zukünftige Ziel eine komplette Unterdrückung der Erkrankungsaktivität sein sollte, als vielmehr das Wie. Wie definiert man ‚keine Erkrankungsaktivität‘ und welche Parameter sollte man verwenden? Das Kriterium ‚keine Schübe‘ ist relativ einfach umzusetzen, aber selbst dort könnte man sich über Symptome, die vielleicht 26h und nicht 24h anhalten, streiten. Keine Progression ist schon schwieriger – hier darf wirklich kein Aspekt des EDSS berührt werden (gehen wir alle brav bei jeder klinischen EDSS-Bestimmung mit unseren Patienten eine Strecke von 500 m ab?). Aber das MRT ist ein echtes Problem: mit jedem MRT pro definiertem Zeitraum werden potenziell mehr Herde gefunden. So werden bei einer Gruppe von 100 Patienten, bei denen ein MRT pro Jahr gemacht wird, beispielsweise zu 100 % die NEDA-Kriterien erfüllt. Werden aber 2 MRTs gemacht, werden es wahrscheinlich nur noch 97 % sein, bei 3 MRTs pro Jahr 95 % und bei 4 MRTs werden es nur noch 92 % sein und so weiter. Denn es gibt auch unter einer erfolgreichen Therapie neue Herde im MRT, die nach einigen Monaten wieder weggehen. Je mehr MRTs durchgeführt werden, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass einige Herde dieser Art erwischt werden und der Patient die*

NEDA-Kriterien verpasst. NEDA ist damit selbst bei Erfüllen der Kriterien kein Garant für absolute Erkrankungsinaktivität. Insofern ist diese Studie sehr wertvoll und dokumentiert zum ersten Mal, dass das Erreichen von NEDA zumindest über einen Zeitraum von 2 Jahren kein verlässlicher prognostischer Marker ist. Wir werden also weiter viele Gedanken in die Frage stecken müssen, wie wir die Erkrankungsaktivität bei der MS sinnvoll und idealerweise so erfassen, dass sie auch prognostischen Wert hat.

Pro NEDA	Contra NEDA
<ul style="list-style-type: none"> • Freiheit von Erkrankungsaktivität sollte oberstes Behandlungsziel sein • NEDA-Kriterien bewirken mehr individuelle Behandlungsstrategien • Behandlungen müssen regelmäßig überprüft werden • Wird wahrscheinlich den Langzeit-Outcome verbessern • Nützt wahrscheinlich den meisten Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • NEDA benötigt klare Definitionen, insbesondere detaillierte MRT-Protokolle und festgelegte zeitliche Untersuchungssequenzen • Erfordert deutlich intensiveres Monitoring und mehr ärztliche Zeit • Mehr Patienten werden als „Hochrisiko“-Patienten eingruppiert und entsprechend behandelt • Zahl der überflüssigen Behandlungen steigt an

Cree BA, et al. Ann Neurol 2016; 80: 499

1.3 MS und Lifestyle: Rauchen

MS und Rauchen: Deutlichere Progredienz, Verkürzung der Lebenserwartung, zwei weitere Studien

Die Mortalität von MS-Patienten liegt statistisch gesehen bereits 2,5-fach über der der gesunden Normalbevölkerung, auch wenn sich die Lebenserwartung von MS-Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Erste Studien zum Thema MS und Rauchen haben in den letzten Jahren eindeutig zeigen können, dass die Behinderungsprogression bei rauchenden MS-Patienten deutlich schneller ist als bei nicht rauchenden

MS-Patienten und dass rauchende MS-Patienten außerdem eine deutlich verkürzte Lebenserwartung, nicht nur gegenüber nicht rauchenden MS-Patienten, sondern auch im Vergleich zur rauchenden Normalbevölkerung, haben.

Zwei weitere Studien kommen nun in den letzten 12 Monaten dazu, die diese Erkenntnisse weiter erhärten. In der ersten Studie wurden 950 rauchende und nicht rauchende MS-Patienten, die am North American Research Committee on Multiple Sclerosis registry (NARCOMS) teilnehmen, hinsichtlich Lebensqualität, Erkrankungsaktivität, Performance und Funktionalitäts-Skalen und globaler Behinderung untersucht. Im Ergebnis zeigten Raucher dabei nicht nur eine signifikant niedrigere Lebensqualität, sondern auch eine erhöhte Erkrankungsaktivität und außerdem einen ausgeprägteren Behinderungsgrad. Die Autoren schlossen daraus, dass Rauchen nicht nur zum Erkrankungsprogress beiträgt, sondern dass sich MS-Zentren bei rauchenden MS-Patienten aktiv um Entwöhnungsprogramme kümmern sollten und diese obligater Bestandteil des Behandlungskonzepts sein sollten.

Die zweite Studie aus Queensland in Australien untersuchte eine Kohorte von insgesamt 646 Patienten (531 Frauen und 115 Männer) von erster klinischer Vorstellung bis zum Auftreten der ersten klinischen Zeichen einer progressiven Erkrankung. Im Rahmen einer Cox-proportionalen Risiko-Analyse wurden als Faktoren u. a. Geschlecht, Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Behandlung mit Immuntherapien, Nikotingebrauch als Covarianten untersucht. Im Ergebnis war das Risiko bei Männern und dauerhaften Rauchern am höchsten, einen chronischen Verlauf zu entwickeln. Innerhalb der Gesamtkohorte entwickelten Raucher ca. 4 Jahre früher einen chronischen Verlauf als andere Subgruppen und waren damit am schnellsten progredient. Rauchen beeinflusste allerdings nicht das Manifestationsalter beim primär chronisch progredienten Verlauf. Auch diese Arbeitsgruppe schloss daraus, dass Rauchen aktiv bei Patienten angesprochen werden sollte und dass die Entwicklung spezieller Entwöhnungsprogramme forciert werden sollte.

Fazit: Die negativen additiven Effekte vaskulärer Risikofaktoren am durch inflammatorische Prozesse vorgeschädigten zentralen Nervensystem sind inzwischen sehr gut belegt und sollten sich langsam rumsprechen. Die Datenlage zu Nikotin und MS ist inzwischen völlig eindeutig. MS-Patienten sind hier in ganz besonderem Maße betroffen und offensichtlich stärker als Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen wie einer rheumatischen Arthritis oder Myasthenie. MS-Patienten, die rauchen, sind nicht nur schneller progredient, sie werden auch schneller sekundär progredient, haben eine geringere Lebensqualität, werden schneller kognitiv schlechter und sterben früher.

Rauchen hat daher eine besondere Bedeutung für MS-Patienten und sollte in jedem Fall vermieden werden. Die Kollegen aus den USA und Australien gehen inzwischen einen Schritt weiter. Sie schlagen vor, dass über die negative Bedeutung des Rauchens standardmäßig aufgeklärt und der Nikotinkonsum regelmäßig abgefragt werden sollte. Sie fordern weiterhin Entwöhnungsbehandlungen als Teil eines umfassenden Behandlungskonzeptes. Man könnte auch noch einen Schritt weitergehen und ggf. auch eine Sanktionierung von Leistungen erwägen bzw. androhen, wenn spezifische Verhaltensmodifikationen nicht erfolgen. In den USA ist das durchaus denkbar und durchsetzbar, im sozialistischen Deutschland sind edukative Maßnahmen dieser Art eher unrealistisch.

Briggs FB, et al.. Mult Scler. 2017 Jan 1; doi: 10.1177/1352458516685169. [Epub ahead of print]

1.4 Vitamin-D Substitution oder Placebo als ADD-on bei Patienten mit Rebif 44

Vor gut 2 Jahren hatte die erste Studie zeigen können, dass unter hohen Vitamin-D-Serum-Spiegeln die klinische Wirksamkeit von Betaferon besser war (Posthoc-Analyse der BENEFIT-Studie). Auf dem AAN wurden nun Daten einer holländischen Arbeitsgruppe vorgestellt, die Vitamin D oder Placebo in einer doppelblinden randomisierten Studie als ADD-on bei Patienten gaben, die mit Rebif 44 behandelt wurden (SOLAR-Studie). Dabei

wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Vitamin-Serum-Spiegel von unter 150 nmol/l hatten. Insgesamt wurden 229 Patienten unter Rebif 44 eingeschlossen, wovon 113 Vitamin D und 116 Placebo erhielten und schließlich 48 Wochen, teilweise auch bis zu 96 Wochen, regelmäßig klinisch und kernspintomographisch untersucht wurden. Ergebnis: Die jährliche Schubrate war bei den Patienten, die die Studie beendeten, unter der Gabe von zusätzlichem Vitamin D signifikant niedriger (0,19) als unter Placebo als ADD-on zu Rebif (0,3). Auch die MRT-Parameter waren unter der Gabe von Vitamin D hoch signifikant gebessert (Neue GD + Herde unter Vit.-D = 0,4, unter Placebo = 1,9). Zusammenfassend entsprachen die Ergebnisse in dieser Studie den Zahlen, die bereits für Betaferon ermittelt worden waren, wobei es sich hier um eine prospektive randomisierte Studie handelte und bei den BENEFIT-Daten ‚nur‘ um eine Posthoc-Analyse. Derzeit werden mindestens 5 weitere Studien dieser Art durchgeführt: CHOLINE (Frankreich) Vitamin D gegen Placebo bei RRMS, VIDAMS (USA) Vitamin-D oder Placebo bei RRMS-Patienten unter Glatirameracetat, VITADEM (Spanien) Vitamin D 4000U gegen Placebo bei CIS-Patienten, EVIDIMS (Deutschland) Vitamin-D 20400U vs. 400U bei CIS-Patienten unter Betaferon, PrevANZ (Australien) Vitamin-D 1000, 5000 oder 10000U versus Placebo bei CIS-Patienten und D-Lay-MS (Frankreich) 100.000U alle 14 Tage versus Placebo bei RRMS.

Fazit: *Die Effekte des Vitamin D sind nun nicht mehr weg zu diskutieren. Offensichtlich verstärken hohe Vitamin-D-Serum-Spiegel die autoimmunologisch-inhibierende Wirkung bestimmter immunologischer Präparate. Interferon-beta-Präparate scheinen in jedem Fall auch dazu zu gehören. Ob bei Patienten, die unter Interferonen noch Schübe haben, unbedingt Vitamin D substituiert werden sollte, sei im Hinblick auf die inzwischen reichlich vorhandenen therapeutischen Alternativen dahingestellt. Aber grundsätzlich kommt der Vitamin-D-Testung langsam eine wichtigere Rolle zu. Wichtig bleibt zu wissen, welche Präparate-Klassen von einem hohen Vitamin-D-Serumspiegel profitieren.*

Solar – Studie, AAN 2017; S43

1.5 Niedrige neonatale Vitamin-D-Spiegel erhöhten das MS-Risiko

In dieser dänischen Studie wurde untersucht, inwieweit ein Vitamin-D-Mangel während der Schwangerschaft mit dem Risiko, eine Multiple Sklerose zu entwickeln, assoziiert ist. Dazu wurden in einer korrigierten Fallkontrollstudie getrocknete Blutproben von 521 MS-Patienten aus der dänischen Neugeborenen-Screening-Biobank identifiziert. Für jeden MS-Patienten wurden ein bis zwei Kontrollen des gleichen Alters, des gleichen Geburtsdatums ebenfalls aus der Biobank ausgewählt (N = 972). Der Vitamin-D-Gehalt der getrockneten Blutproben wurde mittels Flüssigchromatographie in Verbindung mit Massenspektroskopie gemessen. Der mögliche Zusammenhang zwischen dem Mangel an Vitamin D und dem Risiko für MS wurde durch konditionale logistische Regressionsmodelle analysiert. Im Ergebnis zeigte sich, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel bei Neugeborenen signifikant mit einem erhöhten Risiko für Multiple Sklerose assoziiert war. Im Detail zeigte sich, dass das Risiko unter den Individuen am höchsten war, die einen Spiegel von weniger als 20,7 nmol/l aufwiesen und am niedrigsten im höchsten Spiegelbereich von über 48,9 nmol/l. Damit lag die Odd-Ratio der Gruppen mit dem höchsten und dem niedrigsten Risiko bei 0,53 oder in anderen Worten: Das Risiko, eine MS zu entwickeln, war für Neugeborene im untersten Bereich des Vitamin-D-Spiegels doppelt so hoch wie für Neugeborene mit dem höchsten Vitamin-D-Spiegel. Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Schluss, dass niedrige Konzentrationen von Vitamin D bei Neugeborenen signifikant mit einem erhöhten Risiko für Multiple Sklerose assoziiert sind und dass die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel unter schwangeren Frauen ein wichtiges allgemeines Gesundheitsproblem darstellen könnte.

Fazit: *Die Studie ist ein weiterer Beweis dafür, wie fortschrittlich skandinavische Länder mit biologischem Material und den dazugehörigen Daten ihrer Bevölkerung umgehen. Während in Deutschland Studien dieser Art aufgrund von Datenschutzproblemen kaum möglich sind, haben Skandinavien bereits vor 30 Jahren angefangen, Biobanken von*

Neugeborenen anzulegen, die sie Jahrzehnte später mit deren Erkrankungen abgleichen können. Das alles wird mit einer absoluten Selbstverständlichkeit vom Gesundheitssystem mitfinanziert. Die Früchte dieser weitsichtigen Gesundheitspolitik können die skandinavischen Kollegen jetzt an allen Ecken und Enden ernten. Hier gelingt erstmals der Nachweis, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel offensichtlich bereits in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose führen. Die Implikation daraus ist so simpel und einfach wie nur möglich: Sofern die Gabe von Vitamin D nicht zu irgendwelchen anderen biologischen Nachteilen führt, sollte darauf geachtet werden, dass Schwangere einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel haben. Spannend in diesem Zusammenhang wäre selbstverständlich zu wissen, ob auch andere Autoimmunerkrankungen mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft assoziiert sind. Hier wäre insbesondere an andere T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen zu denken. Umgekehrt ist es kaum vorstellbar, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel ausschließlich zu einem erhöhten Risiko für Multiple Sklerose führen. Die Studie ist nicht nur sehr gelungen und bietet einen pragmatischen Ansatz zur Reduktion des MS-Lebensrisikos durch eine Gabe von Vitamin D, sie illustriert auch, wie pragmatisch Ätiologie und Genese von wichtigen Erkrankungen, die beträchtliche Ressourcen des Gesundheitssystems in Anspruch nehmen, sinnvoll erforscht werden.

Nielsen NM, et al. Neurology. 2017; 88: 44

1.6 NATALIZUMAB: Aktuelle Konzepte zu Risikostratifizierung und Monitoring

Unverändert gilt der Risikostratifizierungs-Algorithmus, der in den letzten Jahren erarbeitet und inzwischen verfeinert wurde. Danach ist die Therapie mit Natalizumab solange unbedenklich wie der Patient keine Antikörper gegen das JC-Virus aufweist (Risiko < 1:10.000). Sind JCV-Antikörper nachweisbar, steigt das Risiko einer PML-Erkrankung dann mit der Dauer der Behandlung und auch mit einer immunsuppressiven Vorbehandlung. In den letzten 2 Jahren ist nun der sog. Index (quasi der Titer) eingeführt

worden und wird inzwischen auch in die Risikostratifizierung miteinbezogen. Anhand von ca. 8.000 Patienten konnten die Index-Werte bestimmten Risiken zugeordnet werden. Dabei gilt ein Index unter 0,9 als eher unbedenklich und über 1,5 als risikoreich. Im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer sind inzwischen auch Risiken berechnet worden. Die aktuelle Risikoeinschätzung nach Behandlungsdauer und jeweiligem Index zeigt Abbildung 5.

		Anti-JCV-Antikörperstatus				
		Negativer Antikörper-Status		Positiver Antikörper-Status		
		PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				
		Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva				Patienten mit Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
		Ohne anti-JCV-Antikörper-Index	Anti-JCV-Antikörper-Index ≤ 0,9	Anti-JCV-Antikörper-Index > 0,9 ≤ 1,5	Anti-JCV-Antikörper-Index > 1,5	
Natalizumab-Exposition	0,1/1.000					
	1 – 12 Monate	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
	13 – 24 Monate	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
	25 – 36 Monate	2	0,2	0,8	3	4
	37 – 48 Monate	4	0,4	2	7	8
49 – 60 Monate	5	0,5	2	8	8	
61 – 72 Monate	6	0,6	3	10	6	

Abb. 1: PML-Risikoberechnung pro 1.000 Patienten unter Berücksichtigung von Behandlungsdauer und JCV-Index.

Quellen: Mitteilungen BiogenIdec, FDA, EMEA, www.fachinfo.de, www.tysabri.de

Eine irisch-englische Expertengruppe erarbeitete nun einen diagnostischen Algorithmus, der den JC-Virus-Antikörperstatus und den Index berücksichtigt und klare Empfehlungen zum Monitoring von Patienten vorgibt. Bei neuen Patienten werden zunächst die Bestimmungen des Antikörpers und Indexes empfohlen. Das nächste Monitoring ist dann erst nach 12 Monaten notwendig. Bei bekannten Patienten oder bei neuen Patienten nach 12 Monaten wird die Intensität des weiteren Monitorings vom Antikörper-Status und dem Index abhängig gemacht. Ist der Patient AK-negativ, beträgt das PML-Risiko weniger als 1:10.000 und ein weiterer Test der JCV-AK wird nochmals nach 6 Monaten wiederholt und die MRTs alle 12 Monate. Ist

der Patient jedoch AK-positiv, richtet sich das weitere Vorgehen nach dem Index. Ist der Index kleiner als 1,5, wird alle 6 Monate ein MRT wiederholt. Das Risiko beträgt rechnerisch jetzt ca. 1:885. Ist der Index $> 1,5$, werden die MRT-Kontrollen alle 3 bis 4 Monate durchgeführt. Das Risiko beträgt ab dem 25. Monat ca. 1:113.

