

# neuro aktuell

## PARKINSON

Medikamentös ausbehandelte  
Wirkfluktuationen

## MULTIPLE SKLEROSE

Palliativversorgung

## EPILEPSIE

Epileptische Anfälle  
bei Tuberöser Sklerose



02 | 23

# Praxis leicht gemacht.

Ab sofort verfügbar!

Neuaufgabe – therapietabellen Morbus Parkinson / RLS



## Umfassende Orientierung zum Thema Morbus Parkinson / RLS

Die bewährten **therapietabellen** widmen sich einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Neben der sehr guten Übersicht zur Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson bieten sie einen eigens für das Restless-Legs-Syndrom zusammengestellten Abschnitt. Die Informationen basieren stets auf aktuellsten Angaben und Leitlinien der DGN. Die Tabellen unterstützen die Tätigkeit von Neurologen bereits in der 9. Auflage.

Die 9. aktualisierte Auflage ist ab sofort im Shop der mgo Fachverlage unter [shop.mgo-fachverlage.de/therapietabellen](http://shop.mgo-fachverlage.de/therapietabellen) verfügbar.



Prof. Dr.  
Heinz Reichmann

»Die ersten acht Auflagen dieser Therapietabellen Morbus Parkinson und RLS haben erfreulicherweise eine weite Verbreitung und hohe Akzeptanz gefunden. Das Konzept einer tabellarischen Darstellung der wichtigsten Inhalte der Parkinson- und RLS-Therapie hat sich als sehr hilfreich für die Arbeit der Neurologin und des Neurologen in der täglichen Praxis erwiesen, was uns viele Rückmeldungen bestätigt haben.«

Prof. Dr. Heinz Reichmann

Heftverantwortlicher und Supervisor: Prof. Dr. Heinz Reichmann

## Unser Bestellservice



09221 / 949-346



09221 / 949-377



[kundenservice@mgo-fachverlage.de](mailto:kundenservice@mgo-fachverlage.de)



mgo fachverlage GmbH & Co. KG  
E.-C.-Baumann-Str. 5  
95326 Kulmbach

Finden Sie diese und zahlreiche weitere therapietabellen in unserem Shop – einfach und bequem bestellen unter:

[shop.mgo-fachverlage.de/therapietabellen](http://shop.mgo-fachverlage.de/therapietabellen)



Editorial	5
<b>Epilepsie</b>	
Epileptische Anfälle bei Tuberöser Sklerose: Neue Therapiemöglichkeiten <i>C. Brandt</i>	8
<b>Multiple Sklerose</b>	
Palliativversorgung für Multiple Sklerose: Wo stehen wir und wo wollen wir hin? <i>C. Selge, I. Kleiter</i>	13
<b>Parkinson</b>	
Medikamentös ausbehandelte Wirkfluktuationen – wann sind gerätegestützte Therapien indiziert? <i>G. Ebersbach</i>	19
Welche Rolle spielt der Biofaktor Vitamin B <sub>12</sub> bei Parkinson? <i>D. Birkelbach</i>	27
<b>Pharmaservice</b>	31
<b>Personalia</b>	33
<b>Vorschau   Impressum</b>	34



#### Schriftleiter

Dr. med. Jan-Ulrich Schlump,  
Witten Herdecke

#### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Sven Benson, Essen  
Dr. med. Christian Boßelmann, Tübingen  
Dipl.-Psych. Tim Brosowski, Bremen  
Prof. Dr. med. Peter Flachenecker,  
Bad Wildbad  
Prof. Dr. med. Tim Hagenacker, Essen  
Dr. med. Wolfgang Hausotter,  
Sonthofen/Allgäu  
Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.  
Matthias Keidel, Bayreuth  
Dr. med. Benjamin Reichenbach-Klinke,  
München  
Prof. Dr. med. Max Schmauß,  
Augsburg  
Prof. Dr. med. Reinhart Schüppel,  
Furth im Wald  
Dr. med. Volker Sepeur, Unna  
Prof. Dr. Rolf-Dieter Stieglitz,  
Basel/Schweiz  
Prof. Dr. med. Andreas Straube,  
München

**Gender-Hinweis:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

# neuro-fortbildungen.de

Der neurologische Fortbildungskalender.

Jetzt neu mit veranstaltungsübergreifender  
Filter- und Suchfunktion\*.



\* Bitte beachten Sie, dass die Informationen zu Veranstaltungen veraltet sein können. Bitte prüfen Sie die Angaben stets beim Veranstalter.



Alle neurologischen Fortbildungen  
auf einen Blick!  
[neuro-fortbildungen.de](https://neuro-fortbildungen.de)

neuro aktuell



## Pharmakotherapie bei Erkrankungen des ZNS

Die vor Ihnen liegende Ausgabe der **neuro** aktuell befasst sich mit drei schwerwiegenden und tief in die Lebensqualität eingreifenden Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks: Epilepsie, Multiple Sklerose und Morbus Parkinson. Während die Parkinson-Krankheit meist erst im höheren Lebensalter auftritt, ist Multiple Sklerose der häufigste Grund für Behinderungen im jungen Erwachsenenalter (Front Immunol 11-2020).

Da Betroffene häufig durch die vielseitigen Symptome dieser drei Erkrankungen, die die Lebensqualität stark beschneiden können, stark leiden und eine Verschlechterung des Verlaufs bestmöglichst vermieden werden sollte, ist eine adäquate Medikation von enormer Bedeutung. Auch wenn alle drei Erkrankungen nicht heilbar sind, gibt es eine Vielzahl an medikamentösen Therapieoptionen, die je nach Schwere und Stadium der Krankheit eingesetzt werden können. Die Autoren dieser Ausgabe legen den Fokus auf die medikamentöse Behandlung der drei neurologischen Erkrankungen.

Dr. Christian Brandt geht ab ► Seite 8 auf Epilepsie beim Tuberosen Sklerose Complex (TSC) ein, die sich häufig durch ihre Therapieresistenz auszeichnet. Neben der für die anderen Epilepsie-Formen üblichen Antiepileptika bzw. anfallssupprimierenden Medikationen werden zwei weitere Medikamente, Everolimus und Cannabidiol, für die Behandlung epileptischer Anfälle bei TSC empfohlen. Brandt geht auf die Studienlage zu den beiden Medikamenten ein und beschreibt Indikation, sowie deren Vor- und Nachteile. Er erläutert zudem grundlegend die Besonderheiten, Pathophysiologie und Diagnose des TSC und der damit einhergehenden Epilepsie-Form, von der 80–90 % der TSC-Patienten betroffen sind.

Dr. Charlotte Selge und Prof. Dr. Kleiter stellen in ihrem durch übersichtliche Abbildungen und Tabellen illustrierten Beitrag ab ► Seite 13 ein interdisziplinäres und multimodales Konzept zur Neuropalliativbehandlung schwer betroffener Patienten mit Multipler Sklerose unter anderem durch ein Fallbeispiel aus der Pra-

xis vor. Das Konzept, das aus fünf Säulen besteht, versucht, möglichst alle Symptome der Krankheit mit 1.000 Gesichtern sowie die speziellen Bedürfnisse sowie die individuellen Ziele der Betroffenen zu berücksichtigen und sie beim Erhalt ihrer Lebensqualität unterstützen soll.

Prof. Dr. Georg Ebersbach erklärt ab ► Seite 19, wann eine eskalative Therapie bei Morbus Parkinson durch eine tiefe Hirnstimulation oder eine Infusionstherapie indiziert ist. Hierfür stellt er einen pragmatischen Algorithmus vor, mit dem sich medikamentös ausbehandelte Fluktuationen beim Parkinson-Syndrom erkennen lassen.

Viel Freude und neue Erkenntnisse beim Lesen der aktuellen Ausgabe der **neuro** aktuell wünscht Ihnen

Ihre Fachredakteurin

Michelle Mück

# Zahlen | Daten | Fakten

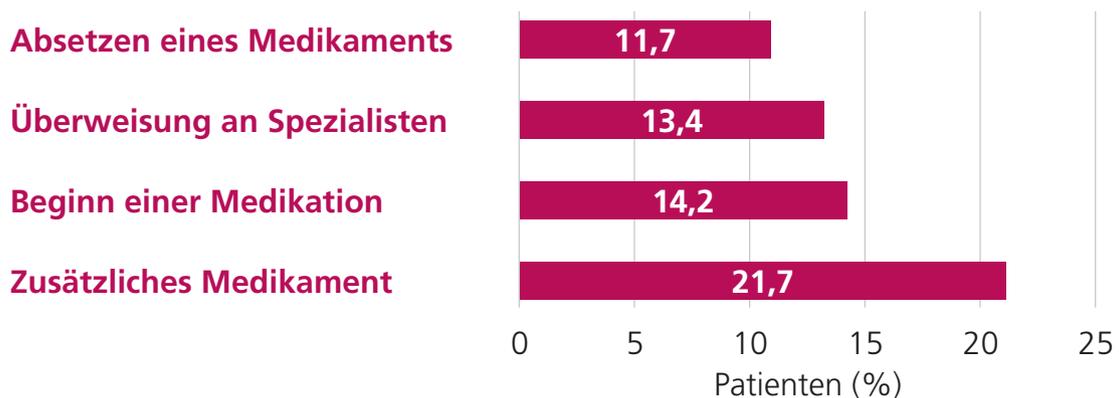
## Einfluss von Gentests auf die Behandlung von Epilepsiepatienten



**40 %** der Krampfanfälle bei Kindern haben einen genetischen Hintergrund

↓ Gentest

**49,8 %** der Fälle: Änderungen im Krankheitsmanagement



➔ **74,9 %** positive Einschätzung der Behandlungsergebnisse

➔ **64,7 %** der Fälle: Rückgang oder Elimination der Anfälle

# Aktuelle CME-Artikel zu Neurologie und Psychiatrie



**neuro aktuell** stellt Ihnen ausgewählte Beiträge zusätzlich als zertifizierte Fortbildung zur Verfügung. Sie können online zeit- und ortsungebunden pro Artikel bis zu 4 CME-Punkte erwerben, die Ihnen von der Bundesärztekammer angerechnet werden.