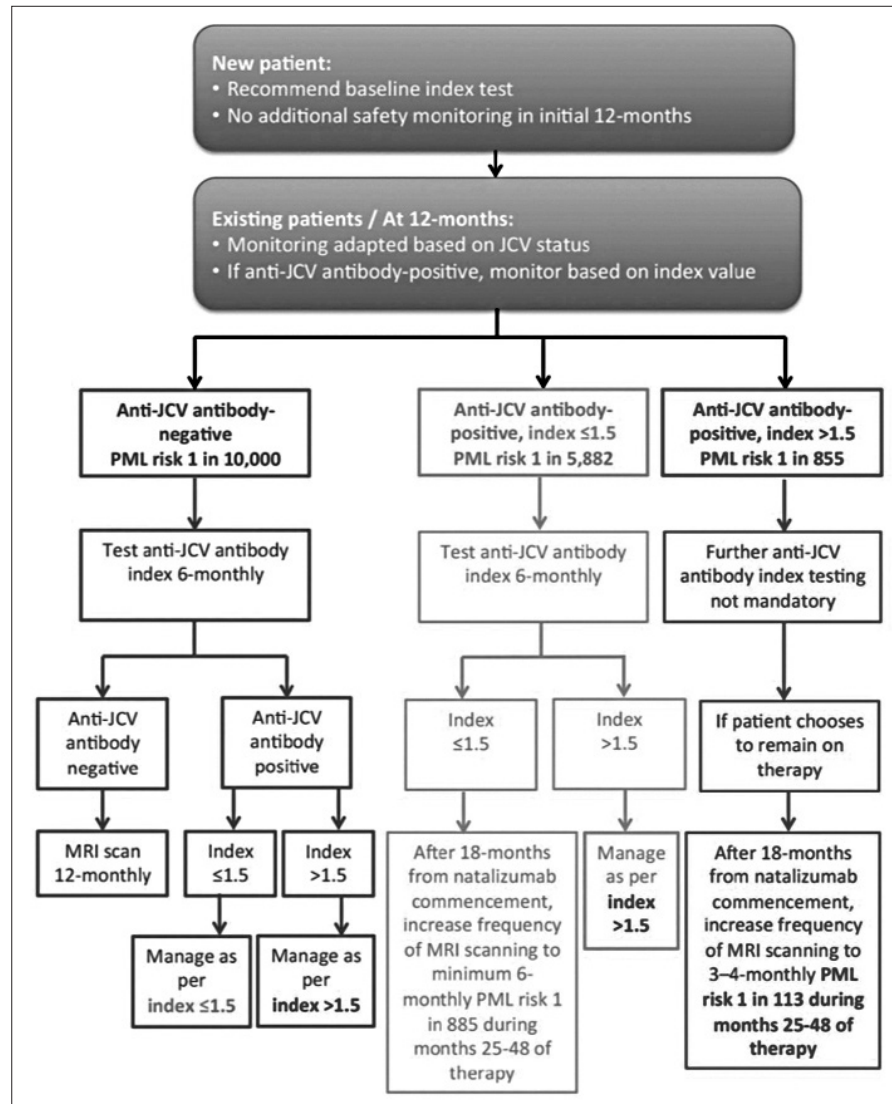


Abb. 2: Diagnostische Stratifizierung nach Behandlungsdauer, AK-Status und Index

Fazit: Dieser vorgestellte Algorithmus ist gut nachvollziehbar und gibt eine klare Handlungsanweisung. Das Haar in der Suppe ist schlicht, dass der Algorithmus nun eigentlich erst prospektiv überprüft bzw. validiert werden müsste. Leider wissen wir auch heute (noch) nicht genau, ob dieser Algorithmus tatsächlich PML-Fälle verhindern würde bzw. den klinischen Verlauf im Falle des Falles bessern würde.

McGuigan C, et al. JNNP 2016; 87:117-125

1.7 CD62L: Die lange Geschichte des L-Selectins

2013 stellte die Münsteraner Arbeitsgruppe L-Selectin als ein zelluläres Adhäsionsmolekül, das auf Lymphozyten exprimiert wird, als hilfreichen Biomarker vor, um das Risiko einer PML-Entwicklung besser abschätzen zu können. Die Arbeitsgruppe konnte damals zeigen, dass die Reduktion der L-Selectin-Expression mit einer reduzierten immunologischen Kontrolle spezifischer zellständiger Erreger assoziiert ist. In der initialen Studie waren knapp 300 MS-Patienten aus zehn europäischen und amerikanischen Kohorten untersucht worden. Die L-Selectin-Expression dieser Patienten wurde damals mit der von 16 Patienten verglichen, die unter Natalizumab eine PML entwickelten hatten. Dabei war der Prozentsatz von L-Selectin-exprimierten CD4-T-Lymphozyten bei Patienten, die Natalizumab bereits über einen längeren Zeitraum erhalten hatten, signifikant geringer als bei Patienten, die kein Natalizumab erhalten hatten. Eine ungewöhnlich niedrige Expression (9-fach niedriger) war hochsignifikant korreliert mit der Entwicklung einer PML. Die Arbeitsgruppe folgerte damals daraus, dass die Bestimmung der L-Selectin-Expression auf Lymphozyten von Natalizumab behandelten Patienten ein wichtiges Element der Risikostratifizierung für die mögliche Entwicklung einer PML sein könnte.

Auf dem Academy Meeting 2015 (AAN 2015) stellte eine amerikanische Arbeitsgruppe Daten vor, die diese Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen konnten. In der amerikanischen Studie wurden die Proben von Patienten aus drei klinischen Studien (STRATA, Stratify-2 und Genetics)

untersucht. Neun Patienten hatten eine PML entwickelt und von diesen Patienten waren ebenfalls Proben verfügbar. Die in dieser Studie anhand von mehreren hundert Patienten gemessenen CD62-L-Werte waren sehr variabel, ohne dass ein Schwellenwert berechnet werden konnte, der ein höheres PML-Risiko angedeutet hätte. Zusammenfassend kam diese amerikanische Arbeitsgruppe zur Schlussfolgerung, dass die Bestimmung von L-Selectin kein zuverlässiger Marker für die Quantifizierung eines PML-Risikos unter Natalizumab-Therapie sein würde.

Methodisch wurde diese amerikanische Arbeit mehrfach kritisiert, da insbesondere die Probenqualität nicht ausreichend gewesen sein sollte. Hauptkritikpunkt war insbesondere die lange Lagerung der Proben von bis zu vier Jahren sowie die anschließende Verschickung. Darüber hinaus stützte sich die „Positivkontrolle“ auf lediglich neun PML-Fälle. Statistisch wurde die Studie auch kritisiert, da die Autorenguppen Patientenproben statt Patienten selber verglichen hätten. Da von einigen Patienten mehrere Proben vorgelegen hätten, von anderen jedoch nur eine einzige, hätte dies die Gesamtauswertung verzerrt. Es handelte sich darüber hinaus um eine retrospektive und nicht prospektive Studie.

Etwa zeitgleich legte eine italienische Arbeitsgruppe Daten von nicht behandelten gesunden Probanden, nicht behandelten MS-Patienten, mit Natalizumab behandelten MS-Patienten, mit Interferon, Glatirameracetat, Fingolimod behandelten sowie Rituximab-behandelten Patienten vor. All diese Patienten wurden longitudinal für ca. zwei Jahre regelmäßig im Hinblick auf ihre CD62-L-Expression untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Natalizumab-behandelten Patienten zu einem deutlich geringeren Prozentsatz noch CD62-L exprimierten als Patienten, die mit anderen Substanzen behandelt worden waren. Ebenso exprimierten einer von drei Patienten mit einer Natalizumab assoziierter PML einen deutlich geringeren Anteil an CD4-Lymphozyten, die noch CD62-L exprimierten. Zusammenfassend kam diese Arbeitsgruppe ebenfalls zu dem Ergebnis, dass L-Selectin ein sinnvoll ergänzender Marker für die Risikostratifizierung von PML bei Natalizumab behandelten Patienten sein könnte.

Im Dezember 2016 erschienen nun zwei Artikel (Pignolet et al. Neurology 2016;87,2491; Hodel et al. Neurology 2016; 86: 1516), die die Wertigkeit von L-Selectin als potentiellen Risikomarker bestätigten. In einer französischen Arbeit wurde eine Kohorte von 1.220 MS-Patienten sowie 358 Natalizumab-behandelten Patienten untersucht. Von den 1.220 Patienten waren 14 an einer PML erkrankt. Von 11 dieser Patienten lagen Serumproben vor, die bereits zwei Jahre vor der Erkrankung im Rahmen einer Studie abgenommen worden waren. Damit ließen sich die Expressionswerte von CD62-L bei nicht erkrankten Patienten und PML-Patienten longitudinal über zwei Jahre vergleichen. Tatsächlich war der Anteil der Lymphozyten, die noch CD62-L exprimierten in der Gruppe der Patienten, die eine PML entwickelten hatten, signifikant niedriger als in der nicht erkrankten Vergleichspopulation.

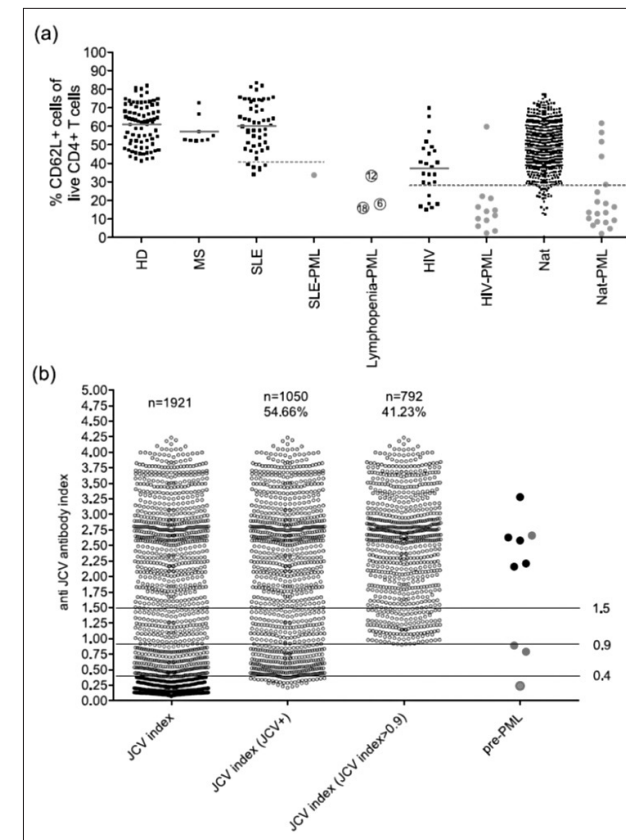


Abb. 3: Vergleich der Expression CD62L auf CD4+-Zellen bei u. a. Kontrollen, MS-Patienten, HIV-Patienten, HIV-PML, Natalizumab-behandelten Patienten und Patienten mit Natalizumab-assoziiierter PML (a) sowie JCV-Index bei insgesamt ca. 3.700 Patienten unterteilt nach Index <0.9 und >0.9 sowie Serum von PML-Patienten unter Natalizumab VOR ihrer Diagnose.

Dabei waren die Ausgangswerte beider Gruppen vergleichbar. Interessanterweise zeigte sich zu den verschiedenen Zeitpunkten der PML-Gruppe (Baseline, ein Jahr Behandlung bzw. zwei Jahre Behandlung) eine sukzessive Reduktion der CD62-L-Expression über die Zeit mit niedrigsten Werten nach zwei Jahren, wobei die Expression bei den nicht betroffenen Patienten in der Kohorte identisch blieb. Als bester CD62-L-Cut-off-Wert zeigte sich eine Expression von 10 %, die die beste Balance zwischen Sensitivität und Spezifität besaß. Als wichtiges methodisches Detail wiesen diese Autoren darauf hin, dass für die Genauigkeit der CD62-L-Expressionsmessung eine schnelle Verarbeitung der Proben unbedingt notwendig ist. Dabei beobachteten die Autoren, dass die Verarbeitung der Proben nach mehr als 18 Stunden mit einer deutlichen Reduktion des Expressionsnachweises verbunden war. Zusammenfassend kamen die Autoren zum Schluss, dass die Expressionsmessung von CD62-L – bei standardisierter Verwendung – ein guter Risikomarker für die Entwicklung einer PML ist.

Fazit: Die Wertigkeit von L-Selectin als zusätzlicher potentieller Risikomarker bei der Entwicklung einer PML unter Natalizumab-Therapie erschien zunächst eindeutig und ist von vielen Kliniken auch zunächst dankbar aufgenommen worden. Im Alltag blieb jedoch das Problem der zum Teil recht unterschiedlichen Expressionswerte vom gleichen Patienten innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen. Die Nutzung von L-Selectin als Marker wurde dann durch die Arbeiten einer amerikanischen Arbeitsgruppe wieder in Frage gestellt, die die Daten der Münsteraner Arbeitsgruppe im Detail nicht reproduzieren konnte. Möglicherweise haben die negativen amerikanischen Daten eine relativ einfache methodische Ursache. Die Expression von Adhäsionsmolekülen scheint stark abhängig von der Zeitspanne, die von der Abnahme des Blutes bis zur Verarbeitung der Proben besteht. Mit anderen Worten: Je länger die Proben aufbewahrt werden, desto niedriger die CD62-L-Expressionswerte. Eine weitere Studie aus Frankreich und Deutschland anhand von 1.220 Patienten und 14 PML-Fällen zeigt wiederum relativ eindeutige Daten, wonach die CD62-L-Expressionen mit der Dauer der Behandlung bei schweren PML-Fällen deutlich abfällt. In dieser Studie erscheint CD62-L als guter

und brauchbarer Marker zur Risikoabschätzung einer PML-Entwicklung unter Natalizumab. Zweifellos wäre ein zusätzlicher Marker extrem hilfreich, um Risikopatienten früh zu erkennen und entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Sinnvoll wäre dann tatsächlich eine regelmäßige Testung von allen Natalizumab behandelten Patienten, die JCV-Antikörper positiv sind. Über den Preis wird man dann allerdings noch reden müssen.

Lieberman LA, et al. Neurology 2016; 86:375-381; Spandaro M, et al.. J Neuroinflammation. 2015;12:146;

1.8 PML-Risikostratifikation unter Verwendung des Anti-JCV-Antikörperindex sowie der L-Selectin-Expression

In dieser Studie versuchten die Autoren eine integrierte Risikostratifizierung des PML-Risikos von Natalizumab-behandelten MS-Patienten, indem der JCV-Antikörperindex mit den Ergebnissen einer L-Selectin-Expressionsmessung kombiniert wurde. Die Autoren nutzten dazu eine multizentrische internationale Kohorte von Natalizumab-behandelten MS-Patienten, die hinsichtlich ihres JCV-Antikörperindex untersucht worden waren und ebenfalls auch ihr CD62-L-Expressionsmuster. Dabei wurde bei 1.921 Patienten der Anti-JCV-Antikörperindex bestimmt, bei 1.410 Patienten und 17 Prä-PML-Patienten der CD62-L-Status. Im Ergebnis korrelierte tatsächlich ein hoher JCV-Antikörperindex mit niedrigen CD62-L-Werten. Damit wurde prinzipiell die Möglichkeit geschaffen, beide Marker in einem Risikostratifizierungsalgorithmus zu kombinieren (s. Abbildung).

Danach wären JCV-Antikörper negative Patienten zunächst unbedenklich und würden weiter behandelt werden. Bei JCV-positiven Patienten, die wiederum vorher mit einem Immunsuppressivum behandelt worden waren, könnte direkt die CD62-Expression gemessen werden. Ist diese niedrig, würde der Patient als Hochrisiko-PML-Patient eingestuft werden. Bei nicht bestehender Vorbehandlung mit einem Immunsup-

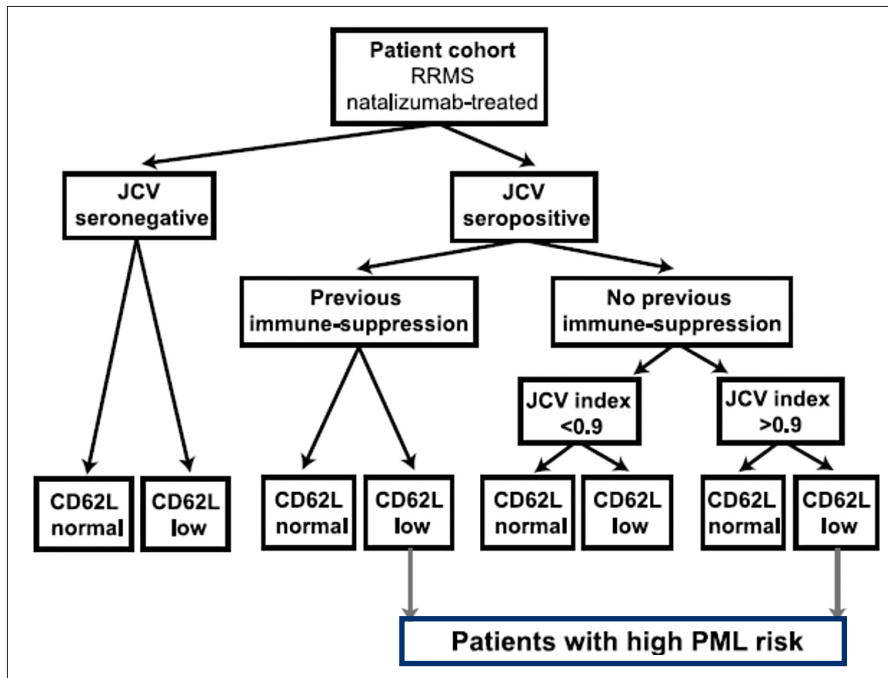


Abb. 4: Risikostratifizierung unter Verwendung des JCV-Indexes in Kombination mit CD62L-Expression

pressivum würden die Patienten weiter im Hinblick auf den JCV-Antikörperindex eingeteilt werden, dabei mit Indizes kleiner 0,9 und Indizes größer als 0,9. Bei Patienten mit einem JCV-Index kleiner als 0,9 bleibt die CD62-L-Expressionsanalyse zunächst ohne Konsequenz, Patienten mit niedriger CD62-L-Expression würden aber engmaschiger überwacht werden. Patienten mit einem hohen JCV-Index über 0,9 und einer niedrigen CD62-L-Expression wiederum würden als Hochrisiko-Patienten eingestuft, mit der Maßgabe, die Therapien in irgendeiner Form zu modifizieren.

Fazit: Die Kombination beider Marker könnte in der Tat Vorteile im Alltag haben. Dies würde selbstverständlich voraussetzen, dass die CD62-L-Analytik einfach und schnell verfügbar wäre. Insbesondere aber bei Patienten

mit einem hohen JCV-Antikörperindex könnte CD62-L sehr hilfreich sein. Denn sofern der Index hoch ist und derzeit eine Weiterbehandlung mit Natalizumab nicht empfohlen wird, könnte diese dann eben doch verlängert werden, sofern die CD62-L-Expression hoch bleibt. Erst wenn diese tatsächlich deutlich erniedrigt ist, bestünde hier unwiderruflich die Indikation, die Therapie anzupassen bzw. komplett zu wechseln. Die CD62-L-Expressionsanalyse könnte damit doch noch hilfreich im klinischen Alltag werden.

Schwab N, et al.. Mult Sclerosis Journal 2016; 22: 1048-1060; Pignolet B, et al. Neurology 2016; 87: 2491

1.9 Bessere Sicherung der PML im MRT durch punktförmiges Läsionsmuster

Bei der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) handelt es sich um eine opportunistische Erkrankung, die durch Aktivierung des JC-Virus hervorgerufen wird. Die Diagnose bleibt schwierig und ist oft nur durch die Würdigung von Klinik, Kernspintomographie sowie Nachweis der Virus-DNA im Liquor sicher zu führen. Die Verbesserung und Validierung von kernspintomographischen Mustern und Merkmalen ist daher wichtig und würde die Diagnose erleichtern, verbessern und möglicherweise zu früheren Zeitpunkten ermöglichen. In dieser Studie sind 20 PML-Patienten, von denen 14 unter einer Natalizumab-assoziierten PML litten, im Hinblick auf das Vorliegen von punktförmigen Läsionsmustern untersucht worden. Dabei wurden die Anzahl und das Muster dieser Läsionen in unterschiedlichen Krankheitsstadien erfasst und verglichen. Als Kontrollgruppe wurden die Datensätze mit 80 nicht an PML erkrankten Patienten, die an einem klinisch isolierten Syndrom erkrankt waren bzw. unter einer MS litten, verglichen. Um die Läsionsmuster besser erkennen zu können und eine möglichst hohe Auflösung zu gewährleisten, sind alle Untersuchungen in einem Drei-Tesla-Gerät durchgeführt worden.

Im Ergebnis sind punktförmige Läsionsmuster bei 18 der 20 untersuchten PML-Patienten eindeutig identifiziert worden. Interessanterweise wiesen dabei alle Natalizumab assoziierten PML-Fälle diese punktförmigen Läsio-

onstmuster auf. In der Kontrollgruppe von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und Multipler Sklerose konnten diese Läsionsmuster hingegen nicht beobachtet werden. Für die präsymptomatische Phase der Natalizumab-assoziierten PML-Fälle konnten damit bei Nachweis eines punktförmigen Läsionsmusters eine diagnostische Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 100 % errechnet werden. Erwartungsgemäß war die Zahl der punktförmigen Läsionen im fortgeschrittenen Stadium höher als in der präsymptomatischen Phase und am höchsten während der IRIS. Diese Läsionsmuster wurden auch bei drei PML-Patienten dokumentiert, bei denen die Virus-DNA PCR aus dem Liquor negativ geblieben war. Für die Autoren sind punktförmige Läsionsmuster damit ein hochspezifisches Charakteristikum der PML-Erkrankung und können damit auch in der präsymptomatischen Phase zur Diagnosesicherung genutzt werden. Bei negativer Liquor-PCR kann ein punktförmiges Läsionsmuster ferner das Vorliegen einer PML weiter erhärten.

Fazit: *Diese Untersuchung ist ausgesprochen hilfreich und verbessert die diagnostische Sicherheit der frühen PML in der Bildgebung. Insbesondere Patienten mit jahrelanger Natalizumab-Behandlung, die bereits einen hohen Antikörper-Titer gegen das JC-Virus aufweisen und regelmäßige Kernspintomographien über sich ergehen lassen müssen, können hier etwas mehr diagnostische Sicherheit erhalten. Der besondere Wert der punktförmigen Läsionsmuster scheint jedoch ihre hohe Spezifität zu sein. Nicht selten kann der eindeutige Nachweis einer PML nicht geführt werden, insbesondere wenn der Liquorbefund unergiebig bleibt. In diesen Fällen ist das Erkennen des beschriebenen Läsionsmusters extrem hilfreich zur Diagnosesicherung. Die Arbeit sollte – da in einem rein neurologischen Journal erschienen – möglichst schnell an alle Kollegen in der Neuroradiologie und Radiologie, die MS-Patienten untersuchen, weitergeleitet werden.*

Hodel J et al.. Neurology 2016; 86: 1516

1.10 Rituximab oder Fingolimod nach Natalizumab?

Zahlreiche Patienten sind unter der Therapie mit Natalizumab stabil und bedürfen eigentlich keiner Umstellung. Mit der Dauer der Behandlung steigt jedoch bei JC-Virus-Antikörper positiven Patienten, insbesondere mit hohen Index-Werten, das PML-Risiko, so dass eine Therapie-Umstellung in Erwägung gezogen und mit dem Patienten diskutiert werden muss. Einheitliche Empfehlung oder Kriterien für die Auswahl der Folgepräparate gibt es nicht, lediglich für die Dauer der therapiefreien Zeit bis zur Initiierung der jeweils neuen Substanz. Kleinere Studien haben bisher zeigen können, dass Fingolimod bei einem Wechsel von Natalizumab offensichtlich wirksamer ist als Interferon- oder Glatirameracetat-Präparate. Rituximab hat in einer grossen Phase-II-Studie und mehreren Fallberichten eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung der schubförmigen MS zeigen können. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod mit Rituximab in der Behandlung von Patienten nach Umstellung von Natalizumab verglichen. Drei schwedische Zentren trugen prospektiv die Daten aller ihrer jemals mit Natalizumab behandelten Patienten zusammen. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen aufgrund eines positiven JCV-Antikörperstatus die Indikation zur Umstellung auf ein anderes Präparat bestand (Patienten, die eine Umstellung aus anderen Gründen wünschten, wurden nicht eingeschlossen). Ausgeschlossen wurden wiederum alle Patienten, die nicht mindestens 6 Monate mit Natalizumab behandelt worden waren oder bei denen die washout-Periode länger als 6 Monate dauerte. Eine Randomisierung in eine der Gruppen erfolgte jedoch nicht. Die Patienten wurden ca. alle 3 Monate kernspintomographisch und klinisch untersucht und für mindestens 18 Monate nachbeobachtet. Unterschiede zwischen den MRT-Untersuchungen (Baseline nach Absetzen von Natalizumab, aber vor Gabe der neuen Substanz und den Verlaufskontrollen) wurden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells untersucht, für klinische Unterschiede und Nebenwirkungen wurden Kaplan-Meyer-Kurven erstellt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 256 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wobei 142 mit Fingolimod und 114 mit Rituximab behandelt wurden. Innerhalb der 18 Monate nach Absetzen des Natalizumabs erlitten 1,7 % der Patienten unter Rituximab und 17,6 % unter Fingolimod klinische Schübe. Gadolinium-aufnehmende Herde zeigten 1,4 % der Patienten unter Rituximab und 24,2 % der Fingolimod-Patienten. Die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant, auch nach einer Adjustierung von Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung. Insgesamt brachen 42 Patienten während des Untersuchungszeitraums die Behandlung ab, davon 2 in der Rituximab-Gruppe und 40 in der Fingolimod-Gruppe. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In der Rituximab-Gruppe traten bei 26 % Infusions-assoziierte Nebenwirkungen (Nebenwirkungsgrad 1) auf, verglichen mit 7 % Erstgabe-Nebenwirkungen unter Fingolimod (ebenfalls Nebenwirkungsgrad 1). Beide Substanzen wurden insgesamt vergleichbar gut vertragen. Zusammenfassend kann Rituximab offensichtlich auch als Substanz zur Behandlung von Patienten nach Absetzen von Natalizumab genutzt werden und war in dieser Studie signifikant wirksamer als Fingolimod mit einer deutlich niedrigeren Abbrecher-Quote. Beide Substanzen wurden gut vertragen und waren sicher.

Fazit: *Das schwedische Gesundheitssystem ist im Umgang mit Off-Label-Therapien grundsätzlich pragmatischer als das deutsche. Hochwirksame Substanzen, die auch noch günstiger sind als weniger wirksame, aber teurere Präparate, werden wohlwollend und unbürokratisch geduldet. Daher ist es kein Zufall, dass die Studie aus dem vergleichsweise kleinen Schweden und nicht aus Deutschland kommt. Klinisch wie pathophysiologisch sind die Daten sehr interessant und passen gut in die bisherige Datenlage zu allen B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörpern (mAK), auch wenn es sich hier um keine randomisierte, doppel-blinde Studie handelt.*

Insbesondere bei Patienten, die aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität zunächst auf Natalizumab eingestellt worden sind und hierunter jahrelang stabil waren, ist die Auswahl von Substanzen nach Absetzen des

Natalizumabs nicht einfach. Zum einen sind nicht alle Substanzen wirksam genug, zum anderen sind die Langzeiteffekte der verschiedenen Substanzen noch nicht vollständig bekannt, auch wenn bisher keine Sicherheitssignale erkennbar sind. Rituximab ist zweifellos in der Behandlung der MS effektiv und zeigte in der HERMES-Studie eine hohe Wirksamkeit. In dieser Studie ist es überraschend klar wirksamer als Fingolimod und zwar klinisch wie hinsichtlich aller MRT-Parameter. Auch die Compliance war hinsichtlich der Abbrecher-Quote unter Rituximab deutlich besser. Also eine Alternative für initial hochaktive Patienten nach Absetzen von Natalizumab? Sehr wahrscheinlich ja, man würde nur gerne mehr Sicherheits- und Langzeitdaten bei mit Natalizumab vorbehandelten Patienten sehen. Bisher gab es zwar vereinzelte PML-Fälle unter Rituximab bei mit Chemotherapeutika vorbehandelten Patienten mit Lupus und rheumatoider Arthritis, aber nicht bei MS-Patienten. B-Zell-depletierende mAK sind also zweifellos im Vormarsch, so oder so, günstig als off-Label oder bald weniger günstig dafür on-Label, aber in jedem Fall als Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten.

Alping P, et al. Ann Neurol 2016; 76: 950

1.11 Vergleichstudie: Natalizumab versus Fingolimod versus Dimethylfumerat

Direkte Vergleichsstudien zwischen den monoklonalen Antikörpern und den oralen Präparaten, die für die Behandlung der MS eingesetzt werden, bestehen bekanntlich nicht. Auch zwischen den oralen Präparaten gibt es bisher keine prospektiven randomisierten, doppelblinden Studien. Dennoch gibt es Auswertungen offener, prospektiv erhobener Daten von Patienten, die mit verschiedenen Substanzen behandelt worden sind. Eine solche Studie, in der Natalizumab, Fingolimod und Dimethylfumerat miteinander verglichen wurden, wurde auf dem AAN in Boston vorgestellt.

Ergebnis: Natalizumab war wirksamer als beide oralen Präparate. Zwischen beiden oralen Präparaten wiederum gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit. Allerdings hatten in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren deutlich mehr Patienten die Therapie mit DMF wieder abgebrochen als unter Natalizumab oder Fingolimod.

Fazit: *Keine harten Daten, aber man möchte sagen: besser als gar nichts zu diesem Thema. Die Daten überraschen nicht, sondern entsprechen den Erfahrungen und Beobachtungen im klinischen Alltag. Zweifellos ist Natalizumab eine hoch wirksame Substanz – klinische Aktivität in Form von Schüben ist eine Seltenheit. Dass die Wirksamkeit besser ist als bei den beiden mituntersuchten oralen Substanzen, ist nicht verwunderlich. Auch dass es zwischen den Substanzen keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit geben soll, entspricht der Datenlagen aus den Zulassungsstudien und den klinischen Erfahrungen. Insofern nichts wirklich Neues, aber es ist beruhigend, dass der klinische Eindruck bestätigt wird.*

AAN 2017:

1.12 Behinderungsverbesserungen unter Alemtuzumab

Die klassischen klinischen Studien-Endpunkte bei MS-Studien sind die Reduktion der jährlichen Schubrate sowie die Reduktion der Erkrankungsprogression. Zunehmend wird auch NEDA als sekundärer (bisher kaum als primärer) Endpunkt genutzt. Ein wichtiger Endpunkt könnte in zukünftigen Studien aber auch der Prozentsatz der Patienten sein, der sich unter einer Therapie verbessert. In dieser Post-hoc-Auswertung wurde der Datensatz der CARE-MS-II-Studie erneut im Hinblick auf klinische Verbesserungen ausgewertet. Dabei wurden Verbesserungen als Reduktion des EDSS um 1 Punkt für 3 oder 6 Monate im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit einem EDSS von ≥ 2.0 bei Baseline definiert. Neben den Verbesserungen anhand des EDSS wurden auch Verbesserungen beim

MSFC und SLCLA berechnet. Als weiterer Parameter wurde ein integrierter Behinderungs-Score mit einer ‚Fläche unter der Kurve‘ (area under the curve, AUC) berechnet, die verschiedene Outcome-Parameter verband. Im Ergebnis zeigte sich, dass sich innerhalb von 2 Jahren unter Alemtuzumab knapp 29 % der behandelten Patienten nach den festgelegten Kriterien signifikant im Hinblick auf den Behinderungsgrad verbesserten, während dies nur für ca. 13 % der Rebif-Patienten der Fall war.

Fazit: *Die Daten sind nicht komplett überraschend und sind bereits in der Originalpublikation zu CARE-MS-II berichtet worden. Diese Analyse geht aber weiter in die Details und schaut auf verschiedene Testverfahren und die verschiedenen Funktionsbereiche. Dabei waren die prozentualen Verbesserungen in den verschiedenen Funktionsbereichen auch unterschiedlich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren für den Behinderungsgrad gemessen am EDSS hochgradig signifikant, für den 25ft-walk-Test des MSFC jedoch nicht. Dagegen war wiederum der 9HPT signifikant unterschiedlich, während Verbesserungen des Visus tendenziell vermehrt unter Alemtuzumab als unter Rebif zu beobachten waren, diese Unterschiede jedoch keine Signifikanz erreichten. Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden: mehr als doppelt(!!) so viele Patienten bessern sich unter einer Therapie mit Alemtuzumab als unter Rebif. Grob kann dies bei einem Drittel der Patienten erwartet werden. Interessant wäre natürlich, diese Daten nach längeren Zeiträumen zu erheben. Möglicherweise wären nach 3 oder 4 Jahren auch Parameter statistisch signifikant, die nach 2 Jahren die Signifikanzschwelle knapp verpasst haben.*

Willis M, et al.. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017; 4: e320. doi: 10.1212/NXI.0000000000000320.

1.13 Erhöhte Erkrankungsaktivität unter Alemtuzumab bei Vortherapie mit Fingolimod

Alemtuzumab hat in den Phase-III-Studien eine starke Reduktion der jährlichen Schubrate gezeigt, so dass Schubaktivität in der Alemtuzumab-Gruppe, insbesondere in den ersten 12 Monaten, also zwischen

dem ersten und zweiten Infusionszyklus, nur selten vorkam. Dennoch werden immer wieder Fälle von Schubaktivität unter Alemtuzumab-Therapie auch in den ersten Monaten nach Erstgabe berichtet. Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsaktivität und Vormedikation ist bisher nicht bekannt, aber auch nicht systematisch untersucht worden. Eine englische Arbeitsgruppe hat nun anhand von 174 mit Alemtuzumab behandelten MS-Patienten untersucht, ob sich eine erhöhte Erkrankungsaktivität unter Alemtuzumab-Therapie mit einer Fingolimod-Vortherapie assoziieren lässt. Unter den 174 Patienten waren 36 direkt von Fingolimod auf Alemtuzumab umgestellt worden. Von diesen 36 hatten immerhin 9 Patienten im ersten Jahr Zeichen der klinischen (n=8) oder kernspintomographischen (n=1) Erkrankungsaktivität gezeigt. Die Behandlungsdauer mit Fingolimod lag dabei zwischen 5 und 33 Monaten, die Fingolimod washout-Zeit zwischen 2,5 und 10 Wochen, im Mittel aber knapp unter 7 Wochen. Auch die Lymphozyten-Werte waren bei Umstellung unterschiedlich niedrig, so dass sich kein spezifisches Muster erkennen ließ. Die Autoren schlossen aus diesen Beobachtungen, dass der spezifische Wirkmechanismus des Fingolimods möglicherweise eine Erkrankungsaktivität auch in den ersten Monaten nach der ersten Alemtuzumab-Gabe bedingen könnte. Insbesondere die Tatsache, dass durch den spezifischen Wirkmechanismus aktivierte T-Lymphozyten zwar nicht in die Zirkulation kommen, aber eben doch im lymphatischen Gewebe festgehalten werden, könnte nach Absetzen der Substanz dazu führen, dass weiterhin konstant über einen Zeitraum von mehreren Monaten vermehrt aktivierte Lymphozyten in die Zirkulation gelangen, wenn die Wirkung des Alemtuzumab möglicherweise schon wieder nachlässt.

Fazit: Die hier präsentierten Daten beruhen nur auf Beobachtungen, aber es sind vielleicht doch sehr wichtige Beobachtungen. Die Arbeitshypothese der englischen Arbeitsgruppe ist gut nachvollziehbar. Wenn Fingolimod abgesetzt wird, dann gelangen wieder vermehrt aktivierte Lymphozyten in die Zirkulation. Nach unseren heutigen Vorstellungen wirkt Alemtuzumab insbesondere in der Zirkulation, aber nicht in den Organen, d. h. aktivierte Lymphozyten würden quasi 'unbehelligt' im lymphatischen Gewebe verbleiben können. Lässt aber die depletierende

Aktivität des Alemtuzumabs nach einigen Monaten nach, können dann noch freigesetzte T-Lymphozyten wieder verstärkt zu inflammatorischer Aktivität führen. Dies betrifft möglicherweise nur Fingolimod, weil bei fast allen anderen Medikamenten die Zahl der aktivierten Lymphozyten bereits reduziert ist (insbesondere DMF, Teriflunomid, Interferone, GLA, AZA). Selbst Natalizumab ist wahrscheinlich weniger betroffen, weil hier die aktivierten Zellen zwar auch zirkulieren, aber nicht schrittweise aus lymphatischem Gewebe freigesetzt werden. Alemtuzumab findet also, anders als bei Fingolimod, unter Natalizumab alle Zielzellen vor. Eine spannende Hypothese, die gut stimmen könnte. Andere Gruppen mit hohen Zahlen von Alemtuzumab-Patienten sollten die These rasch überprüfen.

Giovannoni G, et al. Neurology 2016; 87: 1985-1992

2. Schlaganfall

Volker Limmroth

- 2.1 Schlaganfall im Überblick „Was ist neu 2017?“
- 2.2 Sollten leichtgradige Schlaganfälle lysiert werden?
- 2.3 Thrombolyse und Alter: „Nur der Himmel kennt die Grenze“
- 2.4 Meta-Analyse der endovaskulären Thrombektomie-Studien: Evaluation der Daten von fünf randomisierten Studien
- 2.5 Bridging-Therapie mit Thrombolyse vor Thrombektomie oder Thrombektomie allein?
- 2.6 Blutdrucksenkung bei Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung (ATACH-2, INTERACT-2)
- 2.7 Thrombektomie mit oder ohne Narkose/Sedierung?
- 2.8 Die richtige Blutdruckeinstellung in der Sekundärprävention
- 2.9 Statine und intravaskuläre Plaquestruktur
- 2.10 Erneute orale Antikoagulation nach intrakranieller Blutung?
- 2.11 Aktualisierung der Leitlinie zur Therapie der extra- und intrakraniellen Dissektionen
- 2.12 Radfahren zur Arbeit und Reduktion des kardiovaskulären Risikos

2.1 Schlaganfall im Überblick „Was ist neu 2017?“

Auch wenn es keine großen Sensationen gab wie die Vorstellung der fünf großen Thrombektomie-Studien 2014/2015, wurden wichtige Studiendaten vorgestellt, die für die tägliche Routine im Schlaganfallmanagement wichtig sind. So zeigen inzwischen Meta-Analysen der großen Thrombektomie-Studien (HERMES), dass fast alle Patienten-Subgruppen von einer Thrombektomie profitieren und die NNT (Number needed to treat) mit 2,6 erstaunlich niedrig ist. Die HERMES-Analyse zeigt auch, dass die Vorteile einer Thrombektomie sogar bis zu 7 Stunden und 18 Minuten nachweisbar bleiben. Damit scheint sich nicht nur die Indikationsbreite für die systemische Lyse stetig zu verbreitern, sondern auch die Indikation für die Thrombektomie. Zur Frage der Blutdruckkontrollen nach intrazerebraler Blutung zeigten zwei Studien (ATACH-2 und INTERACT-2) übereinstimmend keinen signifikanten Vorteil einer stärkeren Blutdrucksenkung. Eine weitere wichtige Erkenntnis ergibt sich aber auch zur Frage, ob und wann Patienten mit intrazerebraler Blutung nach oraler Antikoagulation wieder behandelt werden sollen: Die Antwort ist: Ja, unbedingt. Patienten, die aufgrund eines Vorhofflimmerns antikoaguliert waren, hierunter eine intrazerebrale Blutung entwickeln und nicht erneut antikoaguliert werden, haben eine signifikant kürzere Lebenserwartung als die, die eben antikoaguliert werden.