Alle CME-Artikel der **neuro aktuell** finden Sie auf [cme.mgo-fachverlage.de](http://cme.mgo-fachverlage.de)

NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE

## **Epileptische Anfälle bei Tuberöser Sklerose: Neue Therapiemöglichkeiten**

Mit freundlicher Unterstützung von **neuro aktuell**  
Kursdauer bis 14.02.2024

Zertifiziert durch die Bayerische Landesärztekammer mit bis zu **4 CME-Punkten**

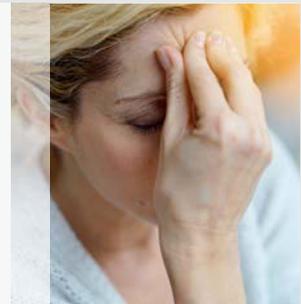


NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE

## **Posttraumatische Kopfschmerzen**

Mit freundlicher Unterstützung von **neuro aktuell**  
Kursdauer bis 17.01.2024

Zertifiziert durch die Bayerische Landesärztekammer mit bis zu **4 CME-Punkten**

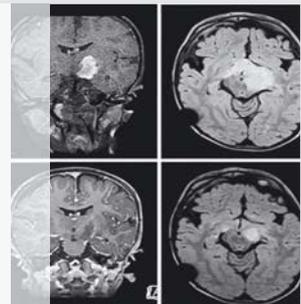


NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE

## **Neue Entwicklungen in der Therapie kindlicher Hirntumore**

Mit freundlicher Unterstützung von **neuro aktuell**  
Kursdauer bis 21.12.2023

Zertifiziert durch die Bayerische Landesärztekammer mit bis zu **4 CME-Punkten**

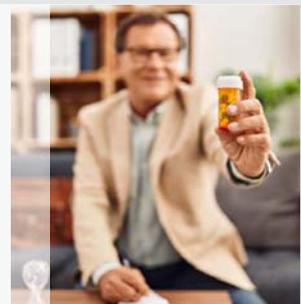


NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE

## **Psychopharmaka oder Psychotherapie oder beides? Versorgungspraxis bei psychischen Störungen**

Mit freundlicher Unterstützung von **neuro aktuell**  
Kursdauer bis 11.10.2023

Zertifiziert durch die Bayerische Landesärztekammer mit bis zu **4 CME-Punkten**



# Epileptische Anfälle bei Tuberöser Sklerose: Neue Therapiemöglichkeiten

C. Brandt

## Klinik, Pathophysiologie und Genetik des

### Tuberöse Sklerose Complexes

Der Tuberöse Sklerose Complex (TSC) ist eine seltene Multisystemerkrankung, die das Gehirn, aber auch zahlreiche andere Organsysteme betrifft. 80–90 % der Betroffenen, zumindest soweit sie in Kliniken vorstellig werden, leiden an einer Epilepsie. Die Epilepsie beginnt häufig im ersten Lebensjahr. Es treten fokale Anfälle mit oder ohne Propagation zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen auf. Epileptische Spasmen und auch generalisiert beginnende Anfälle können vorkommen [1]. Die Diagnose wird entweder über eine molekulargenetische Untersuchung gestellt oder anhand typischer Symptomkonstellationen, die über eine internationale Konsensusgruppe festgelegt wurden [2]. Eine nennenswerte Zahl der Patienten mit TSC (um die 40 %) hat zusätzlich eine Intelligenzminderung. Autismus ist häufig [3].

Typische somatische Komorbiditäten sind kardiale Rhabdomyome, subependymale Riesenzellastrozytome, renale Angiomyolipome und pulmonale Lymphangiomyomatose [4]. Zahnschmelzdefekte, Schilddrüsenknoten und fibröse Knochendysplasie sind ebenfalls möglich. Faziale Angiofibrome sind eine dermatologische Komorbidität und können die Blickdiagnose des TSC ermöglichen. Zentralnervöse, psychologische und dermatologische Symptome sind häufig miteinander verknüpft. Die Epilepsien im Rahmen des TSC verlaufen häufig bis ins Erwachsenenalter hinein therapieresistent im

Sinne der Definition der Therapieresistenz der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE). Hier wird Therapieresistenz definiert als das Versagen zweier Antiepileptika, sofern sie adäquat ausgewählt und eingesetzt sowie der Verlauf über eine hinreichende Zeit beobachtet wurde [5].

Pathophysiologisch liegt der TSC eine Störung des mTOR-Signalwegs zugrunde. Der mTOR-Signalweg bzw. die mTOR-Kaskade hat wichtige physiologische Funktionen [6]. Die Funktionen beziehen sich auf Zellwachstum, -proliferation und -überleben. Zellen können auf unterschiedliche metabolische Bedingungen (Energieüberfluss und -mangel) reagieren. Hiermit wird das Zellwachstum gesteuert. mTOR ist vielfältig in Geweben von Säugetieren exprimiert, besonders bedeutend im Nervensystem. Die Hyperaktivierung des mTOR-Signalwegs aufgrund mangelhafter Hemmung ist der pathophysiologische Mechanismus des TSC. Bei mehr als 80 % der Betroffenen sind inaktivierende Mutationen der Gene *TSC1* oder *TSC2* zu finden [1].

Beide Gene kodieren für jeweils ein Protein, und zwar *TSC1* für Hamartin und *TSC2* für Tuberin. Beide sind negative Regulatoren des mTOR-Signalwegs. Ihre Inaktivierung führt also zur Hyperaktivität des Signalwegs. Mutationen im *TSC2*-Gen sind mit einer früheren Manifestation der Erkrankung und mit einem schwereren Verlauf verknüpft.

## Therapie

Grundsätzlich sollte sich die Auswahl der medikamentösen anti-

epileptischen Therapie beim TSC nach der Epilepsieart und den Anfallsarten richten. Da beim TSC epileptische Spasmen (früher als infantile Spasmen bezeichnet), fokale Anfälle und auch generalisierte Anfälle auftreten können, ist eine genaue Erhebung der Anfallsanamnese, insbesondere auch der Fremdanamnese, möglichst videodokumentiert, ganz entscheidend.

Die vorliegende Übersicht richtet sich an Neurologen. Damit ist eine Behandlung mit Vigabatrin, das besonders gut zur Behandlung epileptischer Spasmen geeignet ist, aufgrund der weit überwiegend pädiatrischen Verordnung in der Regel kein Thema mehr. Dennoch soll hier erwähnt werden, dass Vigabatrin das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung epileptischer Spasmen ist und dass sogar eine präventive Wirkung gegenüber dem Auftreten epileptischer Anfälle beim TSC nachgewiesen wurde [7].

Die Langzeitbehandlung mit diesem Medikament, insbesondere im Erwachsenenalter, ist kritisch zu sehen aufgrund des Risikos von peripheren Gesichtsfelddefekten. Bei einer fokalen Epilepsie im Rahmen des TSC kommen prinzipiell alle Antiepileptika in Betracht, die für fokale Epilepsien geeignet sind, auch wenn eine studienbasierte Evidenz für die Wirksamkeit dieser Medikamente beim TSC gering ist. Für die klassischen Antiepileptika sind keine hochrangigen Studien in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit beim TSC durchgeführt worden. Generell gelten hier die Therapieprinzi-

pien, dass enzyminduzierende Medikamente möglichst zu vermeiden sind und auf ein günstiges kognitives und verhaltensbezogenes Verträglichkeitsprofil der Medikamente geachtet werden sollte. Bevor im Folgenden die zwei Medikamente beleuchtet werden sollen, für die es Ergebnisse randomisierter doppelblinder multizentrischer Placebo-kontrollierter Studien beim TSC gibt, nämlich Everolimus und Cannabidiol, sollen nicht-medikamentöse Behandlungsformen erwähnt werden. Bei nachgewiesener Therapieresistenz sollten Patienten mit einem TSC einem epilepsiechirurgisch erfahrenen Epilepsiezentrum zugewiesen werden, um die Möglichkeit einer resektiven Operation zu prüfen. Dies scheint in Anbetracht der multifokalen Natur des TSC zunächst widersinnig zu sein, aber die Resektion eines „führenden“ Tubers kann zu einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff führen. Palliative Operationen sind die Implantation eines Vagusnervstimulators und die Callosotomie. Ketogene Diät wird ebenfalls beim TSC eingesetzt, und es werden ihr Wirkmechanismen nachgesagt, die eine Wirksamkeit auf den mTOR-Signalweg beinhalten [8].

Wie angekündigt, sollen nun im Folgenden Studiendaten und praktische Erfahrungen zu den Medikamenten Everolimus und Cannabidiol referiert werden.

### Everolimus

Everolimus ist ein synthetisches Analogon von Rapamycin. Es zeichnet sich durch bessere pharmakokinetische Eigenschaften aus [9]. Everolimus ist ein selektiver Inhibitor des mTOR-Komplexes und wirkt damit auf den mTOR-Signalweg [9]. In der Europäischen Union ist das Medikament zugelassen für drei Indikationen: Für das renale Angiomyolipom, das sub-

ependymale Riesenzellastrozytom, beides im Zusammenhang mit einer Tuberosen Sklerose, außerdem in der Zusatzbehandlung refraktärer epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit einer Tuberosen Sklerose. Everolimus hat immun-suppressive Eigenschaften. Das ist in der Epilepsitherapie neuartig und zu beachten.