Insgesamt also keine Sensationen, aber viele Details für Klinik und Praxis zum besseren Management unserer Schlaganfallpatienten.

2.2 Sollten leichtgradige Schlaganfälle lysiert werden?

In den letzten Jahren hat sich die Indikation für die systemische Thrombolyse stetig erweitert. Insbesondere das Alter spielt bei der systemischen Lyse, anders als bei der initialen Zulassung vorgesehen, keine wesentliche Rolle mehr. Weniger gut untersucht und dokumentiert ist jedoch die Frage, ob auch Patienten mit leichtgradigen Schlaganfällen (NIHSS <5) ebenfalls von einer systemischen Lyse profitieren. In einer amerikanischen Registerstudie

hatten 1.682 Krankenhäuser teilgenommen und im Zeitraum von Mai 2010 bis Oktober 2012 Datensätze von insgesamt über 500.000 Schlaganfallpatienten eingegeben. Ca. 1 % dieser Patienten (N = 5.910) mit einem NIHSS <5 wurden in einem Lysezeitfenster von bis zu 4,5 Stunden mit rtPA behandelt. Thrombektomiert wurden dann noch 13,5 % dieser Subgruppe. Intrakranielle Blutungen traten bei 1,8 % auf, schwere systemische Blutungen bei 0,2 % der Kohorte. Andere schwere Komplikationen traten bei 1,8 % auf. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht zwischen Patienten, die im Zeitfenster von 0 bis 3 Stunden oder 3 bis 4,5 Stunden lysiert worden waren. Insgesamt war die Mortalität mit 1,3 % niedrig, dennoch konnten bei Entlassung über 30 % der Patienten noch nicht unabhängig gehen, 29 % der Patienten konnten nicht direkt nach Hause entlassen werden. Ein schlechterer Outcome war insbesondere assoziiert mit höherem Lebensalter, Diabetes mellitus sowie afroamerikanischer Ethnizität.

Fazit: Die Studie zeigt bei einer sehr niedrigen Komplikationsrate, die unterhalb der Komplikationsrate der gesamten lysierten Population liegt, dass sehr wohl auch Patienten mit einem niedrigen NIHSS bei Aufnahme von einer systemischen Lyse profitieren. Ein leichter Schlaganfall sollte daher nicht grundsätzlich von einer Lysetherapie ausgeschlossen werden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass niedrige NIHSS-Werte wiederum sehr unterschiedliche funktionelle Beeinträchtigungen darstellen können. So kann ein NIHSS von 2 durch eine Mundastschwäche und Hypästhesie im Arm zustande kommen, aber auch durch eine aphasische Störung, die den Patienten subjektiv wesentlich stärker beeinträchtigt.

2.3 Thrombolyse und Alter: „Nur der Himmel ist die Grenze“

In den letzten Jahren haben sich die Indikationskriterien für eine systemische Thrombolyse kontinuierlich erweitert. Mehrere Studien haben auch für Patienten jenseits des 80. Lebensjahres zeigen können, dass diese von einer Thrombolyse grundsätzlich profitieren. Nun legt eine amerikanische Arbeitsgruppe Daten für Patienten im Alter von über 90 Jahren vor.

Dabei wurde aus einem amerikanischen Schlaganfallregister das Datenmaterial von 2.585 Patienten über 90 Jahre ausgewertet, die eine systemische Lyse erhalten hatten. Verglichen wurden dazu drei jüngere Vergleichsgruppen im Alter von 18 bis 64, 65 bis 79 sowie 80 bis 89 Jahren. Im Ergebnis konnten 31,4 % der Patienten über 90 nach Hause oder in eine Akutrehabilitation entlassen werden, 13,4 % konnten komplett unabhängig nach Hause entlassen werden. Dem gegenüber erlitten 6,1 % eine symptomatische Blutung und 36,5 % wurden in ein Hospiz verlegt oder starben. Die symptomatische intrazerebrale Blutungsrate war etwas erhöht, entsprach jedoch der Rate in der Gruppe der 66- bis 89-jährigen.

Zusammenfassend wurden zwar insgesamt in der Altersgruppe über 90 Jahre weniger Patienten lysiert, die Rate der intrazerebralen Blutungen war jedoch im Vergleich zu der darunter liegenden Altersgruppe nicht signifikant erhöht, allerdings war die Mortalität insgesamt etwas höher.

Fazit: Die Studie zeigt nun, dass selbst Patienten über 90 Jahre von einer Thrombolyse profitieren. Festzuhalten bleibt jedoch, dass die Nebenwirkungsquoten mit dem Alter langsam ansteigen. Diese Beobachtung entspricht aber im Wesentlichen allen therapeutischen Strategien bei hochbetagten Menschen. Wichtigste Botschaft der Studie ist jedoch, dass ein Alter jenseits von 90 Jahren keine Kontraindikation zur Durchführung einer Lyse darstellen sollte.

2.4 Meta-Analyse der endovaskulären Thrombektomie-Studien: Evaluation der Daten von fünf randomisierten Studien

Im Jahr 2015 sind fünf randomisierte Studien veröffentlicht worden, die die Wirksamkeit der endovaskulären Thrombektomie gegenüber der medizinischen Standardbehandlung bei Patienten mit akuten ischämischen Ereignissen zeigen konnten. In dieser Meta-Analyse (HERMES) wurden die Daten der fünf Studien (McCLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT-

PRIME und EXTEND 1a) untersucht. In diesen Studien waren Patienten mit akuter zerebraler Ischämie infolge eines Verschlusses der proximalen zerebralen Arterien randomisiert in die Gruppe der endovaskulären Thrombektomien oder der Standardbehandlung zugewiesen worden. Primäres Outcome-Kriterium war die reduzierte Behinderung auf der modifizierten Ranking-Skala (mRS) zum Zeitpunkt von 90 Tagen. Insgesamt wurden 1.287 Patienten untersucht, wovon 634 einer Thrombektomie zugeführt worden waren und 653 als Kontrollen dienten. Die Thrombektomie führte zu einer signifikant reduzierten Behinderung zum Zeitpunkt von 90 Tagen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Number needed to treat (NNT), um den Behinderungsgrad um mindestens einen Punkt auf der mRS zu senken, war 2,6. Subgruppenanalysen zeigten im Hinblick auf den primären Endpunkt keine Heterogenität der Wirkung in spezifischen Subgruppen.

Allerdings zeigten sich statistische Vorteile für die endovaskuläre Thrombektomie bei Patienten im Alter von 80 Jahren und älter, für Patienten, die nach 300 Minuten oder später nach Symptomeintritt randomisiert worden waren sowie für die Patienten, die nicht mit intravenöser Alteplase (aufgrund von Kontraindikationen) behandelt werden konnten. Die Mortalität zum Zeitpunkt 90 Tage nach Behandlung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Interessanterweise zeigte sich ferner, dass der statistische Vorteil einer Thrombektomie gegenüber konservativer Behandlung bis zum Zeitpunkt von 7 Stunden und 18 Minuten erhalten blieb.

Fazit: Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind nicht überraschend und spiegeln die Ergebnisse der bisherigen Publikationen wieder. Dennoch erlaubt das Zusammenfassen aller Daten auch Subgruppenanalysen für spezifische Einzelgruppen, wie Patienten über 80 Jahre oder Patienten, die erst relativ spät einer Intervention zugeführt werden. Die Thrombektomie ist damit ein erstaunlich sicheres Verfahren, insbesondere in erfahrenen Händen, und sollte auch hochbetagten Patienten nicht vorenthalten werden.

2.5 Bridging-Therapie mit Thrombolyse vor Thrombektomie oder Thrombektomie allein?

Alle fünf großen endovaskulären Studien, die die klinischen Vorteile der mechanischen Thrombektomie zeigen konnten, nutzten das Bridging-Konzept. Mit anderen Worten: Alle Patienten, die einer Thrombektomie zugeführt worden waren, hatten vorher eine systemische Lyse erhalten. Hier stellt sich nun die Frage, ob eine systemische Lyse tatsächlich notwendig ist oder ob alle Schlaganfallpatienten direkt thrombektomiert werden sollten. Dafür wurden retrospektiv klinische und radiologische Outcome-Parameter bei 167 Patienten, die eine Bridging-Therapie erhalten hatten, mit den Daten von 255 Patienten verglichen, die ausschließlich eine mechanische Thrombektomie erhalten hatten. Die Gruppen wurden entsprechend einer sogenannten Propensity-Score-Analyse zur besseren Vergleichbarkeit ausgeglichen. Ergebnisse: Die klinischen und radiologischen Charakteristika waren nicht unterschiedlich zwischen der Kohorte, die eine Bridging-Therapie erhalten hatte und der Gruppe mit ausschließlich Thrombektomien. Funktionale Unabhängigkeit, Mortalität und die Rate intrazerebraler Blutungen waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Allerdings zeigte sich eine etwas niedrigere Rate von asymptomatischen intrazerebralen Blutungen sowie eine diskret niedrigere Mortalität in der Gruppe, die ausschließlich mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt worden war. **Zusammenfassend** zeigte sich in dieser Studie, dass die direkte mechanische Thrombektomie mindestens gleich wirksam wie eine Bridging-Therapie war.

Fazit: Dies sind sehr interessante Daten, jedoch bleibt es in der klinischen Routine unrealistisch, alle Schlaganfallpatienten direkt auf einen Angiotisch legen zu wollen. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass es sich hier um eine noch relativ kleine Studie handelt und bereits kleinere Kohortenstudien vorliegen, die eine verbesserte Rekanalisationsrate bei Patienten aufzeigen konnten, die eine Bridging-Therapie mit rtPA erhalten hatten, als bei Patienten, die ausschließlich eine mechanische Thrombektomie zugeführt worden war. Da die Thrombektomie auch problemlos während laufender i.v.-Lyse oder kurz danach begonnen werden kann,

sollte die systemische Lyse direkt erfolgen, um nicht wertvolle Zeit bis zum Herrichten des Angioplastes zu verlieren. Daher gilt bis auf weiteres, dass die Bridging-Therapie bzw. das Bridging-Verfahren wahrscheinlich das derzeit am sinnvollsten implementierte Verfahren ist.

2.6 Blutdrucksenkung bei Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung (ATACH-2, INTERACT-2)

Bisher war nur unvollständiges Datenmaterial zur Frage verfügbar, inwieweit bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen die Reduktion des Blutdrucks zum besseren Outcome beiträgt. In zwei Studien ist nun genau diese Frage überprüft worden, indem Patienten mit intrazerebralen Blutungen entweder einer konservativen Blutdrucksenkung oder einer intensiven Blutdrucksenkung zugeführt wurden. Interessanterweise stellte sich in beiden Studien heraus, dass zwar eine Senkung des Blutdruckes aus sehr hohen Bereichen (über 180 mmHg) das Outcome besserte, eine intensive Senkung des Blutdrucks jedoch keinen Einfluss auf die Besserung und das Outcome nach 90 Tagen hatte. Im Gegenteil, eine Senkung unter 140 mmHg zeigte tendenziell sogar wieder ein schlechteres Outcome, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. **Zusammenfassend** zeigen beide Studien, dass eine Blutdrucksenkung aus hohen Bereichen sinnvoll ist, jedoch nicht in unphysiologisch niedrige Bereiche geführt werden sollte.

Fazit: Zweifellos zwei wichtige Studien, die erfreulicherweise übereinstimmend eine viel diskutierte Frage zur Blutdruckbehandlung von Patienten mit intrazerebralen Blutungen beantwortet. Zukünftig sollte gelten, dass bei Patienten mit ICB ein Blutdruck im Korridor von 140 bis 160 mmHg offensichtlich sinnvoll ist und einen besseren Outcome garantiert als hohe oder zu niedrige Drücke.

2.7 Thrombektomie mit oder ohne Narkose/Sedierung?

Zweifellos wird die Arbeit eines angiographisch tätigen Kollegen deutlich erleichtert, wenn ein Patient sediert bzw. narkotisiert ist. Unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten unterbleiben, Angstzustände verursachen keine sekundären kardiologischen Probleme, die Arbeitsatmosphäre ist insgesamt wesentlich entspannter. Für die deutschen Neuroradiologen ist es daher eine Selbstverständlichkeit, dass die Thrombektomien im sedierten bzw. narkotisierten Zustand des Patienten erfolgen. Im Rahmen der holländischen Thrombektomie-Studie MR CLEAN erfolgte die Thrombektomie jedoch bei gut dreiviertel aller behandelten Patienten ohne Vollnarkose. Allerdings musste bei 4 % der Patienten im weiteren Verlauf der Behandlung doch noch eine Vollnarkose durchgeführt werden. Im Hinblick auf die Revaskularisationsraten unterschieden sich die Ergebnisse jedoch nicht statistisch, mit einem diskreten Trend zu Gunsten einer höheren Rekanalisationsrate unter Vollnarkose (49 % mit Narkose, 43 % ohne Narkose). Überraschenderweise konnte ein guter klinischer Outcome (mRS 0-2) bei 26 % der Patienten in der Gruppe ohne Narkose, jedoch nur bei 14 % in der Gruppe mit Vollnarkose erreicht werden. Dieser Unterschied war wiederum statistisch signifikant. Diese Unterschiede waren möglicherweise durch die demographischen Grunddaten der Kohorten bedingt. Die Patienten ohne Narkose waren jünger und wurden schneller behandelt. Nach einem Matching beider Kohorten hinsichtlich Alter, NIHSS bei Aufnahme sowie der vaskulären Risikofaktoren war der Unterschied im Behandlungsergebnis allerdings nicht mehr signifikant.

Zur Frage einer Sedation vs. einer Intubation mit Vollnarkose bei Thrombektomie wurde kürzlich die SIESTA-Studie (Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment) aus Heidelberg vorgestellt. Dabei wurden Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen entweder in eine Intubationsgruppe oder eine Sedationsgruppe randomisiert. Als primärer Outcome-Parameter wurde der NIHSS-Score nach 24 Stunden benutzt. Im Ergebnis zeigten sich hier jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch sekundäre Outcome-Parameter waren

im Wesentlichen identisch. Damit zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Vorgehensweise hinsichtlich Sedation oder Intubation mit Vollnarkose.

Fazit: *Die Studien zeigen nun gut, dass beide Vorgehensweisen möglich sind, auch wenn der holländische Weg zunächst recht unkonventionell erschien. Letztendlich bleibt es die individuelle Entscheidung des interventionell tätigen Neuroradiologen, der mit einer reinen Sedation möglicherweise einen zeitlichen Vorteil gewinnt, unter Umständen aber weniger optimale Arbeitsbedingungen vorfindet. Grundsätzlich können jedoch beide Wege guten Herzens beschritten werden.*

2.8 Die richtige Blutdruckeinstellung in der Sekundärprävention

Dass die arterielle Hypertonie den wahrscheinlich wichtigsten Risikofaktor für den Schlaganfall darstellt, ist hinlänglich bekannt, auch wenn dies nach wie vor regelmäßig in die Bevölkerung getragen werden muss. Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) konnte 2015 eindeutig zeigen, dass bei strenger Blutdruckeinstellung eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden kann. In den letzten fünf Jahren ist jedoch umfangreich diskutiert worden, wie ausgeprägt die Blutdrucksenkung dauerhaft tatsächlich sein sollte.

In den 2014 publizierten amerikanischen Leitlinien werden nach wie vor Zielwerte von unter 140 mmHg empfohlen, so dass auch in den westlichen Industrieländern die Einstellung der Blutdruckwerte, insbesondere bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie, nach wie vor sehr unterschiedlich erfolgt. Mehrere Studien haben nun die Frage untersucht, ob eine intensivere Blutdruckeinstellung der Standardeinstellung gemäß der Leitlinien überlegen ist. So hat kürzlich eine Subgruppenstudie von Patienten, die an der SPRINT-Studie teilgenommen hatten und 75 Jahre oder älter waren, die Frage untersucht, ob für diese Patientengruppe eine intensive Blutdruck-

einstellung mit einem Zielwert von 120 mmHg vorteilhafter ist als eine Standardeinstellung mit einem Zielwert von 140 mmHg. Als primärer Outcome-Parameter wurde ein kombinierter Endpunkt aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlicher akuter Herzinsuffizienz sowie Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen erhoben. Ergebnisse: Insgesamt nahmen 2.636 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 79,9 Jahre an der Studie teil, wobei knapp 40 % Frauen waren. Im Durchschnitt wurden die Patienten über 3,1 Jahre nachuntersucht. Interessanterweise gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären Outcome-Parameters zu Gunsten der strengen Blutdruckeinstellung: Während in der Gruppe der strengen Blutdruckeinstellung nur 102 kardiovaskuläre Events auftraten, erlitten 148 Patienten in der Standardbehandlungsgruppe kardiovaskuläre Ereignisse. Auch die Mortalität war signifikant unterschiedlich: 73 Todesfälle in der intensiven Blutdrucksenkungsgruppe gegen 107 Todesfälle in der Standarddosisgruppe. Die Rate der Nebenwirkungen wiederum war nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend schließen die Autoren daraus, dass gerade bei noch selbständigen Erwachsenen im Alter von 75 Jahren und älter eine Blutdruckeinstellung mit einem Zielwert von 120 mmHg systolisch zu einem dauerhaft besseren kardiovaskulären Risikoprofil führt und die Ereignisrate signifikant reduziert.

Fazit: *Schon die SPRINT-Studie hatte vor zwei Jahren Aufsehen erregt, da sie die in den letzten Jahren wieder etwas gelockerten Therapieempfehlungen für die Bluthochdruckbehandlung in Frage stellte und klar nachwies, dass Patienten mit einer straffen Blutdruckeinstellung weniger Ereignisse haben und länger leben. Die Daten für ältere Patienten waren aber weniger eindeutig. Diese Studie wiederum zeigt völlig eindeutig, dass gerade ältere Patienten von einer strafferen Blutdruckeinstellung profitieren. Hier wird also wieder ein Umdenken einsetzen und auch gegen Widerstände ein intensiviertes Blutdrucksenkungsregime durchgesetzt werden müssen. Insofern eine wichtige Studie für die tägliche Routine.*

Williamson JD et al: JAMA 2016; 315: 2673

2.9 Statine und intravaskuläre Plaquestruktur

Die Plaque-stabilisierende Wirkung von Statinen auf arteriosklerotische Veränderungen in extrakraniellen Gefäßabschnitten ist durch zahlreiche Studien vielfach kommentiert. Unklar ist bisher jedoch, ob auch intrakranielle Plaques durch eine intensivierete Statingabe stabilisiert werden können. Darüber hinaus hatte es bereits vor zwei Jahren Hinweise darauf gegeben, dass eine medikamentöse Therapie einem Stenting bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen nicht unterlegen ist. In einer südkoreanischen Studie wurde nun an 136 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie bei symptomatischer intrakranieller Stenose untersucht, ob eine Statinvorbehandlung mit einem anderen Muster der Ischämien assoziiert ist. Hinsichtlich der Statinmedikation erfolgte eine Einteilung in a) keine Einnahme, b) Einnahme eines niedrigdosierten Statins sowie c) Einnahme eines hochdosierten Statins. Mittels Kernspintomographie wurden die Morphologie der Stenose (Stenosegrad, Remodelingindex) sowie das Plaque-Enhancement untersucht. Interessanterweise unterschieden sich Stenosegrad und Remodelingindex zwischen den einzelnen Gruppen nicht. Aber demgegenüber fand sich ein deutlich vermindertes Plaque-Enhancement in den Statingruppen, insbesondere in der Hochdosisgruppe. Im Hinblick auf die Infarktgröße zeigte sich, dass eine vorbestehende Statingröße auch mit einer signifikanten Reduktion kortikaler Infarktareale einherging.

Fazit: *Diese Daten zeigen indirekt kernspintomographisch, was bereits für extrakranielle Gefäße bekannt ist. Eine Statintherapie sorgte für eine veränderte Plaquestruktur, reduzierte die Ereignisrate und offensichtlich auch die Infarktgröße. Die Ergebnisse geben damit erneut Anlass, Patienten mit intrakraniellen Stenosen die Einstellung auf ein hochdosiertes Statin zu empfehlen und diese Therapie nicht zu unterbrechen.*

2.10 Erneute orale Antikoagulation nach intrakranieller Blutung?

Bei Patienten, die unter einer bestehenden oralen Antikoagulation eine intrazerebrale Blutung erleiden, wird spontan eine Abneigung aufkommen, diese erneut mit einer oralen Antikoagulation zu versorgen, selbst wenn ein Vorhofflimmern vorliegt. Bisher wurde nur in wenigen kleineren Studien mit kurzen Follow-up-Zeiten die Frage untersucht, ob eine Wiedereinstellung auf eine orale Antikoagulation sinnvoll ist. In einer größeren schwedischen Studie wurden nun 2.920 Patienten mit Vorhofflimmern und erstmaliger ICB über knapp zwei Jahre nachverfolgt. Die Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation, die hier sogar häufiger mit Warfarin als mit einem der neuen oralen Antikoagulantien erfolgte, zeigte interessanterweise, dass die antikoagulierten Patienten ein erneut signifikant geringeres Risiko für einen erneuten Schlaganfall oder vaskulären Tod aufwiesen als die Patienten, die nicht antikoaguliert wurden oder nur mit ASS behandelt wurden. Der ideale klinische Zeitraum der Wiederaufnahme der Antikoagulation war sieben bis acht Wochen nach der erlittenen ICB.

Passend dazu zeigte eine Analyse amerikanischer Medicare-Daten, dass Patienten, die unter Warfarin oder Dabigatran eine schwere Blutung erlitten hatten (meistens Blutung im Gastrointestinaltrakt) und erneut antikoaguliert wurden, ein deutlich geringeres Risiko für einen Hirninfarkt hatten als Patienten, die nicht mehr antikoaguliert wurden. Allerdings zeigte sich auch, dass schwere Blutungen signifikant häufiger in der Warfarin-Gruppe auftauchten.

Fazit: *Diese Studiendaten, insbesondere aus Schweden, beantworten eine sehr wichtige Frage des Alltags. Patienten, die unter einer Antikoagulation eine Blutung erleiden, sei es intrazerebral oder auch im Gastrointestinaltrakt, sollten dennoch erneut antikoaguliert werden und zwar in einem Zeitraum von etwa ein bis zwei Monaten. Mit anderen Worten: Die Gefahr, durch ein Vorhofflimmern einen großen Infarkt zu erleiden, der möglicherweise fatal endet, ist größer als das Risiko einer erneuten intrazerebralen Blutung, wenn bereits eine Blutung im Vorfeld stattgefunden hat.*

2.11 Aktualisierung der Leitlinie zur Therapie der extra- und intrakraniellen Dissektionen

Ende 2016 wurde die aktualisierte Leitlinie mit den Empfehlungen zur Therapie der Dissektionen veröffentlicht. Die früheren Empfehlungen sahen eine orale Antikoagulation vor, die in einer randomisierten prospektiven Studie jedoch nicht belegt werden konnte. Hier war die orale Antikoagulation mit einer Therapie durch Thrombozytenaggregationshemmer verglichen worden und hatte keine Überlegenheit der oralen Antikoagulation nachweisen können. Dies gab Anlass zur Änderung der Empfehlungen hinsichtlich der dauerhaften Sekundärprävention, nach Dissektionen eine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zu beginnen und nicht mit einer oralen Antikoagulation. Eine Antikoagulation sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn multiple rezidivierende embolische Infarkte trotz einer Thrombozytenaggregationshemmung auftreten oder eine arterielle Okklusion mit erheblicher poststenotischer Flussreduktion vorliegt oder intraluminale arterielle Thromben nachgewiesen werden können.

Fazit: Wichtigste Neuerung der neuen Leitlinienempfehlungen ist also die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, dennoch bleibt die Sekundärprophylaxe nach Dissektionen eine individuelle Entscheidung. Nach wie vor schlecht untersucht ist die notwendige Dauer der Behandlung. Wie in den bisherigen Empfehlungen sollte diese zunächst für ein halbes Jahr erfolgen, allerdings in Abhängigkeit von duplex- oder dopplersonographischen Kontrollen des jeweiligen Gefäßes.

2.12 Radfahren zur Arbeit und Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Dass regelmäßige sportliche Betätigung, insbesondere regelmäßiger Ausdauersport, das kardiovaskuläre Risiko signifikant senken kann, ist hinlänglich bekannt. In einer prospektiven Untersuchung aus Schweden wurde anhand von 23.732 Teilnehmern untersucht, ob auch Fahrradfahren zum Arbeitsplatz im Sinne einer regelmäßigen sportlichen Tätigkeit gewertet werden kann, die kardiovaskuläre Risikofaktoren ausreichend reduziert. Dabei wurden vier kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht: Hypertonie, Adipositas, Lipidstoffwechselstörung sowie eine pathologische Glukoseintoleranz. Die Teilnehmer des Fahrradfahrens wurden wiederum mit Individuen verglichen, die eine passive Art des Transportes zur Arbeit nutzten. Die Teilnehmer der Studie wurden insgesamt zehn Jahre überwacht und in dieser Phase mindestens zweimal untersucht. Ergebnisse: Das Radfahren zur Arbeit war signifikant assoziiert mit einer niedrigeren Inzidenz von Übergewicht, Hypertension, Hypertriglyzeridämie sowie einer gestörten Glukosetoleranz.

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass regelmäßiges Radfahren zur Arbeit eine wichtige Strategie sein kann für die Prävention klinisch relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere bei Männern und Frauen im mittleren Lebensalter.

Fazit: Zweifellos eine interessante Studie, die erneut belegt, dass regelmäßige sportliche Betätigung kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert. Dabei kommt es offensichtlich nicht auf die Intensität an, sondern auf die Regelmäßigkeit der Betätigung.

3. Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen

Matthias Maschke

- 3.1 Einleitung
- 3.2 Korrelieren Biomarker aus dem Liquor mit dem zunehmenden Behinderungsgrad bei Morbus Parkinson?
- 3.3 Führen Umweltfaktoren zu messbaren Veränderungen der Mikro-RNA bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung?
- 3.4 Mitochondriale Veränderungen enterischer Neurone bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung
- 3.5 Sublinguales Apomorphin in der Behandlung von off-Phasen
- 3.6 Behebt Rotigotin Freezing of gait bei Parkinsonpatienten?
- 3.7 Levodopa/Carbidopa als subkutane Infusion
- 3.8 Lysosomale Speicherkrankheiten als Ursache von Parkinsonerkrankungen
- 3.9 Suizidideen bei Parkinsonpatienten
- 3.10 Stimmt die klinische Diagnose mit der pathologischen Diagnose bei Patienten mit Parkinsonerkrankung überein?
- 3.11 Fatigue-Symptomatik bei Morbus Parkinson: Mit Amantadin behandelbar?

3.1 Einleitung

Insgesamt wurden auf dem AAN 2017 mehr als 300 Abstracts zum Thema Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen präsentiert. Wie in den letzten Jahren standen nicht die Studien zu neueren Medikamen-

ten im Vordergrund, sondern Untersuchungen zur Pathophysiologie und insbesondere zu prognostisch bedeutsamen Biomarkern. In Abstractform nicht publizierte Übersichtsvorträge zu M. Parkinson unterstützten nochmalig die Beteiligung einer mitochondrialen Degeneration durch alpha-Synuclein und im Umkehrschluss eine pathologische Degeneration und Akkumulation des alpha-Synucleins, ähnlich einer Prion-Erkrankung. Daraus ergeben sich sehr interessante Ansätze für medikamentöse Therapien, wie z. B. Antikörper, die gegen alpha-Synuclein gerichtet sind. Mehrere Firmen verfolgen momentan diesen Ansatz, wobei mit ersten Ergebnissen aus Phase II oder Phase III Studien erst in den nächsten Jahren zu rechnen ist. In der Therapie des essentiellen Tremors könnte die fokussierte Ultraschalltherapie eine interessante Alternative darstellen. In einer Platformsession wurde dies sehr kontrovers diskutiert. Die Ultraschalltherapie scheint dabei zum einen nicht dieselbe Wirksamkeit wie die tiefe Hirnstimulation aufzuweisen und zum anderen möglicherweise mehr Nebenwirkungen zu haben. Dies relativiert momentan noch den Vorteil der geringeren Invasivität.

3.2 Korrelieren Biomarker aus dem Liquor mit dem zunehmenden Behinderungsgrad bei Morbus Parkinson?

Gerade bei jungen Patienten mit einem idiopathischen M. Parkinson (PD) scheint die Bestimmung von Liquormarkern wie beta-Amyloid eine gewisse Aussagekraft zu haben. Bei etwa 15 % der PD Patienten mit einer frühen Erkrankung (<2 Jahre; ePD) findet man Veränderungen des beta-Amyloids. In dieser Studie aus Pennsylvania wurde untersucht, ob beta-Amyloid und alpha-Synuclein mit der longitudinalen Progression kognitiver Probleme oder motorischer Störungen korrelieren. Die Parameter wurden dabei im Liquor bestimmt.

In diese Studie wurden 339 ePD Patienten aus der Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) eingeschlossen. Der cutoff Wert für beta-Amyloid im Liquor wurde auf >198 pg/mL für Abeta-negative (PD-)

und Abeta-positive (PD+) Subgruppen festgelegt. Dieser Status wurde mit kognitiven, motorischen und ADL Parametern korreliert. Die PD+ Subgruppe zeigte im Vergleich zur PD- Subgruppe eine deutlich raschere Progression kognitiver Parameter (z. B. MoCA ($p < 0.001$), HVL Delayed ($p < 0.001$), JOLO ($p = 0.021$), Letter-Number Sequencing ($p < 0.01$), Symbol-Digit ($p = 0.001$), Category Fluency ($p < 0.001$)) sowie funktioneller Skalen (S&E ADL ($p = 0.003$)). Die Interaktion zwischen alpha-Synuclein und beta-Amyloid führte nicht zu einer weiteren Zunahme der funktionellen oder kognitiven Einbußen. **Zusammenfassend** führt ein verändertes beta-Amyloid bei PD Patienten mit einem kurzen Krankheitsverlauf unter 2 Jahren zu einer rascheren Abnahme kognitiver Parameter. Das alpha-Synuclein korreliert dagegen besser mit motorischen und funktionellen Veränderungen.

Fazit: Sollte in Zukunft eine differentielle Beeinflussung von Amyloid und alpha-Synuclein möglich sein, so wäre die Bestimmung dieser Parameter gerade zu Beginn der Erkrankung sinnvoll. Aktuell ist dies möglicherweise im Rahmen von Studien sinnvoll.

Korfman et al. Baseline cerebrospinal fluid biomarkers associated with longitudinal cognitive and functional decline in early Parkinson's disease. [Poster]

3.3 Führen Umweltfaktoren zu messbaren Veränderungen der Mikro-RNA bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung?

Dass Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des idiopathischen M. Parkinson (PD) spielen, ist mittlerweile wenig umstritten. Bestimmte genetische Prädispositionen scheinen dabei mit Umweltfaktoren zu interagieren. Mikro-RNA Moleküle (miRNA) sind in der Regulation von Genen involviert. Die vorliegende Studie untersuchte, inwieweit Umweltfaktoren bei Patienten mit PD die miRNA Expression verändern. Insgesamt wurden 61 PD Patienten mit 113 Kontrollen verglichen. Interessanterweise stellte sich heraus, dass Patienten, die nahe

an einem Gewässer lebten, ein deutlich erhöhtes Risiko aufwiesen, eine PD zu bekommen (OR 4.91; 95% CI 2.49-9.70; $P < 0.0001$). Zudem zeigte sich, dass die berufsbedingte Exposition zu unterschiedlichen Chemikalien mit einer höheren Rate an PD assoziiert war (OR 2.24; 95% CI 1.07-4.66; $P = 0.035$). Dagegen waren die miRNA Korrelationen noch nicht konklusiv und werden noch weiter untersucht.

Fazit: Die Studie wies nochmalig nach, dass bestimmte Umweltfaktoren wie Wohnort und berufliche Exposition zu Chemikalien das Risiko signifikant erhöhen, eine Parkinson-Erkrankung zu bekommen. Inwieweit dies durch Alterationen der miRNA bedingt sein könnte, konnte diese Studie leider noch nicht eindeutig klären.

Facciponte et al. Environmental Risk Factors and Plasma-Based miRNA Levels in Parkinson's disease Patients. [Poster]

3.4 Mitochondriale Veränderungen enterischer Neurone bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung

Nach der Dual-Hit Theorie und Braak Hypothese beginnt die Parkinsonerkrankung unter anderem im enterischen Nervensystem. Von dort aus kommt es erst im Verlauf zu einer Affektion des Hirnstamms. Zudem sind mitochondriale Veränderungen sicherlich in der Pathogenese des M. Parkinson (PD) bedeutsam. Diese Luxemburger Studie aus der sehr aktiven Arbeitsgruppe des LCSB von Prof. Diederich und Prof. Balling untersuchte zusammen mit Kollegen aus Nijmegen Biopsien aus dem proximalen und distalen Kolon von 11 PD Patienten im Vergleich zu Biopsien von 4 gesunden Kontrollen. Insgesamt konnten so 65 Ganglien von PD Patienten und 41 von gesunden Kontrollen ausgewertet werden. Die Ergebnisse waren etwas uneinheitlich. Die Anzahl der Mitochondrien war bei PD Patienten in den Ganglien höher als bei den Kontrollen. Das mittlere mitochondriale Volumen war im rechten Kolon höher als im linken, wobei dies nur bei PD Patienten gefunden wurde. Zudem nahm es mit zunehmendem UPDRS weiter ab. Im linken Kolon waren die Mitochondrien bei PD Patienten mor-

phologisch verändert. Daraus schloss die Arbeitsgruppe, dass mitochondriale Veränderungen im linken Kolon eventuell neuroprotektiv sein könnten.

Fazit: Diese ersten Ergebnisse deuten auf eine Veränderung von Mitochondrien im enterischen Nervensystem von PD Patienten hin. Inwieweit die Veränderungen tatsächlich neuroprotektiv sein könnten oder nur den Krankheitsverlauf widerspiegeln, müssen sicherlich weitere Studien mit höheren Patientenzahlen klären.

Antony et al. Enteric neurons reveal substantial ex vivo mitochondrial changes in Parkinson's Disease [Poster]

3.5 Sublinguales Apomorphin in der Behandlung von off-Phasen

Unvorhersagbare off-Phasen sind für viele Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung weiterhin ein häufig nicht gut lösbares Problem. Momentan besteht die Möglichkeit, diese mit einem Apomorphin-PEN oder mit Madopar LT zu behandeln. Eine neue Substanz, der sublinguale Apomorphin Film (APL-130277, Sunovion Pharmaceuticals), könnte dabei Abhilfe schaffen. In diesen offenen Dosis-Titrationsstudien wurde die Dosis von APL-130277 gesucht, die später in einer Placebo-kontrollierten Studie zur effektiven Behandlung von off-Phasen benutzt werden könnte. Es wurden Patienten mit gut definierbaren off-Phasen am frühen Morgen und einer totalen off-Zeit < 2 Stunden eingeschlossen. Die Titration von APL-130277 erfolgte mit 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg und 30 mg. Der MDS-UPDRS-Part-III wurde nach 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten erhoben. Insgesamt wurden bisher 76 Patienten ausgewertet. Die mittlere Anzahl der off-Phasen betrug 3,7 mit einem mittleren MDS-UPDRS-Part-III OFF von 41,9. 83 % der Patienten erreichte nach Einnahme von APL-130277 ein komplettes ON. Die mediane Dosis, um dies zu erreichen, lag bei 20 mg. Nach 5-12 Minuten konnten erste Verbesserungen beobachtet werden, 38% der PD Patienten waren nach 15 Minuten und 78 % nach 30 Minuten im kompletten ON. Nach 30 und 90 Minuten fand sich eine Verbesserung im MDS-UPDRS-III um 22 bzw. 16 Punkte.

Fazit: Das sublingual applizierbare APL-130277 führte zu einer sehr raschen Besserung der off-Phase bei fast allen Patienten. Die endgültigen Ergebnisse der Phase-3 Studie bleiben abzuwarten. Ein zweiter Teil der Studie wurde von Fernandez als Poster publiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass der Therapieerfolg nicht von dem Schweregrad der Parkinsonerkrankung abhängig war.

Hauser et al. Efficacy of sublingual apomorphine film (APL-130277) for the treatment of OFF episodes in patients with Parkinson's disease: results from the Phase 3 study dose-titration phase [Poster]

Fernandez et al. Disease severity does not predict effective ON-turning dose of apomorphine sublingual film (APL-130277) in patient with Parkinson's disease [Poster]

3.6 Behebt Rotigotin Freezing of gait bei Parkinsonpatienten?

Symptome der Gangstörung sind für Patienten mit Parkinsonerkrankung häufig sehr störend und führen nicht selten zu Stürzen. Insbesondere bei Abnahme der Wirksamkeit oraler Levodopa Präparate (wearing off) nehmen diese zu. Die vorliegende japanische Studie untersuchte systematisch den Einfluss von Rotigotin auf das Freezing of gait (FOG) bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson. Die Wirkung von Rotigotin wurde mit anderen Dopaminagonisten wie Pramipexol und Ropinirol verglichen. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Alter > 40 Jahre, Hoehn & Yahr Stadium 3-4, Unified PD Rating Scale (UPDRS) III score > 10, kein vorheriger Gebrauch von Non-Ergot Dopaminagonisten. Es wurde dann randomisiert entweder Rotigotin (4-12 mg/24-hours), Pramipexol (1,5-4,5 mg/day) oder Ropinirol CR (8-16 mg/day) gegeben. Die Dosierungen der anderen Parkinsonmedikamente durfte über 28 Tage nicht verändert werden. Physiotherapeutische Übungen mussten vor Beginn der Studie beendet werden. UPDRS I-IV Skalen sowie FOG Fragebogen (Giladi et al. 2000) während der off Zeit wurde von der Baseline bis 7 Monate nach Beginn der Therapie erhoben. Insgesamt wurden 111 Patienten (Rotigotin (n=47), Pramipexol (n=33) und Ropinirol CR (n=31)) eingeschlossen. Die Dopaminagonisten-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der klinischen Charakteristika.