Der Zulassung für die beiden ersten Indikationen gingen Studien mit dem Namen EXIST-2 und EXIST-1 voraus. Die Zulassungsstudie für epileptische Anfälle bei TSC trug den Namen EXIST-3 [19]. Der Ablauf der EXIST-3-Studie war folgendermaßen: Zunächst eine achtwöchige Baseline, dann eine doppelblinde Behandlungsphase von 18 Wochen und anschließend eine offene Nachbeobachtung über 48 Wochen. Im Verhältnis 1:1:1 wurde randomisiert zu Placebo, zu Everolimus mit einer Ziel-Serumkonzentration von 3–7 ng/ml und zu Everolimus mit einer Zielkonzentration von 9–15 ng/ml. Insgesamt wurden 366 Patienten eingeschlossen, von denen 346 die Behandlungsphase abschlossen. Unter Placebo ergab sich bei 15,1 % der Studienteilnehmer eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50 %. Für den Arm mit der niedrigen Zielkonzentration von Everolimus waren es 28,2 % und für den Arm mit der hohen Zielkonzentration 40,0 % der Teilnehmer, bei denen eine Besserung in diesem Ausmaß erzielt werden konnte. Die mediane Reduktion der Anfallsfrequenz betrug unter Placebo 14,9 %, mit der niedrigen Zieldosis von Everolimus 28,3 % und mit der hohen Zieldosis 39,6 % [10]. Alle genannten Ergebnisse waren signifikant unterschiedlich zwischen Placebo und den Verum-Armen. Zulassungsstudien neuer Antiepileptika sind grundsätzlich recht kurz (siehe oben). Deshalb sind Daten offener

Langzeitstudien wertvoll. 249 Patienten der Exist-3-Studie gingen in eine offene Studie (Post-Extensions-Phase) über. Zusammenfassend hat sich die Wirksamkeit des Medikaments über die Zeit gehalten bis gesteigert [11]. Weitere offene Studien („real world-Studien“) kamen zu ähnlich günstigen Ergebnissen. Auch im Erwachsenenalter wurden günstige Behandlungsergebnisse festgestellt mit einer Retentionsrate von 98 % nach sechs Monaten bzw. mit 33 % der Patienten, die eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50 % erlebten und vier Anfallsfreien unter 45 Patienten [12]. Wie oben beschrieben, ist der TSC ein Krankheitsbild mit zahlreichen möglichen Symptomen bzw. Komorbiditäten. Insofern stellt sich die Frage nach einer Wirksamkeit des Medikaments im Hinblick auf diese. Nach Studienlage gibt es keine relevante Besserung von Kognition und Autismus. Bei unseren Patienten wurde von Angehörigen bzw. Betreuern aus Wohneinrichtungen in einzelnen Fällen von einer positiven Änderung des Verhaltens berichtet.

Im Folgenden werden relevante Nebenwirkungen referiert. Die Auswahl wurde danach getroffen, ob die Nebenwirkungen insge-

### Everolimus

- Synthetisches Analogon von Rapamycin
- Selektiver Inhibitor des mTOR-Komplexes
- Zugelassen für refraktäre epileptische Anfälle im Rahmen eines TSC
- Zu den besonders nennenswerten Nebenwirkungen gehören Stomatitiden, bestimmte Infektionen und Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie

samt bei mindestens 5 % der Teilnehmer im jeweiligen Studienarm auftraten und ob es sich tatsächlich um wesentlich unterschiedliche Prozentsätze zwischen Placebo und dem Verum-Arm handelt. Zu nennen sind insofern Stomatitiden (unter der hohen Zieldosis von der Zielkonzentration von Everolimus 64 %, darunter 4 % höhergradig), Fieber, Husten, allergische Hautreaktionen, Hypercholesterinämie, Akne, Hypertriglyceridämie, Pharyngitis, Ohrinfektionen, Epistaxis, Rhinorrhoe. Aus der klinischen Erfahrung kann hier ergänzt werden, dass die Hypercholesterinämie zumindest unter den eigenen Patienten sehr häufig mit einem Statin behandlungsbedürftig war. Aufgrund des immunsuppressiven Charakters ist beim Auftreten von Infekten Vorsicht geboten. Ein Pausieren oder Absetzen des Medikaments kann erforderlich sein.

Bei einer weiterführenden Analyse der Studiendaten [13] konnte gezeigt werden, dass bei fortgeführter Aufgliederung der Ziel-Serumkonzentrationen die Wirkung im oberen Spiegelbereich (9–15 ng/ml) höher war als unter 7–9 bzw. 3–7 oder erst recht als unterhalb von 3 ng/ml.

## Cannabidiol

- Nicht psychoaktiver Bestandteil der Cannabispflanze
- Multiple Wirkmechanismen
- U. a. zugelassen für die Zusatztherapie epileptischer Anfälle in Zusammenhang mit dem TSC
- Besonders zu beachtende Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Somnolenz, Appetitmangel, Erhöhung der Transaminasen, Erbrechen, Fieber, Erhöhung der Gamma-GT

## Cannabidiol

Cannabidiol ist ein Bestandteil der Cannabispflanze (*Cannabis sativa*). Es ist im Gegensatz zu anderen Bestandteilen dieser Pflanze, insbesondere Tetrahydrocannabinol (THC), nicht psychoaktiv. Nach heutigem Kenntnisstand hat Cannabidiol multiple Wirkmechanismen, darunter eine GABA-erge Wirkung [14]. In der Europäischen Union ist das Medikament zugelassen für drei Indikationen: Als Zusatztherapie epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab zwei Jahren. Bei diesen Syndromen beträgt die zugelassene Höchstdosis von Cannabidiol 2 x 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (also 20 mg/kg pro Tag Gesamtdosis). Außerdem wird Cannabidiol als Zusatztherapie epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit dem Tuberoöse Sklerose-Komplex bei Patienten ab zwei Jahren angewendet. In dieser Indikation muss es nicht gleichzeitig mit Clobazam gegeben werden, und die zugelassene Höchstdosis beträgt 2 x tägl. 12,5 mg/kg Körpergewicht (also 25 mg/kg Körpergewicht tägliche Gesamtdosis).

Auf die Zulassungsstudien für das LGS und das DS soll hier nicht weiter eingegangen werden. Der Zulassung für TSC ging eine multizentrische placebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie voraus [15]. Der Ablauf war folgendermaßen: Zunächst eine vierwöchige Baseline, dann eine doppelblinde Behandlungsphase von 16 Wochen (vier Wochen Aufdosierung und zwölf Wochen Erhaltungsdosis) und anschließend Abdosierung des Medikaments oder Übergang in eine offene Nachbeobachtung. Im Verhältnis 1:1:1 wurde randomisiert zu Placebo, zu Cannabidiol mit einer Zieldosis

von 25 mg/kg Körpergewicht pro Tag bzw. zu Cannabidiol mit einer Zieldosis von 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Insgesamt wurden 224 Patienten eingeschlossen, von denen 201 Patienten die Behandlungsphase abgeschlossen. 199 Patienten gingen in die offene Nachbeobachtung über. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl von TSC-bezogenen Anfällen während der 16-wöchigen Behandlungsperiode im Vergleich zur Baseline. Eine Reduktion von 48,6 % wurde in der 25-mg-Gruppe beobachtet, 47,5 % waren es für die Gruppe mit 50 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis und 26,5 % in der Placebogruppe. Damit ergab sich für beide CBD-Gruppen eine signifikant höhere Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zu Placebo. In einer offenen Langzeitstudie zeigte sich, dass der in der Doppelblind-Phase erzielte Erfolg über eine Beobachtungszeit von 48 Wochen erhalten werden konnte [16].

Im Folgenden werden relevante Nebenwirkungen referiert. Die Auswahl erfolgte wieder danach, ob die Nebenwirkungen insgesamt in der placebokontrollierten Studie bei mindestens 5 % der Teilnehmer im jeweiligen Studienarm auftraten und ob es sich tatsächlich um wesentlich unterschiedliche Prozentsätze zwischen dem Placebo-Arm und den Verum-Armen handelt. Zu nennen sind hier insbesondere Diarrhoe, Somnolenz, Appetitmangel, Erhöhung der Transaminasen, Erbrechen, Fieber, Erhöhung der Gamma-GT.

## Interaktionen

Neue Medikamente können bislang unbekannte Interaktionen mit sich bringen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die neuen Medikamente wiederum untereinander kombiniert werden.

Cannabidiol ist ein Enzyminhibitor, und Everolimus wird über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert [17]. Damit erklären sich einige Interaktionen, die in Studien bzw. in klinischen Alltag gesehen wurden. Cannabidiol kann die Serumkonzentration von Everolimus deutlich steigern. Es wurden Werte bis zum dreifachen des vorher gemessenen Everolimus-Spiegels festgestellt [18]. Cannabidiol erhöht außerdem die Serumkonzentration des Clobazam-Metaboliten N-Desmethylclobazam [19]. Außerdem wird die Serumkonzentration von Everolimus durch enzyminduzierende Antiepileptika als Begleitmedikation gesenkt.

Die genannten Interaktionen sind klinisch relevant: Die Erhöhung der Everolimus-Konzentration in Anwesenheit von Cannabidiol kann zu Nebenwirkungen führen, z. B. zum vermehrten Auftreten von Aphten, die Spiegelhöhung von N-Desmethylclobazam kann die Wirkung verbessern, also zu einer Senkung der Anfallsfrequenz führen, aber auch zu einer verstärkten Sedierung. Die Senkung der Everolimus-Konzentration durch enzyminduzierende Begleitmedikamente kann die Wirkung von Everolimus verringern. Diese Erkenntnis schlägt sich auch in den Dosierungsempfehlungen zu Everolimus nieder. Es wird empfohlen, wenn gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika verabreicht werden, eine höhere initiale Dosis von Everolimus zu verabreichen [13]. Weitere Interaktionen (Cannabidiol erhöht die Serumkonzentrationen von Topiramat, Zonisamid, Eslicarbazepin und Rufinamid) dürften klinisch nicht relevant sein [20].

### Schlussfolgerungen

TSC ist eine neuropsychiatrische Multisystemerkrankung, die u. a. häufig mit einer im Kindesalter

## Zusammenfassung

Der Tuberoöse Sklerose Complex (früher kurz als tuberöse Sklerose bezeichnet) ist eine neuropsychiatrische Multisystem-Erkrankung. Die Erkrankung geht häufig mit einer therapieresistenten Epilepsie einher. Seit einigen Jahren ist der mTOR-Signalweg als pathophysiologisches Korrelat des TSC bekannt. Die Behandlung der Epilepsie beim TSC erfolgt prinzipiell mit den gleichen Antiepileptika (mittlerweile auch zunehmend als anfallsupprimierende Medikation bezeichnet) wie bei anderen Epilepsie-Formen. Aktuell sind zwei weitere Medikamente verfügbar, die ausdrücklich zur Behandlung epileptischer Anfälle im Rahmen des TSC zugelassen sind. Es handelt sich um Everolimus, das gezielt in den pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung eingreift. Außerdem ist Cannabidiol verfügbar, das auch noch für weitere Syndrome (Lennox-Gastaut-Syndrom und Dravet-Syndrom) zugelassen ist.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden genannten Medikamente wurde nach üblichem Standard in multizentrischen, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. Beide Medikamente verfügen über ein relevantes Interaktionspotential.