Jede der Therapien führte zu einer Verbesserung des UPDRS II-III und der wearing off Zeit. FOG zeigte sich bei 54/111 Patienten (49 %), dabei bei 24/47 (51 %) in der Rotigotin-Gruppe, 16/33 (48 %) in der Pramipexol Gruppe und 14/31 (45 %) in der Ropinirol CR Gruppe.

Die FOG Scores waren nach Beginn der Therapie mit Rotigotin signifikant nach 2 Monaten verbessert. Dagegen zeigte sich keine Verbesserung unter Ropinirol oder Pramipexol.

Fazit: *Nach dieser Studie zeigte nur Rotigotin, nicht aber andere Dopaminagonisten, einen positiven Einfluss auf das Freezing of gait. Zudem waren die Nebenwirkungen unter Rotigotin tendenziell geringer als unter den anderen Medikamenten.*

Ikeda et al. Rotigotine transdermal patch attenuates freezing of gait during wearing off in patients with Parkinson's disease [Poster]

3.7 Levodopa/Carbidopa als subkutane Infusion

Eines der Hauptprobleme in der Therapie mit Levodopa ist der ungleichmäßige Levodopa Spiegel. Dies führt gerade in den späteren Stadien zu einer unvorhersagbaren Wirkung mit unangenehmen Fluktuationen. Duodopa als Pumpe und die Apomorphin-Pumpe sind zwei bereits erhältliche medikamentöse Therapieoptionen mit bestimmten Vor- und Nachteilen. Alternativ kommt die tiefe Hirnstimulation in Frage, wobei dies nicht bei allen Patienten möglich ist. Die vorliegende israelische Studie untersuchte die Pharmakokinetik von ND0612, einer neuartigen Levodopa/Carbidopa Lösung, die zur subkutanen Infusion geeignet ist. Die Mini-Pumpe kann dabei Levodopa-Dosierungen von 270 mg/day bis zu 720 mg/day infundieren. In die zwei Phase II Studien wurden insgesamt 46 Patienten eingeschlossen. Das Ergebnis zeigte, dass Fluktuationen des Levodopa Plasmaspiegels wie erwartet signifikant gegenüber der vorherigen oralen Therapie reduziert werden konnten. Durch zusätzliche Gabe von Entacapon konnten die Plasmaspiegel noch erhöht werden. Die ersten Effektivitätsdaten zeigten eine durch ND0612 verminderte OFF Zeit im Mittel um 2,42 Stunden.

Fazit: *Diese neuartige Galenik von Levodopa/Carbidopa konnte stabile Levodopa-Plasmaspiegel erreichen. Die ersten Wirksamkeitsdaten sind nicht berauschend, aber dafür waren die beiden Phase-II Studien auch nicht konzipiert. Insofern müssen die ausstehenden Phase-III Studien abgewartet werden. Wenn das Medikament hält, was es verspricht, ist es eine mögliche Alternative zu den bisherigen Pumpentherapien.*

Giladi et al. ND0612, a novel liquid formulation of levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease achieves stable levodopa plasma levels when administered in low and high doses [Platform session]

3.8 Lysosomale Speicherkrankheiten als Ursache von Parkinsonerkrankungen

Hintergrund dieser Studie ist, dass eine Störung der Glucocerebrosidase wie beim M. Gaucher zu Parkinson führen kann. Dies legt nahe, dass lysosomale Speicherkrankheiten generell eine Rolle in der Pathogenese von Parkinsonerkrankungen spielen könnten. Neben dem M. Gaucher gibt es jedoch mehr als 50 unterschiedliche lysosomale Speicherkrankheiten. Diese multizentrische amerikanisch-europäische Studie untersuchte an einer Kohorte von 2.900 Patienten, ob Varianten in Genen, die in lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) involviert sind, bei Parkinsonpatienten häufiger gefunden werden. Bei diesen Patienten wurde ein whole exome sequencing (WES) vorgenommen. In dieser Kohorte wurde eine höhere Belastung an Varianten von LSD Genen nachgewiesen. Eine weitere Analyse wies folgende Genloci als suszeptibel nach: GBA, SMPD1, SCARB2, CTSD, SLC17A5 und ASAH1.

Fazit: *Nach dieser Studie scheinen auch Störungen in der lysosomalen Speicherung in der Pathogenese des M. Parkinson involviert zu sein. Inwieweit dies später zu zielgerichteten Therapien führen könnte, bleibt abzuwarten. Momentan sollte gerade bei jungen Patienten mit einem M. Parkinson die Glucocerebrosidase (M. Gaucher) überprüft werden.*

3.9 Suizidideen bei Parkinsonpatienten

Eine erhöhte Suizidalität wurde immer wieder bei Patienten mit M. Parkinson beschrieben. Dabei scheint die erhöhte Suizidalität nicht nur Folge von medikamentösen Therapien oder der Tiefenhirnstimulation zu sein, sondern auch Folge der Krankheitsverarbeitung und assoziierter psychischer Störungen. Die vorliegende Studie aus Maryland untersuchte die Häufigkeit von Suizidideen bei Patienten mit M. Parkinson sowie die damit assoziierten Risikofaktoren. Insgesamt wurden 1783 Patienten mit M. Parkinson (PD) untersucht. Dabei wurde das Brief Symptom Inventory (BSI-18) inklusive der Frage nach Suizidideen beantwortet. In der multivariaten Analyse zeigte sich dann, dass 18 % der PD Patienten Suizidideen aufwiesen. Patienten mit Suizidideen waren jünger (66,6 (10,8) vs 69,4 (10,6); $p < 0,001$), häufiger depressiv ($p < 0,001$) und hatten stärkere kognitive Störungen (MoCA 22,9 (5,4) vs 24,7 (4,3); $p = 0,049$) als PD Patienten ohne Suizidideen. Zudem waren die Komorbidität höher (CIRS; $p < 0,001$), der UPDRS III stärker beeinträchtigt ($32,3 \pm 1$ vs $29,4 \pm 14,2$; $p = 0,008$) und der Behinderungsgrad höher (OARS; $p < 0,001$).

Fazit: Suizidalität ist bei PD Patienten ein häufiges Problem und sollte in der Praxis insbesondere bei jüngeren und schwerer betroffenen Patienten aktiv abgefragt werden.

Robak et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. [Platform session]
Rezvani et al. Parkinson's disease, Suicidal ideation and associated risk factors. [Poster]

3.10 Stimmt die klinische Diagnose mit der pathologischen Diagnose bei Patienten mit Parkinsonerkrankung überein?

Frühere Studien hatten bereits nachweisen können, dass selbst bei ausgewiesener Movement disorder Spezialisten die klinische Diagnose in etwa 10 % nicht mit der pathologischen Diagnose übereinstimmt. Die vorliegende Studie zu einer Kohorte aus Olmsted County in Minnesota untersuchte in einem Zeitraum von 1991-2005 die Diskrepanzen zwi-

schen der klinischen und der pathologischen Diagnose. Insgesamt waren 62 (11 %) aller verstorbenen Patienten mit Bewegungsstörungserkrankungen ($n = 699$) autopsiert worden. Neun der autopsierten Patienten (15 %) wiesen eine andere neuropathologische Diagnose auf, als der Kliniker vermutet hatte. Interessant ist dabei, dass alle Patienten von einem Movement Disorder Spezialisten gesehen worden waren. Der Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod betrug im Median 5,2 Jahre (2 bis 9 Jahre). Bei 4 Patienten mit klinischer Diagnose eines idiopathischen M. Parkinson hatte keiner der Patienten Lewy Bodies (LBs) oder eine α -Synuclein Deposition. Die pathologische Diagnose war eine progressive supranukleäre Blickparese (PSP) ($N = 1$) und ein M. Alzheimer (AD) ($N = 1$), in den anderen zwei Fällen blieb die Diagnose unklar. Bei zwei weiteren Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer Demenz mit Lewykörperchen (DLB) fand sich pathologisch eine AD ohne LBs oder α -Synuclein.

Fazit: Man findet sich in guter Gesellschaft, wenn ab und zu (in höchstens 15 %) die klinisch gestellte Diagnose von der endgültigen Diagnose abweicht. Bisher hat dies noch keine unangenehmen Folgen, da Antikörpertherapien gegen M. Parkinson oder Alzheimererkrankung noch nicht erhältlich sind. Sobald diese Therapien zur Verfügung stehen, wäre ggf. in unklaren Fällen eine Biopsie notwendig, um vor Beginn einer wahrscheinlich sehr teuren Therapie die Diagnose zu verifizieren.

Turcano et al. Clinical-pathological discrepancies in a population based incidence cohort study on parkinsonism in Olmsted County, MN: 1991-2005 [Poster]

3.11 Fatigue-Symptomatik bei Morbus Parkinson: Mit Amantadin behandelbar?

Ein beträchtlicher Teil der Parkinson-Patienten (PD) ist durch eine teilweise recht ausgeprägte Müdigkeit und Erschöpfung signifikant in der Lebensqualität gemindert. Aktuell wird diese zumeist mit Amantadin behandelt, wobei das Ansprechen der Symptome sehr variiert. Die vorgestellte Studie aus Kansas untersuchte den Schweregrad der Fatigue bei PD Patienten und ob Amantadin zu einer Verbesserung führt.

Insgesamt wurden 416 PD Patienten in den Jahren zwischen 2002-2012 analysiert. 208 Patienten erhielten Amantadin (200 mg/d), 208 keine Medikation gegen die Fatigue. Jeder Patient füllte die Fatigue Severity Scale (FSS) aus. Das mittlere Lebensalter der untersuchten Patienten war 63 Jahre (SD=9,5, range 38-85 Jahre), die Krankheitsdauer betrug 10 Jahre (SD=5,8, range <1 -28 Jahre) und der UPDRS III 26 (SD=8,5, range 7-56). Der mittlere FSS Score betrug 4,5. Es fand sich keine Differenz in der FSS zwischen den mit Amantadin behandelten PD Patienten und den unbehandelten Patienten. Der stärkste Prädiktor in Bezug auf die FSS war die Becks Depression Skala und der PDQ-39. Die FSS war ebenfalls signifikant mit dem UPDRS III und der Epworth Sleepiness Scale korreliert. Im Vergleich mit historischen Kontrollen ist die FSS bei Patienten mit PD signifikant höher (2,2 vs. 4,5)

Fazit: Eine Fatigue Symptomatik findet sich häufig bei Patienten mit PD und sollte aufgrund der negativen Beeinträchtigung der Lebensqualität Beachtung finden. Die Ätiologie ist sicher multifaktoriell, speziell bei Patienten mit einer Polymedikation. Zudem können gehäufte Harnwegs- oder Atemwegsinfektionen genauso beitragen wie Vitaminmangelzustände und Komorbiditäten wie ein Diabetes, eine Hypothyreose oder eine Anämie. Sekundäre Ursachen sollten daher ausgeschlossen werden.

Patel et al. Fatigue in Parkinson's Disease [Poster]

4. Morbus Alzheimer und andere dementielle Erkrankungen

Matthias Maschke

- 4.1 Einleitung
- 4.2 Assoziationen bestimmter Gene mit Tau-Protein und Beta-Amyloid Belastung
- 4.3 Das totale Tau-Protein reflektiert frühe kortikale Veränderungen bei Alzheimer Erkrankung
- 4.4 Kann der Nachweis von Tau-Protein in der Haut als Surrogatparameter für die Alzheimer Erkrankung benutzt werden?
- 4.5 Aducanumab als neue Antikörper-Therapie der Alzheimer Erkrankung
- 4.6 Was macht American Football mit dem Kopf?

4.1 Einleitung

Mit über 350 vorgestellten Abstracts war das Thema Demenz eines der größten Themenkomplexe nach Multipler Sklerose. Interessant waren dabei neben den zahlreichen epidemiologischen Studien die Studien zur Früherkennung mittels Biomarkeruntersuchungen, minimal invasiver Verfahren wie Haut- oder Speicheldrüsenbiopsien oder neuer nuklearmedizinischer Verfahren. Immer wieder wurde die Notwendigkeit zur Entwicklung von diagnostischen Verfahren betont, die eine frühe Diagnosestellung im präklinischen Stadium der Demenzerkrankungen ermöglichen. Die letzten Studien zur Behandlung der frühen Alzheimer Erkrankung z.B. mit Solanezumab waren jedoch negativ. Die Auswertung der Phase-3-Studie mit 2100 Probanden im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit ist ernüchternd.

Die Probanden, die mit Solanezumab behandelt wurden, hatten keinen signifikanten Vorteil in Gedächtnistests gegenüber der Placebogruppe. Momentan gehen die Bemühungen dahin, die Erkrankung schon vor dem klinisch erkennbaren Beginn zu therapieren. Nach wie vor stellt sich jedoch auch die Frage, ob der Ansatz der Amyloidtherapien allein überhaupt erfolgreich sein kann oder ob eine Kombinationstherapie mit einem anderen Ansatz wie anti-Tau Antikörpern notwendig ist. Dies konnte in den Plenary Sessions zu dem Thema nicht beantwortet werden.

4.2 Assoziationen bestimmter Gene mit Tau-Protein und Beta-Amyloid Belastung

Die der Alzheimer Erkrankung zu Grunde liegenden genetischen Veränderungen gehen sicherlich über ApoE4 hinaus, wie mehrere GWAS zeigen konnten. Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ist eine von Biogen unterstützte, multizentrische, nordamerikanische Studiengruppe, die großangelegte Studien zu Bildgebung, Biomarkern und Genetik durchführt. Im Rahmen dieser Kollaboration wurde versucht, unterschiedliche Genloci mit Daten aus der Amyloid beta (Ab) PET und CSF Tau Konzentration zu assoziieren. Insgesamt wurden 943 Patienten und Kontrollen mit einem PET AV45 aus der ADNI Kohorte (15 % AD, 50 % MCI, 35 % normal) eingeschlossen. Die beste Korrelation zwischen der Amyloid-Belastung im PET wurde mit dem ApoE e4 Allel gefunden. Etwa 20 % der Ab Variabilität konnte darüber erklärt werden. Andere Genloci waren die ABCA7 Variante rs4147929 sowie Veränderungen nahe CLU und CR1. Bezüglich des CSF pTau Levels fanden sich ebenfalls Assoziationen mit dem ApoE e4 Allel sowie zudem mit BIN1, INPP5D, PICALM und TREM2.

Fazit: *Tau-Protein und β -Amyloid Belastung sind beide mit dem ApoE e4 Allel assoziiert. Darüber hinaus sind jedoch Assoziationen mit anderen Genloci sehr heterogen, so dass unterschiedliche Gene in der Ablagerung von Amyloid oder Tau-Protein involviert sind.*

Estrada et al. Characterization of the underlying mechanism behind Alzheimer's disease loci using human genetics. [Poster]

4.3 Das totale Tau-Protein reflektiert frühe kortikale Veränderungen bei Alzheimer Erkrankung

Die Höhe des totalen Proteins im Liquor reflektiert die Intensität des neuronalen Zellschadens. Einen sehr hohen Anstieg findet man daher z.B. bei der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung oder auch bei einem Schlaganfall, während der Anstieg bei Alzheimer Erkrankung (AD) nur gering ist. Besonders hohe Konzentrationen des totalen Tau-Proteins (T-Tau) wurden auch bei rasch progredienten AD-Verläufen gemessen. Die hier dargestellte Studie untersuchte retrospektiv Daten aus der Cleveland Clinic Center for Brain Health Biobank aus den Jahren 2013-2016. Insgesamt wurden 70 Patienten mit AD-Beginn innerhalb von 3 Jahren nach der Liquorevaluation untersucht. Die Symptome waren ebenso wie die CSF-Parameter typisch für eine AD. 14 Patienten hatten ein T-Tau >1000pg/ml. MRI Volumetrien des Hippocampus, des inferioren lateralen Ventrikels und des kortikalen grauen Volumens wurden bei 5 Patienten mit einem erhöhten T-Tau (HT-Tau) und bei 32 Patienten mit einem weniger erhöhten T-Tau (LT-Tau) ausgewertet. Die HT-Tau und LT-Tau Patienten unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Bildungsgrad, ApoE e4 und Dauer der Erkrankung. Die HT-Tau Patienten hatten signifikant häufiger eine Aphasie als Frühsymptom gegenüber den LT-Tau Patienten (χ^2 Test $p=0.02$) und hatten einen signifikant geringeren MOCA Score (13.5 vs 16.8, Mann Whitney $p=0.04$). In den MRT Daten wiesen HT-Tau Patienten ein signifikant geringeres Volumen der kortikalen grauen Substanz auf (Mann Whitney $p=0.036$).

Fazit: *Besonders hohe Konzentrationen des totalen Tau-Proteins von über 1000 pg/ml weisen bei Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung auf eine frühe Beteiligung der kortikalen grauen Substanz hin. Sie sind mit frühen kortikalen Hirnwerkzeugstörungen assoziiert.*

Pillai et al. Elevated cerebrospinal fluid total Tau levels reflects predominant cortical involvement in Alzheimer's disease [Poster]

4.4 Kann der Nachweis von Tau-Protein in der Haut als Surrogatparameter für die Alzheimer Erkrankung benutzt werden?

Die Ablagerung von Tau-Protein ist eine der typischen Veränderungen in neuropathologischen Untersuchungen. Mit einer Tau-Pathologie ist auch das Protein BIN1 assoziiert. Bisher lässt sich eine Alzheimer Erkrankung vornehmlich durch die Kombination aus typischer Klinik, veränderten Liquorwerten sowie einer entsprechenden Bildgebung mit β -Amyloid Nachweis im PET sichern. Diese Studie untersuchte, ob eine Tau-Pathologie auch in der Haut nachgewiesen werden kann. Es wurden Hautbiopsien von 80 gesunden Kontrollen und 20 AD Patienten ausgewertet. Die mRNA Expression von 2 Tau-Isoformen (3R und 4R) sowie BIN1 wurde mittels RT-qPCR quantifiziert. Zudem wurde p-Tau-Protein und BIN1 immunhistochemisch nachgewiesen. Die Tau-Isoform 3R und BIN1 wurde bei AD-Patienten signifikant stärker exprimiert als bei gesunden Kontrollen. Dagegen zeigte sich für die 4R-Isoform kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Immunhistochemie wies ein gering erhöhtes p-Tau bei AD-Patienten nach. Das BIN1 Protein war immunhistochemisch bei AD-Patienten deutlich stärker nachweisbar.

Fazit: Sollten sich die Ergebnisse in einer größeren Studie replizieren lassen und zwischen AD-Patienten und gesunden Personen verlässlich differenzieren, wären Hautbiopsien eine einfache diagnostische Methode, um eine AD zu sichern. Interessant wäre auch zu überprüfen, ob sich die Veränderungen unter einer entsprechenden anti-Tau-Therapie zurückbilden könnten.

Macias et al. Expression of Tau and BIN1 in the skin of healthy subjects and alzheimers disease patients. [Platform session]

4.5 Aducanumab als neue Antikörper-Therapie der Alzheimer Erkrankung

Nachdem die Solanezumab-Studie bei sehr frühen Formen der Alzheimer Erkrankung ernüchternd negativ ausfiel, stellt sich die Frage, ob andere β -Amyloid Antikörper noch ein erfolgreiches Ergebnis erzielen können. Aducanumab (BIIB037) ist ein neuer monoklonaler Antikörper gegen Beta-Amyloid der Firma Biogen. In dieser randomisierten, doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten Phase 1b Studie (NCT01677572) wurden Patienten (50–90 Jahre) mit einem milden oder prodromalen AD und positiven Florbetapir PET eingeschlossen. Die Patienten erhielten fixierte Dosierungen von Aducanumab oder Plazebo in einem Verhältnis von 3:1 für 52 Wochen, stratifiziert durch den ApoE ϵ 4 Status. Insgesamt wurden 196 Patienten eingeschlossen. Interessanterweise kam es unter Aducanumab zu einem signifikanten Abfall des A β im PET (-0,171 [0.029] vs 0,014 [0,018], $P < 0,001$) und einer Verlangsamung der kognitiven Verschlechterung gemessen am CDR-SB und MMSE).

Fazit: Aducanumab zeigt zumindest in dieser kleinen Phase 1b Studie ein interessantes Ergebnis. Insofern bleibt zu hoffen, dass sich dies in den noch kommenden Phase 2 und 3 Studien bewahrheitet.

Viglietta et al. Titration dosing of aducanumab: Results of a 12-month interim analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 1b study (PRIME) in patients with prodromal or mild Alzheimer's Disease [Platform session]

4.6 Was macht American Football mit dem Kopf?

Es ist nicht neu, dass wiederholte Kopftraumen ein Risikofaktor für die Entstehung einer Alzheimer Erkrankung sind. Es ist auch bereits bekannt, dass American Football keine gesunde Sportart ist. Die vorliegende Studie untersuchte jetzt, inwieweit das totale Tau-Protein im Plasma (nicht im Liquor) ein Biomarker für eine chronische traumatische Enzephalopathie (CTE) ist. Insgesamt wurden 96 frühere Profi-Spieler der NFL, die an einer CTE leiden, untersucht. Diese wurden mit 25 age matched Kontrollen

verglichen. Der kumulative Head Impact Index (CHII) wurde erhoben, um abzuschätzen, wie häufig repetitive Kopftraumen waren. Es zeigte sich, dass ein höherer CHII ein höhere Plasma T-Tau bei NFL Spielern vorhersagte ($p=0,0137$). Eine erhöhtes Plasma T-Tau $> 3,56$ pg/mL war zu 100% spezifisch bei 12 früheren NFL Spielern, keiner der Kontrollen erreichte diese Werte.

Fazit: Das totale Tau-Protein im Plasma könnte ein nützlicher Biomarker für repetitive Kopftraumen und die Entstehung einer chronischen traumatischen Enzephalopathie sein. Dies wäre auch nützlich bei anderen Sportlern wie z.B. Boxern oder auch Fußballern.

Alosco et al. An Investigation on Repetitive Head Impact Exposure and Plasma Total Tau Concentrations in Former National Football League Players [Platform session]

5. Schmerz

Reto Agosti

5.1. AAN 2017, Boston: Schwerpunkt Migräne und Kopfschmerzen

Am diesjährigen AAN in Boston bot der ‚Headache‘-Schwerpunkt ca. 15 Courses, Sessions und Poster Sessions zu diversen Kopfschmerzthemen wie Migräne, Cluster, Burden of disease, Grundlagen u.a.m. Im Vordergrund standen die CGRP-Studiendaten, die von Amgen und Alder präsentiert wurden. Amgen betreibt auch schon eine Headache Awareness-Kampagne, ohne dass ihr künftiges Produkt, der GCRP-Antikörper Erenumab, genannt wird.

CGRP – diese vier Buchstaben, stehend für Calcitonin Gene Related Peptide, sind die Verkörperung eines neuen Wirkprinzips im Verständnis der Migräneentstehung und führt nun zu einer ganzen Reihe von klinischen Versuchen mit monoklonalen Antikörpern in der Kopfschmerztherapie.

Die CGRP-Story begann mit der Peptid-Biochemie der 60er Jahre, als dank technischem Fortschritt kleinste Peptidmoleküle gefunden und analysiert werden konnten. In diese Gruppe gehören VIP und Calcitonin. Durch alternatives Splicing entsteht ein weiteres Peptid, CGRP.

Es ist der Verdienst von Lars Edvinsson, einem Angiologieforscher aus Lund, und Peter Goadsby, einem damals sehr jungen australischen Neurologen, zu entdecken, dass CGRP im Jugularisblut während Migräneattacken ansteigt und interiktal kaum messbar ist. Die nachfolgende Forschung entdeckte, dass CGRP und seine Bindungsstelle, der CGRP-Rezeptor, im Hirnstamm, dem Trigeminusganglion und zahlreichen anderen Organen im ganzen Körper zu finden sind. CGRP ist in Arteriolen ein starker Dilatator und ein Neurotransmitter des ersten trigeminalen Neurons

im Kontakt mit dem zweiten. Intravenöse Verabreichung von CGRP verursacht migräneähnliche Symptome, so dass nichts naheliegender war, als das CGRP-System zu blockieren.

Als Vorreiter gilt die Firma Boehringer Ingelheim, die einen CGRP-Rezeptor-Antagonist als infundierbares Peptid testeten, was die Migräne gut blockierte, aber nicht in eine orale Darreichungsform gebracht werden konnte und so gestoppt wurde. Zwei orale Substanzen der Firmen Merck bzw. MSD zeigten bei täglicher Anwendung transiente Transaminasenerhöhungen ohne permanenten Leberschaden und wurden ebenfalls nicht weiterentwickelt.

Nun entwickelten vier Firmen (Amgen, Lilly, TEVA und Alder) verschiedene CGRP-Antikörper für Migräne- und Clusterkopfschmerzen. Alle bisherigen Resultate sind vielversprechend bei sehr hoher Sicherheit und ausgezeichneter Verträglichkeit. Die Antikörper von Lilly (Galcaceumab), TEVA und Alder (Eptinezumab) sind gegen CGRP gerichtet, während die Antikörper von Amgen/Novartis (Erenumab) den CGRP-Rezeptor blockieren.

Amgen publizierte in einer Medieninformation im September 2016 zeitgleich mit der DGN-Tagung in Mannheim die ersten Doppelblind-Daten für episodische Migräne. Auffallend war bereits damals ein signifikantes Absinken der monatlichen Migränefrequenz bei sehr guter Toleranz. Überraschenderweise konnte erstmals über eine Effizienzklasse „100% Reduktion der Kopfschmerzen“ berichtet werden. Bisherige Substanzen konnten im besten Fall eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerzen zeigen.

Am AAN wurden weitere Effizienz- und Verträglichkeitsdaten von Erenumab (Amgen/Novartis) für episodische und chronische Migräne publiziert sowie von Eptinezumab (Alder) für chronische Migräne. Eine einzelne Dosis von Eptinezumab führte zu einer signifikanten Reduktion von Migränetagen bei Patienten mit chronischer Migräne, gemessen in der 75 %-Responder-Rate. In der Posthoc-Analyse wurde ein Wirkbeginn schon nach 24 bis 48 h festgestellt. Die in den ersten 4 Wochen erzielte Reduktion der Migräne-Frequenz wurde im Verlauf der Studie beibehalten. Die Tolerabilität war allgemein gut und es kam nicht zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

ALD403 (Eptinezumab) Reduced the Proportion of Patients Experiencing Migraine vs. Baseline

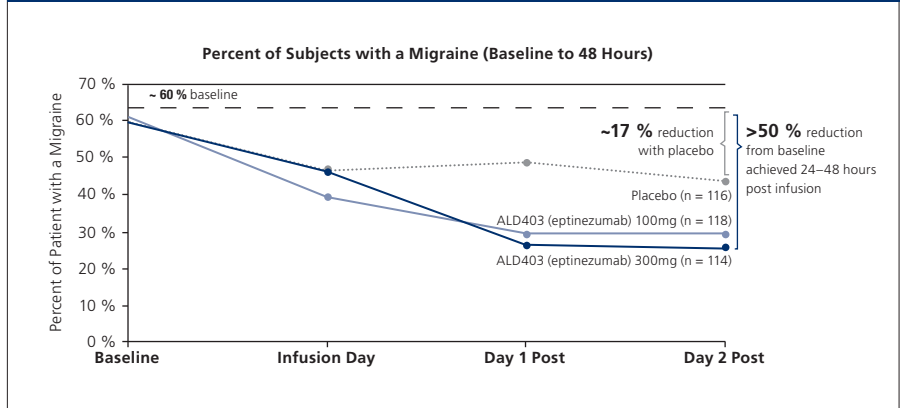


Abb. 1: Randomized, double-blind placebo controlled trial of ALD403 in the prevention of chronic migraine. Early efficacy onset one to two days after initial infusion.

Change From Baseline in Number of Monthly Migraine Days

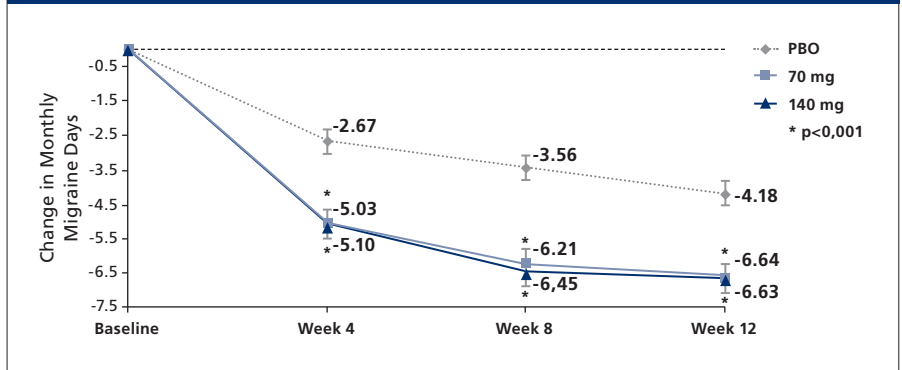


Abb. 2: Evaluating the efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine prevention in phase 2 randomized double-blind placebo-controlled study.

6. Epilepsie

Barbara Tettenborn

- 6.1 Überblick und Zusammenfassung: Was ist neu 2017?
- 6.2 Aktuelle Definition einer Epilepsie
- 6.3 Neue Klassifikation der epileptischen Anfälle
- 6.4 Neue Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome
- 6.5 Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene bei möglicher Autoimmunenzephalitis (AE) und „new onset“ refraktärem Status epilepticus (NORSE)
- 6.6 Kortikale Elektrodenstimulation in der Behandlung der fokalen Epilepsie
- 6.7 Verträglichkeit von Lacosamid und Zonisamid in der Behandlung älterer Epilepsie-Patienten
- 6.8 Intravenöse Immunglobulin-Gabe zur Behandlung therapieresistenter Epilepsiepatienten mit fokaler kortikaler Dysplasie
- 6.9 Neueste Daten zu Epilepsie und Schwangerschaft (EURAP)

6.1 Überblick und Zusammenfassung: Was ist neu 2017?

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat kurz vor der AAN-Tagung neue Klassifikationen für epileptische Anfälle sowie für Epilepsien und epileptische Syndrome vorgelegt. Bei immer mehr Syndromen, die mit epileptischen Anfällen einhergehen, gelang die Zuordnung des gene-

tischen Defektes. Teilweise spiegeln sich diese Erkenntnisse in der neuen Klassifikation wider. Auf dem Gebiet der Bildgebung haben sich ebenfalls einige Fortschritte ergeben, die eine häufigere ätiologische Zuordnung symptomatischer Anfälle erlaubt. Die Bedeutung immunologischer Aspekte nimmt auch für die Epileptologie weiter zu und hat erhebliche therapeutische Konsequenzen. Wie jedes Jahr gibt es neue Studienergebnisse aus dem Bereich der medikamentösen, aber auch nicht-medikamentösen antikonvulsiven Behandlungsmöglichkeiten sowie Daten zur Medikamentensicherheit einschließlich Teratogenitätsdaten aus dem europäischen Schwangerschaftsregister EURAP.

6.2 Aktuelle Definition einer Epilepsie

Die Diagnose einer Epilepsie kann dann gestellt werden, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und Befunde vorliegen, die auf die Prädisposition für weitere epileptische Anfälle hinweisen, z. B. epilepsietypische Potenziale im Elektroenzephalogramm und/oder zum Anfallsereignis passende strukturelle Läsionen in der Bildgebung. Das isolierte Auftreten eines epileptischen Anfalls ohne weitere richtungsweisende Befunde rechtfertigt nicht die Diagnose eines Anfallsleidens. Die zuständige Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat in ihrem offiziellen Bericht vorgeschlagen, Epilepsie zu definieren als jeden der folgenden Umstände:

- wenigstens 2 unprovizierte (oder Reflex-) Anfälle, die im Abstand von >24 h aufgetreten sind
- ein unprovizierter (oder Reflex-) Anfall bei einer Zehnjahreswahrscheinlichkeit, die in etwa derjenigen entspricht, die nach 2 unprovizierten Anfällen besteht ($\geq 60\%$)
- Diagnose eines Epilepsiesyndroms

Neu wurde auch die Rückbildung einer Epilepsie definiert:

Die Rückbildung einer Epilepsie wird bei Personen angenommen, die entweder ein altersbezogenes Epilepsiesyndrom hatten und der relevanten Altersgruppe entwachsen sind oder die mehr als 10 Jahre anfallsfrei sind und seit mindestens 5 Jahren keine Antikonvulsiva mehr eingenommen haben.

6.3 Neue Klassifikation der epileptischen Anfälle

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat kürzlich neue Klassifikationen für epileptische Anfälle sowie für Epilepsien und epileptische Syndrome vorgelegt (Fisher et al 2017a+b, Scheffer et al 2017). In den folgenden Abschnitten zu Epilepsien und epileptischen Anfällen wird die neue Klassifikation insofern berücksichtigt, als jetzt neue Begriffe für die Beschreibung der epileptischen Anfälle verwendet und den bisher gebräuchlichen gegenübergestellt werden. Neuerungen können auf diese Weise unkompliziert nachvollzogen werden. Die bisherigen Bezeichnungen für spezifische Epilepsiesyndrome werden in den folgenden Kapiteln beibehalten, da sie seit langer Zeit etabliert sind. Auf spezielle Empfehlungen der neuen Klassifikation wird jeweils verwiesen.

Nach der von der ILAE anerkannten Definition ist ein epileptischer Anfall „ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen aufgrund abnormer exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn“ (Fischer et al 2005). Im Gegensatz zur Epilepsiedefinition fehlt in der Anfallsdefinition die Voraussetzung einer dauerhaften Pathologie des Gehirns, die unprovokede Anfälle generieren kann. Ein epileptischer Anfall kann, muss aber nicht, Symptom einer Epilepsie sein.

Bis vor wenigen Wochen war die 1981 von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) vorgelegte Klassifikation epileptischer Anfälle gültig. Bereits seit langem wurde wegen der zwischenzeitlichen Fortschritte in der Forschung bezüglich Ätiologie und Pathomechanismen über eine notwendige Revision diskutiert. Eine Revisionsempfehlung von 2010 nahm eine präzise und kritische Analyse bisheriger Zuordnungen und

Begriffe vor. Sie ist als wegweisende Diskussionsgrundlage für die jetzt vorliegende neue Klassifikation epileptischer Anfälle zu sehen.

Im Unterschied zur bisherigen Klassifikation von 1981 ermöglicht die neue Klassifikation eine viel flexiblere Beschreibung der Anfälle. Aufgrund der Bedeutung hinsichtlich diagnostischer, therapeutischer und sozialmedizinischer Konsequenzen hat die Beschreibung eines Anfalls in Bezug auf eine Bewusstseins Einschränkung einen besonderen Stellenwert. Die neue Klassifikation versteht sich bewusst als grundlegende Einteilungsmatrix. Es wird empfohlen, wesentliche Anfallsmerkmale als Freitext zu beschreiben. Der Begriff „partial“ wird zugunsten des Begriffs „fokal“ aufgegeben. Der Begriff „komplex-(fokal)“ wird nicht mehr empfohlen, da er wenig zum Verständnis beiträgt. Im Unterschied zur Empfehlung der ILAE 2010 wird der Begriff „dyskognitiv“ nicht eingeführt mit der Begründung der nicht ausreichenden Eindeutigkeit.

Fokaler Beginn		Generalisierter Beginn	Unklarer Beginn
<i>Ohne Bewusstseins-Störung (Awareness)</i>	<i>Mit Bewusstseins-Störung (Awareness)</i>		
Beginn mit motorischen Symptomen	Motorisch <ul style="list-style-type: none"> • Tonisch-klonisch • motorisch 	Motorisch <ul style="list-style-type: none"> • Tonisch-klonisch • Epileptische Spasmen 	
Beginn ohne motorische Symptome	Ohne motorische Symptome (Absence)	Ohne motorische Symptome	
Fokal beginnend sekundär bilateral tonisch-klonisch			
		Nicht klassifizierbar	

Fisher RS et al. Operational classification of seizures types by the International League against epilepsy: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522-530.

6.4 Neue Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

Die bis vor wenigen Wochen gültige internationale Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Syndromen von 1989 stützte sich zur Einteilung auf die Parameter des Erkrankungsalters, der vermuteten Ätiologie sowie der Ausdehnung der beteiligten Hirnareale. Des Weiteren gab es sogenannte „spezielle Syndrome“ sowie „nicht eindeutig klassifizierbare Epilepsien“. Zunehmende Kenntnisse der zugrundeliegenden Pathomechanismen und der Ätiologie ließen sich immer weniger mit diesem vergleichsweise starren Einteilungsprinzip vereinbaren. Ein erster Vorschlag für eine Revision der Klassifikation erfolgte 2010, auf der Grundlage dieses Konzepts wurde von der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2017 eine neue Klassifikation der Epilepsien mit einem mehrstufigen Einteilungskonzept entwickelt. Das Konzept erlaubt es, die Klassifizierung einer Epilepsie entsprechend des jeweiligen Standes klinischer und diagnostischer Informationen vorzunehmen. Dabei sind primär die Anfallstypen die Grundlage zur Festlegung des Epilepsietyps. Unterschieden werden fokale bzw. generalisierte Epilepsien, kombinierte Epilepsien mit fokalen und generalisierten Anfällen und unbekanntes Epilepsien. Die Zuordnung zu einem spezifischen Epilepsiesyndrom stellt die dritte Stufe der Klassifikationsmöglichkeit dar. Die neue Klassifikation berücksichtigt strukturelle, genetische, infektiöse, metabolische, immunologische und unbekannte ätiologische Faktoren. Neu ist auch die Berücksichtigung von Komorbiditäten als spezifische Risikofaktoren für die Prognose. Es wird unter anderem empfohlen, den Begriff „benigne“ nicht mehr zu verwenden, da die tatsächlichen Konsequenzen der so benannten Epilepsien bagatellisiert werden. Stattdessen wird empfohlen, Begriffe zu verwenden, die die Prognose der jeweiligen Epilepsien präziser beschreiben, wie z.B. „selbstlimitierend“ oder „pharmakoresponsiv“.

Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521

6.5 Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene bei möglicher Autoimmunenzephalitis (AE) und „new onset“ refraktärem Status epilepticus (NORSE)

Bei Patienten mit neu manifestierter Epilepsie im Erwachsenenalter bleibt auch heute noch trotz bestmöglicher Diagnostik die Ätiologie in einem erheblichen Prozentsatz unklar. Bis zu 20 % dieser ätiologisch unklaren Patienten haben möglicherweise eine autoimmune Genese. Der Nachweis entsprechender Antikörper und der daraus abzuleitenden Therapie ist mit einem besseren Outcome bezüglich Anfallsrezidiven und Anfallshäufigkeit vergesellschaftet.