**Schlüsselwörter:** Everolimus – Cannabidiol – geistige Behinderung – Präzisionsmedizin – epileptische Spasmen

## Summary

Epileptic seizures in tuberous sclerosis: New therapeutic options  
C. Brandt

Tuberous sclerosis complex (formerly known as tuberous sclerosis for short) is a neuropsychiatric multisystem disorder. The disease is often associated with drug-refractory epilepsy. The mTOR signaling pathway has been known to be a pathophysiological correlate of TSC for several years. In principle, epilepsy in TSC is treated with the same antiepileptic drugs (now also increasingly referred to as anti-seizure medication) as in other forms of epilepsy. Two other drugs are currently available that are specifically approved for the treatment of epileptic seizures in TSC. It is everolimus, which specifically intervenes in the pathophysiological mechanism of the disease. Cannabidiol is also available, which is also approved for other syndromes (Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome).

The effectiveness and tolerability of the two drugs mentioned has been proven according to the usual standard in multicentre, double-blind and placebo-controlled studies. Both drugs have a relevant interaction potential.

**Keywords:** everolimus – cannabidiol – cognitive disability – precision medicine – epileptic spasms

beginnenden und bis ins Erwachsenenalter fortbestehenden therapieresistenten Epilepsie einhergeht. Neben anderen – „klassischen“ – Antiepileptika sind in den letzten Jahren zwei neue Medikamente verfügbar, für die es hochrangige Studien zur Wirksamkeit bei epileptischen Anfällen im Rahmen der TSC gibt. Dies sind Everolimus und Cannabidiol. Insbesondere für Everolimus gilt, dass dieses Medikament spezifisch am pathophysiologischen Mechanismus des TSC, nämlich dem mTOR-Signalpfad, ansetzt. Zumindest bei diesem Medikament zeigt sich damit ein erster Ansatz von Präzisionsmedizin bei der TSC. Wie bei anderen Antiepileptika auch gilt für die beiden genannten Medikamente, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit beim individuellen Patienten überprüft werden müssen. Die Behandlung mit Everolimus erfordert die Bestimmung der Serumkonzentration des Medikaments. Everolimus und Cannabidiol zeigen beide pharmakokinetische Interaktionen.

#### Literatur

- Moloney PB et al. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Commun* 2021;3(4):fcab222.
- Hinton RB et al. International Tuberous Sclerosis Consensus G. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6):e001493.
- Curatolo P et al. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology* 2015;14(7):733–45.
- Thiele EA et al. Transition into adulthood: tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2014;55(3):29–33.
- Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
- Griffith JL & Wong M. The mTOR pathway in treatment of epilepsy: a clinical update. *Future Neurol* 2018;13(2):49–58.
- Kotulska K et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021;89(2):304–14.
- Schubert-Bast S & Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211031100.
- Nabbout R et al. Pharmacotherapy for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *CNS Drugs* 2021;35(9):965–83.
- French JA et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388(10056):2153–63.
- Franz DN et al. Adjunctive everolimus therapy for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures: Results from the postextension phase of EXIST-3. *Epilepsia* 2021;62(12):3029–41.
- Stockinger J et al. Everolimus in adult tuberous sclerosis complex patients with epilepsy: Too late for success? A retrospective study. *Epilepsia* 2021.
- Franz DN et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia* 2018;59(6):1188–97.
- Samanta D. A scoping review on cannabidiol therapy in tuberous sclerosis: Current evidence and perspectives for future development. *Epilepsy Behav* 2022;128:108577.
- Thiele EA et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2021;78(3):285–92.
- Thiele EA et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022;63(2):426–39.
- Ebrahimi-Fakhari D et al. Cannabidiol Elevates Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor Levels in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol* 2020;105:59–61.
- Wiemer-Kruel A et al. Cannabidiol Interacts Significantly with Everolimus-Report of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex. *Neuroepidemiology* 2019;50(6):400–3.
- Geffrey AL et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(8):1246–51.
- Gaston TE et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58(9):1586–92.

#### Interessenkonflikt

C. Brandt hat Honorare für Vorträge oder Beratungstätigkeit von Angelini/Arvelle, Eisai, Equilibre, GW Pharmaceuticals, Johnson&Johnson, Marinus, UCB Pharma, Xenon und Zogenix erhalten.

#### Korrespondenzadresse

Dr. Christian Brandt  
 Ltd. Abteilungsarzt  
 Epilepsie-Zentrum Bethel  
 Krankenhaus Mara gGmbH  
 v. Bodelschwingsche Stiftungen Bethel  
 Universitätsklinikum OWL der  
 Universität Bielefeld  
 Campus Bielefeld-Bethel  
 Maraweg 21  
 33617 Bielefeld  
 Tel.: 0521 772-7 88 04  
 christian.brandt@mara.de  
 www.mara.de

Dr. Christian Brandt



# Palliativversorgung für Multiple Sklerose: Wo stehen wir und wo wollen wir hin?

C. Selge, I. Kleiter

Bereits im 16. Jahrhundert gab es in der Medizin einen palliativmedizinischen Gedanken. Es war klar, dass es auch die Aufgabe von Ärzten ist, sich um Menschen mit unheilbaren Erkrankungen zu kümmern. Im 19. und frühen 20. Jahrhundert geriet dieser Gedanke in den Hintergrund, nachdem sich die moderne Medizin sehr stark auf Heilungsbemühungen fokussierte. Daher gründete Cicely Saunders 1967 das erste Hospiz und brachte damit die Entwicklung der modernen Palliativmedizin ins Rollen. Ein Zitat von ihr beschreibt sehr schön den palliativmedizinischen Gedanken: „You matter because you are you, and you matter to the end of your life. We will do all we can not only to help you die peacefully, but also to live until you die“ [1]. Im Jahr 1983 wurde an der Uniklinik Köln die erste Palliativstation in Deutschland eröffnet und 2012 an der Marianne-Strauß-Klinik der erste Palliativmedizinische Dienst zur Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) eingerichtet.

## Warum ist Palliativversorgung für MS wichtig?

Die MS ist eine chronische neurologische Erkrankung, die bis heute nicht heilbar ist. Weltweit sind 2,8 Millionen Menschen betroffen [2]. Sie ist die häufigste nicht-traumatische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu Behinderung führt. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt weltweit zu, genauso wie ihre sozioökonomischen Auswirkungen. Die Ursache der Erkrankung ist weiter nicht vollständig verstanden, wobei genetische Faktoren und Umweltfaktoren

(insbesondere niedriger Vitamin D-Spiegel bzw. verminderte Sonneneinstrahlung, Rauchen, Übergewicht in der Kindheit, Infektionen wie Epstein-Barr-Virus) diskutiert werden [3]. In der Frühphase spielen autoimmun-entzündliche Prozesse, die durch Schub- und Immuntherapien behandelt werden können, eine wesentliche Rolle. In der Spätphase der MS stehen neurodegenerative Prozesse im Vordergrund, die bis heute medikamentös nicht beeinflusst werden können [4]. Leider kommt es immer noch vor, dass MS-Patienten mit Absetzen der in der Spätphase der Erkrankung häufig nicht mehr sinnvollen Immuntherapie gesagt bekommen, sie seien „austherapiert“. Dies hat nicht nur teils gravierende psychische Folgen, sondern ist auch grundlegend falsch. Gerade in dieser Phase der Erkrankung stehen zahlreiche symptomatische Therapien zur Verfügung, die sinnvoll zu einer Besserung von Alltagsfunktion und Lebensqualität eingesetzt werden können [5].

Es gibt einige Besonderheiten der Palliativversorgung von MS-Patienten: Anders als für onkologische Erkrankungen in der Hospizversorgung ist es keine Eingangsvoraussetzung, eine Lebenserwartung von nur noch sechs Monaten zu haben. Die Sterbebegleitung steht vielmehr im Hintergrund und die teils jungen MS-Patienten werden oft über viele Jahre begleitet. Es bestehen häufig multiple körperlich und funktionell einschränkende Symptome sowie komplexe Fragestellungen, die sich über die Zeit beim einzelnen

Patienten verändern. Die Hauptbotschaft lautet: Wir können in dieser Situation ganz viel machen und müssen in der Regel auch ganz viel machen [6].

## Wo stehen wir?

Den aktuellen Stand der Palliativversorgung bei MS fasst eine Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN), erstellt von 21 MS-Experten aus der Neurologie, Palliativmedizin und Rehabilitation, zusammen [7]. Es werden drei Hauptfragen adressiert: Wann ist ein MS-Patient palliativ? Welche Therapie braucht ein palliativer MS-Patient? Was kann die Palliativmedizin bei MS leisten? Zur ersten Frage zeigte sich, dass es keine einheitliche Definition eines „palliativen“ MS-Patienten gibt. Die Leitlinie verwendet eine Definition von EDSS > 6 (der Patient benötigt konstant beidseits Hilfsmittel wie Stock, Unterarmgehstützen oder Rollator, um etwa 20 m ohne Rast zu gehen), merkt aber bereits an, dass der EDSS alleine nicht für die Zuordnung „neuropalliativ“ ausreichend ist. Wir werden im Verlauf unser hausinternes Vorgehen erläutern. Zur zweiten Frage definierten die Experten der EAN 19 MS-relevante Symptome und führten zu diesen eine Literaturrecherche durch. Es fanden sich für einige Symptome Therapiestudien meist geringen Evidenzgrads; es zeigte sich aber auch, dass es zu 10 der Symptome bisher keine einzige Studie gibt. Die EAN-Leitlinie gibt evidenzbasierte Empfehlungen für die Therapie von Spastik, Fatigue und Schmerzen sowie Empfehlungen zur Therapie von Blasenstörungen, die auf Exper-

tenkonsens basieren. Zur Intervention bei Angehörigen gibt es nur eine einzige Studie. Zum advance care planning, Sterbewunsch bei MS-Patienten und Intervention bei medizinischem Fachpersonal fehlen bis heute Untersuchungen. Zur dritten Frage, der Wirksamkeit von Palliativversorgung für MS, gibt es bisher drei randomisiert-kontrollierte Studien [8–10]. Diese Studien konnten einen statistisch signifikanten Effekt für die Therapie von Schmerzen und Schlafstörungen nachweisen. Allerdings wurden MS-spezifische Symptome wie beispielsweise Spastik und Fatigue nicht einzeln untersucht [7, 11]. Zusammenfassend ist hiermit ein Anfang geschafft, aber es gibt noch große Wissenslücken und Raum für weitere Studien zur Palliativversorgung bei MS [7, 12, 13].

Advance care planning und professionelle sowie empathische Unterstützung von MS-Patienten auch zu dem Thema Sterbewunsch sind enorm wichtig [14–17]. Die Bedeutung des Themas Sterbewunsch bei MS-Patienten zeigt eine Übersicht aus der Schweizer Todesursachenstatistik zu der zum assistieren Suizid führenden Erkrankungen. Die häufigste Ursache sind onkologische Erkrankungen, gefolgt von neurologischen Erkrankungen mit einem relevanten Anteil an Patienten mit MS. Daraus lässt sich ableiten, dass suizidpräventive Maßnahmen sehr wichtig sind. Hierzu zählt insbesondere die Stärkung palliativmedizinischer Strukturen. MS-Erkrankte werden häufig als zu jung oder zu pflegeaufwendig für ein Pflegeheim beurteilt und sie haben überwiegend eine zu lange Lebenserwartung für die Aufnahme in einem Hospiz [18]. Dies bringt viele Patienten, Angehörige und professionell Pflegende an oder über die Grenzen ihrer kör-

perlichen, emotionalen und finanziellen Belastbarkeit.

Im Durchschnitt leben MS-Patienten etwa zehn Jahre kürzer als Menschen ohne MS. Die häufigsten natürlichen Todesursachen bei MS sind Harnwegsinfekte, Aspirationspneumonien und Dekubiti [19]. Dies sind zum einen red flags in der Behandlung von schwer betroffenen MS-Patienten. Zum anderen sollten MS-Patienten über ihr Recht, in einer solchen Situation eine Antibiotikatherapie abzulehnen und unter palliativmedizinischer Betreuung zu versterben, aufgeklärt werden.

### Organisation der Palliativversorgung von MS-Patienten

An der Marianne-Strauß-Klinik wird im Rahmen des palliativmedizinischen Dienstes seit zehn Jahren ein Konzept zur Palliativbehandlung von MS-Patienten umgesetzt. Dieses berücksichtigt die speziellen Bedürfnisse schwer erkrankter MS-Patienten und orientiert sich sowohl an Richtlinien zur multimodalen Symptomkontrolle als auch der palliativen Therapie.

Der Grad der körperlichen Einschränkung bei MS wird mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen. Für die Triage in

die neuropalliative Komplexbehandlung ist der EDSS als alleiniges Kriterium jedoch nicht ausreichend. Orientierend wird für den Eintritt in das Palliativbehandlungskonzept der Marianne-Strauß-Klinik ein EDSS  $\geq 7,5$  (Transfer nur noch mit Hilfe möglich) verwendet, entscheidend sind jedoch ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine hohe Symptomlast. Die Immunprophylaxe steht meist im Hintergrund. Der Übergang von der multimodalen Komplexbehandlung zur neuropalliativen Komplexbehandlung ist hierbei häufig fließend. Nicht selten stellen jedoch schwere Infektionen (insbesondere Urosepsis oder Aspirationspneumonien bei Schluckstörung), ausgeprägte Dekubiti bei eingeschränkter Mobilität und/oder Kachexie oder Stürze mit Verletzungsfolgen einen Wendepunkt dar. Daneben sind zunehmende Hilfsbedürftigkeit mit häufig Gefährdung der zuvor noch möglichen ambulanten Versorgung wichtige Hinweise für die Notwendigkeit des Palliativbehandlungskonzeptes. Aus unserer Erfahrung im klinischen Alltag benötigt ein palliativer MS-Patient sowie seine Angehörigen und professionell Pflegende nicht nur eine adäquate symptomatische Therapie und optimale Hilfsmittelversorgung, sondern auch Unterstüt-

#### Palliativmedizinisches Basisassessment für MS-Patienten

1.	Kerndatensatz für Palliativpatienten (erweitert um MS-relevante Symptome)
2.	Distress-Thermometer (Wo steht der Patient? Was wäre das Beste/das Schlechteste was passieren kann?)
3.	WHO-Fragebogen zum Screening bei Depressionsverdacht
4.	Barthel-Index
5.	EDSS nach Kurtzke
6.	Screening auf Mangelernährung
7.	Patientenumfeld

Tab. 1: Palliativmedizinisches Basisassessment für MS-Patienten an der Marianne-Strauß-Klinik; mod. nach [20].

zung bei psychischer Belastung, Unterstützung bei der Organisation der ambulanten Versorgung und einen Ansprechpartner in Notsituationen. Die Lebensqualität steht im Mittelpunkt der neuropalliativen Komplexbehandlung für MS, die Basis bilden die medizinische Indikation sowie die Ziele und Wünsche des Patienten. Grundsätze sind: immer kausale vor symptomatischer Therapie und immer auch an die nicht-medikamentöse Therapie zu denken.

Bei jedem Patienten wird zu Beginn des stationären Aufenthalts ein palliativmedizinisches Basisassessment entsprechend der Emp-

fehlungen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin erhoben [20]. Dieses deckt verschiedene Domänen ab (► Tab. 1) und hat zum Ziel einen patientenzentrierten, individuellen Therapieplan zu erstellen. Wichtig ist hierbei zu beachten, dass die standardisierten Messverfahren für onkologische Patienten entwickelt wurden und daher um MS-spezifische Symptome und Probleme erweitert wurden.

Einen Überblick über die fünf Säulen der Palliativversorgung bei MS gibt ► Abbildung 1. Die Immunprophylaxe steht meist im Hintergrund, dennoch ist es in der Regel

wichtig, die Frage nach Hinweisen auf entzündliche Aktivität im ZNS zu beantworten. Hierbei sind die klinische Dynamik der Erkrankung sowie die MRT-Bildgebung ausschlaggebend. Sollte entzündliche Aktivität vorliegen, handelt es sich bei der Entscheidung über eine etwaige Fortführung oder Beginn einer Immuntherapie immer um eine individuelle Nutzen-Risikobewertung, die insbesondere das Infektionsrisiko einbeziehen muss. Mehrheitlich wird diese Entscheidung bei MS-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und entsprechend hoher Symptomlast gegen eine Immuntherapie ausfallen. Bezüglich der symptomatischen Therapie sollten alle wichtigen MS-Symptome gezielt abgefragt werden, beziehungsweise in der körperlichen Untersuchung erfasst werden (► Abb. 2). Häufig werden diese nicht spontan berichtet; entweder aus Schamgefühl oder der Annahme heraus, dass man sowieso nichts machen kann.

Bei Patienten mit fortgeschrittener MS müssen neben MS-bedingten Einschränkungen auch Komorbiditäten im Blick behalten werden. Dies betrifft insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, Osteoporose (durch wiederholte Kortisongaben), Folgen der vorausgegangenen Immunprophylaxe (wie beispielsweise eine Kardiomyopathie nach Mitoxantron oder eine Schilddrüsenstörung bzw. weitere Autoimmunerkrankungen als Folge bestimmter Immuntherapien). Der Vitamin D-Spiegel sollte im hochnormalen Bereich liegen. Insbesondere bei kachektischen Patienten oder Patienten mit Dekubitus sollte ein Eiweißmangel ausgeschlossen werden. Auch eine Kontrolle des Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels, und bei niedrignormalen Werten von Holo-Transcobalamin und Methylmalonsäure ist häufig sinnvoll.

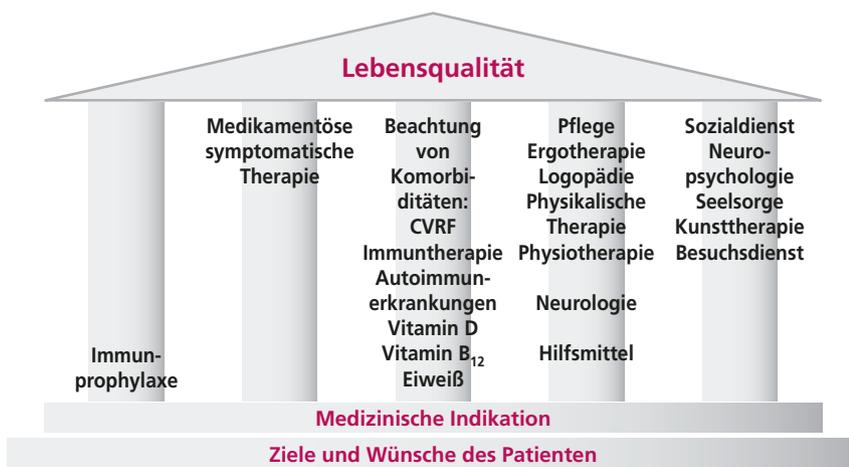


Abb. 1: Fünf Säulen der Palliativversorgung bei Multipler Sklerose. CVRF = Kardiovaskuläre Risikofaktoren.



Abb. 2: Relevante Symptome bei MS-Patienten in der Neuropalliativversorgung.

Bei dementiellem Syndrom kann je nach klinischem Bild und Dynamik eine umfangreichere Diagnostik notwendig sein. Entscheidend sind darüber hinaus die Säulen der nicht-medikamentösen Therapie, die nur durch ein multiprofessionelles Team ausreichend abgedeckt werden können. Hierzu gehören regelhaft die Bereiche Physiotherapie, physikalische Therapie, Ergotherapie und Logopädie, aber auch Neuropsychologie, Psychologie und Sozialmedizin. Seelsorge, Kunsttherapie und ehrenamtlicher Besuchsdienst sind weitere wichtige Bestandteile des multimodalen Behandlungskonzepts. Das ärztliche Team besteht aus Neurologen, Internisten und Psychiatern. Allein durch dieses multiprofessionelle Team kann das Ziel erreicht werden, den Patienten in allen Phasen ihrer Erkrankung in medizinisch-fachlichen, psychosozialen und spirituellen Belangen mit fachlicher Expertise, Empathie und Einsatz beizustehen. In regelmäßigen Teambesprechungen findet ein Austausch mit bei Bedarf Anpassung des Therapieplans statt. Aktuell sind wir dabei eine regelmäßige externe Supervision für das Behandlungsteam zu implementieren.