Die Häufigkeit von Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene bei Patienten mit möglicher AE oder NORSE ist nicht bekannt. NORSE kann die erste Manifestation einer anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis sein. In einer japanischen Studie wurden Patienten mit einer möglichen AE (n=98) zwischen Januar 1999 und August 2016 eingeschlossen und ein Antikörper-Screening durchgeführt.

Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene wurden bei 38 von 98 (39 %) nachgewiesen, einschliesslich NMDA Rezeptor (NMDAR)-Antikörper (n=32), AMPAR-Antikörper (n=3), LGI1-Antikörper (n=2), GABA_bR-Antikörper (n=2) und noch nicht charakterisierte Antikörper (n=2). Zwei Patienten hatten mehrere Antikörper. 27 der 38 Patienten mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene reagierten positiv auf die Immuntherapie, 28 (74 %) erholten sich vollständig nach im Mittel 29 Monaten (range 1-179). 11 der 98 (11 %) Patienten zeigten die klinischen Kriterien von NORSE, keiner dieser Patienten hatte Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene. Patienten mit NORSE präsentierten sich mit einem Status epilepticus in der Folge von Fieber, waren hochgradig therapie-refraktär zu konventioneller antikonvulsiver Medikation und zur Gabe von Immunglobulinen oder Steroiden, aber 3 von 5 Patienten reagierten positiv auf die Gabe von Cyclophosphamid. Nur 3 der 12 (25 %) Patienten mit NORSE besserten sich signifikant, hatten aber immer noch häufige Anfälle im Verlaufsbeobachtungszeitraum von im

Median 10 Monaten (range 3-84). Das initiale Schädel MRI der Patienten mit NORSE war unauffällig, aber Verlaufs-MRI-Untersuchungen zeigten bei 9 von 11 Patienten symmetrische T2/FLAIR Hyperintensitäten im Hippokampus, Amygdala, der Inselregion, Claustrum, Thalamus und dem perisylvischen Operculum. Bei 10 von 12 (83 %) Patienten entwickelte sich eine Hirnatrophie. Die Autopsie eines Patienten zeigte eine unspezifische hippocampale Pathologie.

Fazit: Bei 39 % der Patienten mit klinisch vermuteter Autoimmunenzephalitis konnten Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene nachgewiesen werden. 74 % dieser Patienten zeigten im Verlauf eine klinische Besserung. Demgegenüber hatten die Patienten mit NORSE keine Antikörper, waren refraktär zu Immuntherapien und hatten ein deutlich schlechteres klinisches Outcome. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Kontrast zu früheren Publikationen zur Thematik von NORSE, wo nicht selten eine autoimmune Ätiologie vermutet wurde und auch ein Behandlungsversuch mit Immuntherapien als indiziert angesehen wurde. Zu dieser wahrscheinlich oft unterschätzten immunologischen Ätiologie therapieresistenter Anfälle wird es sicher in Zukunft noch zahlreiche neue Studien geben, die hoffentlich Aufschluss über generelle Therapieempfehlungen geben werden.

[S21.007] Iizuka T et al. Antibodies to neuronal surface antigens in possible autoimmune encephalitis and new-onset refractory status epilepticus (NORSE)

6.6 Kortikale Elektrodenstimulation in der Behandlung der fokalen Epilepsie

Bei Patienten mit therapierefraktären epileptischen Anfällen aufgrund einer fokalen zerebralen Pathologie ist die Resektion des epileptogenen Fokus theoretisch die effizienteste Behandlungsmöglichkeit. Wenn aber der epileptogene Fokus z. B. im eloquenten Kortex liegt, ist die chirurgische Behandlung nicht möglich. Lundstrom und Mitarbeiter haben bei 13 Patienten mit therapieresistenten Anfällen und Inoperabilität aufgrund Fokuslokalisation im eloquenten Areal eine kontinuierliche kortikale elek-

trische Stimulation über chirurgisch implantierte subdurale Grids und Tiefenelektroden durchgeführt. Es wurden initial Elektroden wie beim intrakraniellen EEG-Monitoring (iEEG) verwendet, die später durch permanente Elektroden ausgetauscht wurden. Die Stimulationsparameter wurden so angepasst, dass die Häufigkeit der interiktalen Spikes bestmöglich reduziert wurde. Evaluiert wurden im Verlauf Anfallsintensität, Anfallshäufigkeit und Lebensqualität.

Die mittlere Abnahme der Anfallsfrequenz betrug 80 % (range 33-100 %). Zehn (77 %) der 13 Patienten berichteten über eine Verbesserung der Anfallsintensität und der Lebensqualität. Die interiktale Spike-Rate war bei allen Patienten signifikant reduziert. Die mittlere Spike-Rate sank von 0,61 auf 0,08 IED/s ($p=0,002$).

Fazit: Kontinuierliche kortikale Elektrodenstimulation könnte eine angemessene Therapieoption bei Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie und Läsionen in kritischen kortikalen Gebieten darstellen. Ebenso kommt diese Methode möglicherweise bei Patienten in Betracht, bei denen zumindest erst einmal eine potentiell reversible Behandlungsmethode gewählt werden möchte. Dabei kann die interiktale Spike-Rate als Marker für die Behandlungseffizienz dienen.

[S 21.008] Lundstrom B et al. Chronic Cortical Electrode Stimulation is Effective for Focal Epilepsy

6.7 Verträglichkeit von Lacosamid und Zonisamid in der Behandlung älterer Epilepsie-Patienten

Die Prävalenz von Epilepsien ist im höheren Lebensalter etwa doppelt so hoch wie bei jungen Erwachsenen, die Inzidenz steigt jenseits des 60. Lebensjahres überproportional an. Im allgemeinen ist bei den älteren Patienten mit adäquater medikamentöser Behandlung eine gute bis sehr gute Anfallskontrolle zu erzielen, aber die Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate der Antikonvulsiva stellt gerade im höheren Lebensalter ein Problem dar.

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden Epilepsiepatienten älter als 60 Jahre unter der Behandlung mit Lacosamid (LCS) oder Zonisamid (ZNS) genauer untersucht. Es wurden die Epilepsiedauer, Anfallsfrequenz, Anfallssemiologie, begleitende Medikation und medizinische Komorbiditäten analysiert. Das primäre Zielkriterium war der Anteil von Patienten, die bis zum Studienende die Medikation weiter einnahmen (retention rate).

Insgesamt wurden 84 LCS und 39 ZNS Patienten analysiert. Durchschnittliches Alter der mit LCS behandelten Patienten betrug $70,7 \pm 7,0$ Jahre, 50 % waren therapieresistent, 78,4 % hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Anamnese. Das mittlere Follow up betrug $22,6 \pm 21,2$ Monate. Zum Zeitpunkt des letzten Kontrolltermins lag die Abbruchrate bei 30 %, 51 % der Patienten waren anfallsfrei. Von den 21 Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten 8 (38 %) wegen Schwindel und Gangunsicherheit.

Das mittlere Alter der mit ZNS behandelten Patienten lag bei $69,7 \pm 6,9$ Jahren, 51 % waren therapieresistent, 43,6 % hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Anamnese. Das mittlere Follow up betrug $46,3 \pm 38,3$ Monate. Beim letzten Kontrolltermin hatten 31 % die Therapie abgebrochen, die Rate an anfallsfreien Patienten lag bei 67 %. Von den 12 Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten 3 (25 %) wegen Müdigkeit.

Fazit: Aufgrund dieser Studienergebnisse stellen Lacosamid und Zonisamid mögliche Optionen für die Behandlung von älteren Menschen mit Epilepsie dar. Die Therapie-Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen ist in etwa vergleichbar mit derjenigen anderer Antikonvulsiva, die häufig im höheren Lebensalter eingesetzt werden.

[P 5.226] Nicolas J et al. Tolerability of Lacosamide and Zonisamide in the treatment of elderly patients with epilepsy

6.8 Intravenöse Immunglobulin-Gabe zur Behandlung therapieresistenter Epilepsiepatienten mit fokaler kortikaler Dysplasie

Fokale kortikale Dysplasie ist eine häufige Ursache therapieresistenter epileptischer Anfälle. Teilweise konnten bei der Aufarbeitung des anlässlich epilepsiechirurgischer Eingriffe gewonnenen Gewebes entzündliche Veränderungen festgestellt werden. Positive Einzelfall-Erfahrungen mit der Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) bei Kindern mit therapieresistenten Anfällen aufgrund fokaler kortikaler Dysplasie haben eine kanadische Arbeitsgruppe dazu veranlasst, eine systematische Literaturrecherche zu diesem Thema durchzuführen.

Die Autoren fanden 4 Beobachtungsstudien – prospektiv oder retrospektiv – in der Literatur. Primäres Zielkriterium war eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion nach Gabe von IVIG in Abwesenheit von irgendeiner anderen Therapieänderung.

Insgesamt erfüllten nur 8 Patienten die Einschlusskriterien, die IVIG Dosis lag zwischen 0,2 und 1 g/kg/Tag an drei bis sechs aufeinanderfolgenden Tagen mit Wiederholungen im medianen Abstand von 5 Monaten über einen Gesamtbehandlungszeitraum von bis zu 9 Jahren (Median 3,7 Jahre). IVIG reduzierte die Anfallsfrequenz bei 6 von 8 Patienten ($p < 0,05$) über die gesamte Dauer der Behandlungszeit. Es traten keine oder nur leichte Nebenwirkungen in Form von passageren Parästhesien ($n=1$) oder transientem Temperaturanstieg ($n=1$) jeweils nach den Infusionen auf.

Fazit: Offensichtliche Einschränkung der Verwertbarkeit dieser Untersuchungsergebnisse ist die kleine Fallzahl. Da es sich um eine retrospektive Literaturrecherche handelt, ist auch ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Nichtsdestotrotz gibt dieses Ergebnis Anhalt dafür, dass IVIG bei Patienten mit therapieresistenten Anfällen aufgrund fokaler kortikaler Dysplasie hilfreich sein könnte. Verbindliche Aussagen zum Sinn oder Unsinn des Einsatzes von IVIG in der Behandlung therapieresistenter Anfälle lassen sich aufgrund dieser Studie allerdings nicht treffen.

[P 5.243] Al Amrani F et al. Intravenous Immunoglobulin as a treatment for intractable epilepsy secondary to focal cortical dysplasia.

6.9 Neueste Daten zu Epilepsie und Schwangerschaft (EURAP)

Im International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry (EURAP) werden die Daten von Frauen aus 42 Ländern prospektiv erfasst, die mit einer Epilepsie bzw. unter der Einnahme von Antiepileptika schwanger geworden sind. Nach Ausschluss der Schwangerschaften, die in einem Spontanabort endeten oder bei denen die Kinder einen genetischen Defekt hatten, konnten bis November 2016 12.541 Schwangerschaften prospektiv in die Analyse einbezogen werden, d. h. sie wurden spätestens in der 16. Gestationswoche in die Untersuchung eingeschlossen. 10.055 Frauen (80,2 %) hatten eine antikonvulsive Monotherapie, 1.997 (15,9 %) eine Zweifachkombination, 345 Frauen (2,8 %) nahmen 3 oder mehr Antikonvulsiva ein, 144 Frauen (1,1 %) hatten keine antikonvulsive Medikation im 1. Trimenon. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Lamotrigin, Carbamazepin, Valproat und Levetiracetam. Insgesamt hatten 595 Kinder schwere kongenitale Fehlbildungen, entsprechend einer Malformationsrate von 5,0 %. Dabei betrug die Rate unter Monotherapie 4,6 %, unter Polytherapie 7,0 %.

EURAP Interim Report November 2016

7. Sonstiges

Volker Limmroth

Spinale Muskelatrophie (SMA): erstmals kausale Behandlungsansätze durch Nusinersen (Spinraza®)

Die **spinale Muskelatrophie** (SMA) ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Untergang von motorischen Zellen im Vorderhorn des Rückenmarks und kommt bei 1/10.000 Geborenen vor. Typischerweise kommt es zu Muskelschwund, Atrophien, Lähmungen, teilweise auch unter Beteiligung der Hirnnerven. Klinisch werden grob 4 Typen unterschieden nach Schweregraden:

SMA Typ I – Akute infantile SMA (früher Werdnig-Hoffmann; freies Sitzen wird nie erlernt, häufig letaler Verlauf in den ersten beiden Lebensjahren durch Ateminsuffizienz oder Infektion)

SMA Typ II – Chronische infantile SMA (Intermediäre SMA; freies Sitzen wird erlernt, Gehen ohne Hilfe nie möglich, Erkrankungsbeginn meist im ersten Lebensjahr, schwere Behinderungen, eingeschränkte Lebenserwartung)

SMA Typ III – Juvenile SMA (früher Kugelberg-Welander; Gehen ohne Hilfe möglich, milder Verlauf, Lebenserwartung nicht deutlich reduziert)

SMA Typ IV – Adulte SMA (Erkrankungsbeginn variabel im Erwachsenenalter, u.U. auch erst in der 7. Lebensdekade)

Ursächlich für die SMA sind nach heutiger Vorstellung Veränderungen im *SMN1*-Gen (Survival Motor Neuron-Gen). Zwei extrem homologe Gene *SMN1* und *SMN2*, die sich insgesamt nur in 5 Basenpaaren voneinander

unterscheiden, liegen zusammen mit anderen Genen und Pseudogenen in einer 500 kb großen, invers duplizierten Region auf Chromosom 5q13, wobei die *SMN1*-Kopie telomerwärts, die *SMN2*-Kopie zentromerwärts liegt. Zwei der fünf Basenunterschiede liegen im Bereich der Exons 7 und 8 und werden in der Diagnostik zur Unterscheidung der 2 Gene genutzt. Ein fehlerhaftes Splicing von *SMN1/SMN2* führt nun zu einem fehlerhaften Genprodukt und bei SMA-Patienten zu einem reduzierten Wachstum von Axonen und/ oder beeinflusst den intraaxonalen Transport negativ.

Nusinersen ist ein sog. Antisense Präparat, das intrazellulär das Ablesen einer fehlerhaften mRNA blockieren kann, womit die Synthese eines fehlerhaften Peptids blockiert wird. Das Antisense-Prinzip ist eine Art Vorstufe der Gentherapie und besonders gut geeignet, um Erkrankungen zu behandeln, die durch die Synthese eines oder weniger falsch kodierter und damit unbrauchbarer Peptide oder Proteine entstehen.

In ersten Studien (ENDEAR, CHERISH) sind Kinder mit SMA I und II mit Nusinersen oder Placebo über mehrere Monate behandelt worden. Als klinische Endpunkte dienten sowohl verbesserte motorische Fähigkeiten als auch progressionsfreies Überleben. Alle Endpunkte konnten hoch signifikant erreicht werden. Die FDA hat daher die Substanz bereits im Dezember 2016 im Rahmen des fast-track zugelassen.

Wie geht es in Europa weiter?

Mitte April hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine positive Empfehlung zur Erteilung der Marktzulassung für Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie abgegeben. Das CHMP hat Nusinersen im Rahmen eines beschleunigten Beurteilungsverfahrens evaluiert, das Patienten einen schnelleren Zugang zu Arzneimitteln ermöglichen soll, um medizinische Versorgungslücken zu schließen. Nusinersen ist dann das erste Arzneimittel zur Behandlung der SMA, das vom CHMP für die Zulassung in der Europäischen Union (EU) empfohlen wird.

Die positive Empfehlung des CHMP wird nun an die Europäische Kommission weitergeleitet. Diese ist für die Erteilung zentraler Marktzulassungen in der EU zuständig. Die Entscheidung der Europäischen Kommission wird in den nächsten Monaten erwartet.

Evidenzbasis der Empfehlung

Die Empfehlung basiert hauptsächlich auf der Beurteilung zweier zulassungsrelevanter placebokontrollierter Studien durch das CHMP, nämlich der Studien ENDEAR (infantile SMA) und CHERISH (später einsetzende SMA). Beide Studien belegen die klinisch relevante Wirksamkeit und das positive Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen.

- In ENDEAR – einer Studie zur infantilen SMA, bei der die Symptome im Säuglingsalter einsetzen – war der Prozentsatz der Säuglinge, die einen Meilenstein in der Entwicklung der motorischen Funktionen erreichten, unter Nusinersen signifikant höher als unter Placebo. Meilensteine der motorischen Entwicklung, die von einigen Patienten unter Nusinersen erreicht wurden, waren u. a. Strampeln, Kopfkontrolle, Sitzen und Krabbeln sowie die Fähigkeit, sich von der Rücken- in die Bauchlage und umgekehrt zu drehen. Zudem wurde bei der Abschlussanalyse bei den Patienten unter Nusinersen im Vergleich zu den Säuglingen unter Placebo eine Verbesserung des Mortalitätsrisikos bzw. des Risikos für die Notwendigkeit einer permanenten Beatmung beschrieben.
- Die Zwischenauswertung von CHERISH – einer Studie bei Patienten mit später einsetzender SMA – zeigte bei Patienten unter Nusinersen im Vergleich zu Patienten unter Placebo eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der motorischen Funktion. Verbesserungen der motorischen Funktion wurden anhand des Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) bestimmt. Der HFMSE ist ein verlässliches und valides Instrument, das eigens für die Beurteilung der motorischen Funktion von Kindern mit SMA entwickelt wurde.

- Daten aus einer unverblindeten Studie bei präsymptomatischen und symptomatischen Patienten, die mit großer Wahrscheinlichkeit eine SMA entwickeln, stimmten mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Studien überein und wurden als weiterer Beleg für die empfohlene Indikation erachtet. Die Ergebnisse der Studien belegen insgesamt das positive Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen bei Patienten mit SMA.
- Nusinersen wird intrathekal mittels Lumbalpunktion verabreicht. Es besteht ein Risiko, dass die Lumbalpunktion mit Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen) einhergeht.

Aktuelle Entwicklungen in der Neurologie 2017

Die Neurologie hat sich in den letzten Jahren in vielen Bereichen erfreulicherweise zu einem therapeutischen Fach entwickelt. Inzwischen sind die Entwicklungen allerdings derart schnell und die Halbwertszeit von Leitlinien und Therapieempfehlungen derart kurz geworden, dass es schwer geworden ist, einen kompletten Überblick über alle Gebiete der Neurologie zu behalten. Für aktuelles Wissen ist ein kontinuierliches Studium daher unabdingbar geworden.

Die Buchreihe „**Aktuelle Entwicklungen in der Neurologie**“ versucht, einmal jährlich die wichtigsten Entwicklungen der letzten 12 Monate darzustellen sowie neue Trends und Entwicklungen zu erfassen. Sie berücksichtigt insbesondere die jüngst in Vorträgen und Postern auf der Jahrestagung der American Academy of Neurology berichteten Neuigkeiten (für diese Ausgabe: Mai 2017). Die meisten Studien oder Ergebnisse von Untersuchungen sind daher zum Zeitpunkt der Publikation dieses Buches noch nicht in vollständiger Form veröffentlicht und lediglich als Abstract im Kongressband nachzulesen. Das Buch bietet die Möglichkeit, in wenigen Minuten einen Überblick über die neuesten Entwicklungen in wichtigen Bereichen der Neurologie zu gewinnen.