Daneben ist zur adäquaten Versorgung der schwer betroffenen MS-Patienten ein klinikübergreifendes Netzwerk unerlässlich, welches beispielsweise die Kooperation mit der Neurochirurgie zur Implantation einer Baclofenpumpe oder Thermokoagulation bei Trigeminalneuralgie, mit der Gastroenterologie zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrotomie (PEG), der Urologie zur Anlage einer suprapubischen Blasenfistel und nicht zuletzt der Chirurgie beim Wundmanagement beinhaltet. Schließlich ist die Zusammenarbeit mit erfahrenen Hilfsmittelversorgern notwendig, um

einen optimal an den Patienten angepassten (Elektro-)Rollstuhl, Armtrainer, Beintrainer oder Stehständer zur Verfügung stellen zu können.

### Kasuistik

35-jährige Patientin mit schubförmiger MS, Erstdiagnose im 19. Lebensjahr. 2004–2011 Immunprophylaxe mit Interferon-beta, 2011–2012 Natalizumab, was wegen Kinderwunsch abgesetzt wurde. Im Anschluss klinisch und bildgebend deutliche Verschlechterung im Sin-

ne eines Rebounds mit Verlust der Gehfähigkeit, EDSS 7,0. Erste Vorstellung in unserer Klinik 03/2021 zur neuropalliativen Komplexbehandlung, bei Aufnahme EDSS 8,0. Hauptziele der Behandlung: Therapie einer quälenden Trigeminalneuralgie rechts, Linderung der ausgeprägten Spastik beider Beine, psychosoziale Unterstützung bei laufender Scheidung und unklarer Situation bzgl. medizinischer Weiterversorgung. Bei medikamentös unzureichender Schmerzkontrolle erfolgte nach MRT-Bildgebung in-

## Zusammenfassung

Die palliativmedizinische Versorgung von Patienten mit fortgeschrittener Multipler Sklerose (MS) fand bisher wenig Beachtung, rückt jedoch mit der neuen Leitlinie der European Academy of Neurology zur Palliativbehandlung der MS zunehmend ins Bewusstsein. In Deutschland gibt es bisher nur wenige Angebote zur MS-Palliativbehandlung und spezifische Versorgungsstrukturen fehlen weitgehend. An der Marianne-Strauß-Klinik wurde ein Konzept zur Neuropalliativbehandlung schwer betroffener MS-Patienten entwickelt. Dieses ist interdisziplinär und multimodal aufgebaut und zielt auf den Erhalt von Lebensqualität, Partizipation und selbstbestimmtem Leben.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose – Chronische Progression – Behinderung – Palliativversorgung

## Summary

Palliative care for multiple sclerosis: where are we and where do we want to go?

*C. Selge, I. Kleiter*

Palliative care for patients with advanced multiple sclerosis (MS) has received little attention so far, but is becoming increasingly aware with the European Academy of Neurology's new guideline on palliative care of MS. There are currently only a few offers for MS palliative treatment in Germany and specific care structures are largely missing. At the Marianne-Strauß-Klinik, a concept for the neuropalliative treatment of severely affected MS patients was developed. This concept is interdisciplinary and multimodal and aims to maintain quality of life, participation and self-determined life.

**Keywords:** multiple sclerosis – chronic progression – disability – palliative care

klusive CISS-Sequenz eine Thermo-koagulation des Ganglion Gasseri rechts 04/21 in der kooperierenden Neurochirurgie.

Bei Ausschöpfung der oralen Therapieoptionen erfolgte bezüglich der Paraspastik eine intrathekale Gabe von 80 mg Triamcinolon (Volon A®) ohne wesentlichen Effekt. Daher wurde eine Woche später eine Probeinjektion von Baclofen 80 µg intrathekal durchgeführt; dies führte zu einer Besserung der Aduktorenspastik bei jedoch anhaltender Kniebeugekontraktur. Die Implantation einer Medikamentenpumpe zur intrathekalen Baclofentherapie wurde auf Wunsch der Patientin zunächst zurückgestellt.

Bei der 2. Aufnahme in unserer Klinik 02/2022 bestand bezüglich

der Trigeminalneuralgie eine Schmerzfremheit seit der Thermo-koagulation, Carbamazepin und Pregabalin konnten ausgeschlossen werden. Jedoch zeigte sich eine zunehmende Beugespastik der Beine, ohne ausreichende Besserung auf ausdosiertes Baclofen, Tizanidin und Nabiximols (Sativex®). Daher wurde eine erneute Probeinjektion von Baclofen 100 µg intrathekal durchgeführt und nach sechs Stunden eine deutliche Besserung der Spastik im Bereich Hüfte und Füße sowie der erste 10° in der Kniebeugung (danach v. a. Kontraktur) dokumentiert, sodass die Indikation zur intrathekalen Baclofentherapie gestellt wurde. 04/2022 Implantation einer Baclofenpumpe (Medtronic Synchromed 2, 40 ml, 500 µg/ml) in der kooperierenden Neurochirurgie, im An-

schluss Rückübernahme zur Einstellung (schrittweise Steigerung bis auf 150 µg/d mit kontinuierlicher Flussrate) und Ausschleichen der oralen Antispastika. Bei Entlassung konnte die Patientin unter dem kombinierten Therapie-regime zum ersten Mal seit 2012 im Stehständer wieder in den Stand gebracht werden, es verblieb ein Streckdefizit in den Beinen von 25°.

Dritte Aufnahme in unserer Klinik 08/22 zur Füllung der Baclofenpumpe. Unter intensiver Therapie und nach Ausschleichen der oralen Antispastika deutliche Besserung der Vigilanz, Armfunktionen und Dysarthrie. Erprobung eines elektrischen Aufstehrollstuhls, mit dem die Patientin sehr gut zurechtkam. Hiermit erlangte die inzwischen alleinlebende junge Frau

**ONgentys**  
OPICAPON

**EINFACH ON**  
mit Parkinson!

**DER FRÜHE PARTNER**  
bei beginnenden Motorfluktuationen

Ongentys 50 mg Hartkapseln.

**Wirkstoff:** Opicapon. **Sonst. Bestandteile:** Wirkstoff: Opicapon. Sonst. Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171), Schellack, Propylenglycol, Ammoniak-Lösung, Simeticon. **Anwendungsgebiet:** Zusatztherapie zu Levodopa/ DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erw. Parkinson-Patienten mit motor. „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann. **Anwendung:** Opicapon (50mg) wird als L-Dopa Zusatztherapie einmal täglich, abends, mit mindestens einer Stunde Abstand zur L-Dopa-Einnahme gegeben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen einen sonst. Bestandteil. Phäochromozytom, Paragangliom od. andere Katecholamin-sezierende Neubildungen. Malignes neurolept. Syndrom und/oder atraumat. Rhabdomyolyse in der Anamnese. Gleichzeitige Anwendung mit MAO-A- oder MAO-B-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Moclobemid) mit Ausnahme der bei M. Parkinson angewendeten. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Dyskinesie. *Häufig:* abnorme Träume, Halluzination, opt. Halluzination, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz, orthostat. Hypotonie, Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Muskelspasmen, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht. Gelegentlich: verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, Angst, Depression, akust. Halluzination, Albtraum, Schlafstörung, Dysgeusie, Hyperkinesie, Synkope, trockenes Auge, Ohrkongestion, Palpitationen, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, aufgetriebener Bauch, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie, Muskelzuckungen, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Chromurie, Nykturie, vermindertes Körpergewicht. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Weitere Hinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** März 2022. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bial - Portela & Cº, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal. **Deutscher Repräsentant:** BIAL Deutschland GmbH, Waldecker Straße 13, 64546 Mörfelden-Walldorf.

**Bial**

eine selbstständige Mobilisation in den Stand mit rückgewonnener Selbstständigkeit in vielen Bereichen sowie einer Verbesserung von Kreislauf, Atmung, Darmfunktion und Dekubitusrisiko. Die Patientin hat dank ihrer positiven Lebenseinstellung und dem neuropalliativen Konzept bezüglich Lebensqualität und Alltagsfunktionen deutlich profitiert.

### Wo wollen wir hin?

Zusammenfassend werden dringend weitere Studien zur symptomatischen Therapie sowie zur neuropalliativen Komplexbehandlung bei schwer betroffenen MS-Patienten benötigt. Leider sind diese logistisch aufwendig und nicht im Fokus pharmazeutischer Unternehmen. Daher wird die Weiterentwicklung der Neuropalliativbehandlung von MS auf der Initiative einzelner akademischer Arbeitsgruppen, von Fachgesellschaften und von Modellprojekten, wie an der Marianne-Strauß-Klinik realisiert.

Einige medikamentöse Therapien zur Symptomkontrolle, beispielsweise Dronabinol bei Spastik, Fampridin zur Verbesserung von Armkraft sowie Atmung und Schluckfunktion, und Alphablocker bei Frauen mit hohem Restharn sind sehr wirkungsvoll, allerdings aktuell off-label und müssen daher bei der Krankenkasse zur Kostenübernahme individuell beantragt werden. Teilweise ergibt sich auch das Problem der ambulanten Fortführung dieser Medikationen.

Daneben ist dringend eine Optimierung der Versorgungsstrukturen erforderlich. Hier bedarf es stationärer und ambulanter palliativmedizinischer Dienste zur Versorgung schwer betroffener MS-Patienten sowie MS-spezifischer Konzepte für Pflegeheime.

### Literatur

1. Saunders C. Tribute to Dame Cicely Saunders, First Lady of the modern hospice movement. Interview by Val J. Halamandaris. *Caring: National Association for Home Care magazine* 1998;17(11):60–6.
2. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>; letzter Aufruf am 27.12.22.
3. Dobson R & Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European journal of neurology* 2019;26(1):27–40.
4. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien); letzter Aufruf am 26.12.22.
5. Feneberg W & Kleiter I. Die multimodale Therapie der progredienten Multiplen Sklerose. *neuro aktuell* 2020;8:33–8.
6. Strupp J et al. Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2016;22(1):13–8.
7. Solari A et al. EAN Guideline on Palliative Care of People with Severe, Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of palliative medicine* 2020;23(11):1426–43.
8. Solari A et al. Randomized controlled trial of a home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2018;24(5):663–74.
9. Edmonds P et al. Palliative care for people severely affected by multiple sclerosis: evaluation of a novel palliative care service. *Multiple sclerosis* 2010;16(5):627–36.
10. Veronese S et al. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ supportive & palliative care* 2017;7(2):164–72.
11. Basedow-Rajwicz B et al. Mobile Palliative Care Consultation Service (PCCS): Overview of Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE) Data on In-Patients With End-Stage Cancer, Multiple Sclerosis, and Non-cancer, Nonneurological Disease From 4 PCCS Centers in Germany in 2013. *Palliative care* 2018;11:1178224218785139.
12. Latorraca CO et al. Palliative care interventions for people with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;10(10):Cd012936.
13. Patient and caregiver involvement in the formulation of guideline questions: findings from the European Academy of Neurology guideline on palliative care of people with severe multiple sclerosis. *European journal of neurology* 2020;27(3):594.
14. Erbguth F et al. Bedeutung des assistierten Suizids für die Neurologie nach dem Urteil des Bundesverfassungsgerichts 2020. *DGNeurologie* 2022;5(3):179–88.
15. The Lancet N. New hope for advancing neuropalliative care. *The Lancet Neurology*. 2021;20(6):409.

### Vollständige Literatur:



### Interessenskonflikte

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenskonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.

### Korrespondenzadressen

Dr. med. Charlotte Selge  
Marianne-Strauß-Klinik  
Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH,  
Milchberg 21  
82335 Berg  
[charlotte.selge@ms-klinik.de](mailto:charlotte.selge@ms-klinik.de)

Prof. Dr. med. Ingo Kleiter  
Marianne-Strauß-Klinik  
Behandlungszentrum Kempfenhausen  
für Multiple Sklerose Kranke gGmbH,  
Milchberg 21  
82335 Berg  
[ingo.kleiter@ms-klinik.de](mailto:ingo.kleiter@ms-klinik.de)

Dr. med.  
Charlotte Selge



Prof. Dr. med.  
Ingo Kleiter



# Medikamentös ausbehandelte Wirkfluktuationen – wann sind gerätegestützte Therapien indiziert?

G. Ebersbach

Die Mehrheit der mit Levodopa (LD) behandelten Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) entwickelt langfristig Wirkungsschwankungen und medikamenteninduzierte Dyskinesien. Diese Therapiekomplicationen können zu erheblichen Behinderungen führen und sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Auch bei Nutzung aller nicht-invasiven medikamentösen Optionen können diese Therapiekomplicationen bei einem Teil der Betroffenen längerfristig nicht ausreichend beherrscht werden. Medikamentös „ausbehandelte“ Fluktuationen (MAF) und Dyskinesien sind dann die traditionelle Indikation für den Einsatz einer gerätegestützten Behandlung wie s.c.-Apomorphin-Infusionen (SCAI), intestinale Levodopa-Gel-Infusionen (IJLGI) oder tiefe Hirnstimulation (THS).

In den letzten Jahren wurde der Ruf nach einem früheren Einsatz gerätegestützter Therapien laut. Für die THS wurden spezielle Studien durchgeführt, die sich an Patienten in der frühen Phase ihrer motorischen Komplikationen richteten und eine ähnliche Wirksamkeit zeigten, wie sie zuvor bei deutlich fortgeschrittenen Fällen festgestellt worden war [1]. In einer kürzlich veröffentlichten Leitlinie der European Academy of Neurology und der Movement Disorder Society – European Section zu invasiven Behandlungen des IPS wird unter anderem empfohlen, eine STN-THS für Patienten mit frühbeginnendem IPS bereits bei „frühen“ Fluktuationen in Betracht zu ziehen [2].

Angesichts der chirurgischen und nicht-chirurgischen Risiken und Nebenwirkungen gerätegestützter Parkinsontherapien, der damit verbundenen Kosten und den insbesondere bei Infusionstherapien notwendigen Versorgungsanforderungen sollten allerdings konventionelle Behandlungsoptionen vor einer Therapieeskalation strukturiert geprüft werden.

Das Programm Manage-PD [3] wurde entwickelt, um Patienten mit suboptimaler Symptomkontrolle zu identifizieren, beinhaltet aber keine Analyse der zur Behandlung von Wirkfluktuationen eingesetzten Pharmaka. Im Folgenden wird ein pragmatischer Algorithmus zur Operationalisierung „medikamentös ausbehandelter Fluktuationen (MAF)“ vorgestellt, der es ermöglicht, das individuelle Potenzial einer oralen/transdermalen medikamentösen Behandlung für eine zufriedenstellende Kontrolle von Wirkungsschwankungen und Dyskinesien innerhalb eines Zeitraums von wenigen Monaten zu bewerten [4].

Neben der Bewertung der verfügbaren Optionen zur Optimierung der medizinischen Behandlung müssen auch individuelle Präferenzen und Bedenken berücksichtigt werden, wenn es um die Verträglichkeit oraler Medikamente und die Entscheidung über den Beginn fortgeschrittener Therapien geht. Daher soll die hier vorgestellte Definition von MAF nicht die gemeinsame informierte Entscheidungsfindung ersetzen, sondern eine methodische Anleitung zur Unterstützung dieses Prozesses bieten.

## Nicht-invasive Behandlungsmöglichkeiten bei motorischen Fluktuationen und Dyskinesien

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass Wirkungsschwankungen unter LD das Ergebnis sich ändernder LD-Blutspiegel sind, die sich mit fortschreitender Erkrankung zunehmend in dosisabhängige Fluktuationen der striatalen synaptischen Dopaminkonzentration zeigen [5]. Letzteres führt zu einer unphysiologischen „pulsativen“ Dopaminrezeptorstimulation, die wiederum Auslöser für maladaptive neuroplastische Reaktionen mit ektoptischer und unregulierter Dopaminfreisetzung aus serotonergen Terminals ist [5, 6]. Insbesondere die Entwicklung von LD-induzierten Dyskinesien wurde auf eine solche „maladaptive“ Neuroplastizität in striatalen motorischen Netzwerken zurückgeführt. Ausgehend von der Hypothese, dass Fluktuationen und Dyskinesien auf eine „pulsative“ dopaminerge Stimulation zurückzuführen sind, wurde das Behandlungsprinzip der „kontinuierlichen dopaminergen Stimulation“ propagiert [7]. Zu den entsprechenden therapeutischen Ansätzen gehören die Änderung der LD-Verabreichung (fraktionierte Verabreichung, Galenik mit verzögerter Freisetzung, intrajejunale Infusion), die Beeinflussung des Abbaus von LD (COMT-Hemmer) oder Dopamin (MAO-B-Hemmer) und die Verabreichung von Dopamin-Agonisten mit langer Halbwertszeit oder kontinuierlicher Freisetzung (Rotigotin-Pflaster, Apomorphin-Pumpe). Sowohl für Enzyminhibitoren als auch für Dopamin-Agonisten

stehen mehrere Alternativen zur Verfügung.

Zu den weiteren Behandlungsoptionen gehört die Verabreichung von kurz wirksamen dopaminergen "Rescue"-Medikamenten (lösliches/inhalatives Levodopa, subkutanes Apomorphin) zur Beendigung von OFF-Zuständen. Nach derzeitigem Forschungsstand führt nur Amantadin zu einer Abnahme der Dyskinesien, ohne dass eine Verringerung der dopaminergen Stimulation in Kauf genommen werden muss.

### Levodopa

Unbestritten gilt LD als das wirksamste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptome der Parkinsonkrankheit. Die Empfehlung, L-Dopa restriktiv einzusetzen, beruht auf mehreren Studien, in denen Dyskinesien später auftraten, wenn die medikamentöse Therapie mit einem Dopaminagonisten statt mit LD begonnen wurde [8]. Da das jüngere Alter neben der LD-Dosis der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung von Dyskinesien ist, wird speziell für diese Patientengruppe ein vorsichtiger Einsatz von Levodopa befürwortet. Daten aus kontrollierten Studien deuten auf ein signifikant erhöhtes Dyskinesierisiko einer L-Dopa-Therapie bei Patienten mit früh einsetzendem IPS hin, das zuletzt von einer Task Force der Movement Disorders Society mit „jünger als 50 Jahre“ [9] definiert wurde. Anfängliche „LD-sparende“ Therapien mit Dopamin-Agonisten und/oder MAO-B-Hemmern sind mit einer schlechteren Kontrolle der motorischen Symptome und in einigen Fällen mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. Die überwiegende Mehrheit der ursprünglich „LD-sparenden“ Patienten wird innerhalb der ersten fünf Jahre der Behandlung zusätz-

lich mit LD behandelt [10, 11] und entwickelt dann Dyskinesien mit gleicher oder kürzerer Latenz als nach einer LD-Monotherapie [12, 13]. Die verfügbaren Langzeitstudien [11, 14] zeigen keinen langfristigen Vorteil eines „LD-restriktiven“ Ansatzes, sodass es nicht gerechtfertigt erscheint, eine suboptimale Symptomkontrolle durch Zurückhalten von LD in Kauf zu nehmen.

Für die Feststellung von MAF muss die verabreichte LD-Dosis für eine optimale Ausnutzung des individuellen Potenzials ausreichend sein. Gute Verträglichkeit vorausgesetzt, sind hohe Tagesdosen von mehr als 1.000 mg LD akzeptabel, wenn dies mit einem klinisch relevanten Zugewinn an Wirksamkeit und Wohlbefinden verbunden ist und keine dosislimitierenden Nebenwirkungen auftreten. Die Praktikabilität der Behandlung mit LD-Tagesdosen über 1.000 mg wird nicht zuletzt durch die erfolgreichen Langzeitbehandlungen mit intrajejunaler LD-Infusion illustriert [15]. Die Dosierung von LD muss sich nach dem individuellen Bedarf des einzelnen Patienten richten und variiert daher in einem weiten Bereich. Eine Dosisbeschränkung aufgrund theoretischer Überlegungen, z. B. die willkürliche Begrenzung auf eine Tageshöchstdosis bei jüngeren Patienten, widerspricht der Forderung nach einer „optimierten Medikation“. Höhere Dosen von LD werden auf Gruppenebene mit einer höheren Inzidenz von Dyskinesien in Verbindung gebracht, aber die subjektive Belastung und die funktionelle Beeinträchtigung aufgrund von Dyskinesien sind oft gering und werden von den meisten Patienten im Vergleich zu den Off-Symptomen als weniger bedeutsam eingestuft [16, 17]. Die Obergrenze der individuell verabreich-

ten LD-Dosis ergibt sich also nicht automatisch aus dem Auftreten von Dyskinesien per se. Vielmehr muss in jedem Einzelfall das komplexe Zusammenspiel zwischen objektivem und subjektivem Grad der Behinderung durch Dyskinesien sowie die daraus resultierende soziale Beeinträchtigung aus Sicht der Angehörigen und des Umfelds abgewogen werden.

Die Dosierungsintervalle von LD sollten die individuelle Wirkdauer berücksichtigen und müssen anhand eines Bewegungsprotokolls individuell angepasst werden. Um Wirkschwankungen auszugleichen können verschiedene Formulierungen von LD eingesetzt werden. Die Latenzzeit des Wirkungseintritts wird durch die Verabreichung von in Wasser auflösbaren LD-Präparaten verkürzt. LD-Präparate mit langsamer Wirkstofffreisetzung werden häufig zur Behandlung der nächtlichen Akinese eingesetzt. Als Bedarfsmedikation steht seit 2022 inhalierbares LD zur Verfügung, dessen Wirklatenz möglicherweise kürzer ist als die von in Wasser aufgelöstem LD.

### MAO-B-Hemmer

Kontrollierte Studien haben für Rasagilin und Safinamid eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber Wirkungsschwankungen gezeigt [18–20], während die Studienlage für Selegilin in dieser Indikation nicht schlüssig ist [8]. Studien, die die Wirksamkeit der verschiedenen für die Parkinsontherapie zugelassenen MAO-B-Hemmer direkt vergleichen, gibt es noch nicht. Es gibt also keine Hinweise darauf, dass es sinnvoll ist, einen anderen MAO-B-Hemmer zu versuchen, wenn Rasagilin oder Safinamid nicht ausreichen. Für die Praxis relevant ist, dass sich die Wirkung der MAO-B-Hemmer auf Wirkungsschwankungen in den ersten Wochen der Behandlung mit Verzögerung zeigen kann.

### COMT-Hemmer

Die Wirkung von COMT-Hemmern auf Wirkungsschwankungen macht sich in der Regel innerhalb der ersten Tage der Behandlung bemerkbar, obwohl eine endgültige Bewertung des Effekts erst nach einigen Wochen möglich ist. Eine mangelnde Wirksamkeit kann auf das Vorhandensein eines Genotyps hinweisen, der eine geringe Aktivität der C-O-Methyltransferase bedingt [21]. In einer Gegenüberstellung verfügbarer Studien zeigte Tolcapon eine stärkere Wirkung auf Wirkungsschwankungen als Entacapon [22]. Tolcapon erfordert jedoch eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen. Zusätzlich ist seit Oktober 2016 Opicapon verfügbar. In einer Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudie führte Opicapon zu einer numerisch größeren Reduktion der OFF-Zeit als Entacapon, wobei der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz erreichte [23]. Die Feststellung einer unzureichenden Wirksamkeit der COMT-Hemmung auf Wirkungsfluktuationen würde bei Versagen von Entacapon somit auch den Einsatz von Tolcapon oder Opicapon erfordern.

### Dopamin-Agonisten

Die Wirksamkeit von Dopaminagonisten (DA) auf motorische Fluktuationen wurde in zahlreichen kontrollierten Studien nachgewiesen, obwohl nur eine einzige kontrollierte Studie [24] vorlag, in der die Effektgröße auf Wirkungsschwankungen zwischen zwei DA (Rotigotin und Pramipexol) verglichen wurde und eine gleichwertige Wirksamkeit gezeigt wurde. Letzteres deutet darauf hin, dass es wahrscheinlich keine signifikanten Unterschiede in der Effektgröße der verschiedenen Dopamin-Agonisten auf die Wirkungsschwankungen gibt [8]. Aus

pragmatischer Sicht kann man also bei ausbleibendem therapeutischen Erfolg des Ausdosierens mindestens eines Dopaminagonisten von „refraktären Fluktuationen“ sprechen, ohne verschiedene DA auszuprobieren. Dennoch sollte in der klinischen Praxis ein Wechsel der DA als Reaktion auf dosislimitierende Nebenwirkungen (z. B. Hautreizungen bei Pflasteranwendung) immer in Betracht gezogen werden. Mit Ausnahme der zusätzlichen Verwendung des Apomorphin-Pens als Notfallmedikation unter oraler Medikation gibt es keine Belege für eine überlegene Wirksamkeit einer Kombination verschiedener Dopaminagonisten.

### Behandlung von Dyskinesien

Amantadin ist bisher das einzige Medikament, dessen Wirksamkeit bei LD-induzierten Dyskinesien in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien wurde mit Amantadin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (ADS 5102) neben der antidyskinetischen Wirkung auch eine Verkürzung der OFF-Zeiten beobachtet [25, 26]. ADS 5102 zeigt im Gegensatz zu herkömmlichem Amantadin einen verzögerten Anstieg der Serumspiegel, sodass die Spitzendosis-Konzentrationen bei abendlicher Einnahme innerhalb der wachen Stunden abfallen. Obwohl in einer Studie mit dem MAO-B-Hemmer Safinamid, dessen Wirkmechanismus eine zusätzliche anti-glutamaterge und damit potenziell antidyskinetische Wirkung beinhaltet, bei einer Teilpopulation von Patienten Hinweise auf eine Verringerung der Dyskinesien gefunden wurden [27], war diese Studie für den Endpunkt Dyskinesien insgesamt negativ. Daher kann Safinamid derzeit nicht als antidyskinetisches Mittel eingestuft werden.

### Medikamentös behandelte Fluktuationen als Auslöser einer Eskalationstherapie

Im Prinzip wirken alle verfügbaren dopaminergen Medikamentenklassen synergistisch auf die motorischen Symptome des Morbus Parkinson. Ihr kombinierter Einsatz ist häufig mit dem Auftreten von Wirkungsschwankungen und Dyskinesien verbunden, sofern dies nicht durch Nebenwirkungen behindert wird. Pragmatisch betrachtet können Wirkungsschwankungen als „refraktär“ eingestuft werden, wenn sie durch eine Vierer-Kombination aus LD-Präparaten, COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern und Dopamin-Agonisten nicht ausreichend beherrscht werden können. Für die drei letztgenannten Substanzklassen belegen Studiendaten zur Kombinationstherapie mit LD einen additiven Effekt [23, 27, 30]. Es ist davon auszugehen, dass die Kombination von LD mit Enzyminhibitoren und Dopaminagonisten zur bestmöglichen Kontinuität der striatalen Dopaminsubstitution führt. Kurz wirksame Dopaminergika (Apomorphin-Pen, Levodopa gelöst/inhalativ) können zusätzlich als Rescue-Medikation eingesetzt werden, um unter der „Basismedikation“ auftretende OFF-Phasen zu unterbrechen. Liegen störende Dyskinesien vor, die durch Anpassung der dopaminergen Medikation nicht ohne Wirkungsverlust beherrscht werden können, steht Amantadin als weitere additive Medikamentenoption zur Verfügung.

Eine Zusammenfassung der nicht-invasiven Behandlungsoptionen zeigt die ► Tabelle 1 auf Seite 22, die auch als Checkliste zur Feststellung von medikamentös ausbehandelten Fluktuationen dienen kann.

Neben der Auswahl der Medikamente umfasst die Behandlung von Wirkungsschwankungen auch edukative Aspekte, wie die pünkt-

liche Einnahme der Medikamente, die Vermeidung von Störungen der Nahrungsaufnahme, die Einhaltung eines effektiven Bewegungsprotokolls und die Schlafhygiene.

### Eskalierte Therapie ohne refraktäre motorische Komplikationen?

Angesichts der nachgewiesenen und oft dramatischen Wirksamkeit von THS- oder Infusionstherapien auf motorische Fluktuationen stellt sich immer wieder die Frage, ob solche offensichtlich hochwirksamen Verfahren nicht frühzeitig nach dem Auftreten motorischer Komplikationen der LD-Therapie eingesetzt werden sollten – also ohne jahrelange, zahlreiche Anpassungen der konventionellen Pharmakotherapie. Allerdings gibt es bisher keine Studie zur subkutanen Apomorphin-Dauerinfusionstherapie oder zur intrajejunalen L-Dopa-Gel-Infusion, die untersucht hat, ob ein früherer Einsatz im Krankheitsverlauf mittel- oder langfristig Vorteile für die Patienten im Vergleich zu Anpassungen der oralen oder transdermalen Therapie hätte.

Die European Academy of Neurology (EAN) hat in Zusammenarbeit mit der europäischen Sektion des MDS (MDS-ES) vor Kurzem damit begonnen, aktualisierte Leitlinien für die Behandlung von Morbus Parkinson nach der GRADE-Methodik zu veröffentlichen. Das erste Kapitel der Leitlinie befasst sich mit Maßnahmen, die einen chirurgischen Eingriff oder eine invasive Verabreichung von Medikamenten erfordern, darunter die THS, Infusionstherapien und Läsionstherapien zur Behandlung von Parkinson. Die Arbeitsgruppe der Leitlinie kam zu dem Schluss, dass die STN-THS geeigneten Patienten mit Morbus Parkinson und „medikamentenresistenten Fluktuationen“ angeboten werden sollte

und dass die STN-THS Menschen mit Morbus Parkinson im Frühstadium und frühen Fluktuationen angeboten werden kann, die die Ein- und Ausschlusskriterien für die THS erfüllen.

Die letztgenannte Empfehlung stützt sich auf die 2-Jahres-Ergebnisse der EARLYSTIM-Studie [28], einem randomisierten Vergleich zwischen STN-THS und einer standardisierten „besten medizinischen Behandlung“, der einen signifikanten Vorteil für die THS-Gruppe in Bezug auf Lebensqualität, Behinderung bei täglichen Aktivitäten und Ausmaß der Fluktuationen und Dyskinesien ergab.

Die Frage, ob eine THS auch dann empfohlen werden sollte, wenn keine MAF bestehen, lässt sich nach Einschätzung des Autors dieses Artikels auf der Basis der Daten der EARLYSTIM-Studie jedoch

nicht abschließend beantworten, da es sich um eine spezielle Studienpopulation mit einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn um 45 Jahre handelte und bei einem offenen Studiendesign trotz Randomisierung Placebo- und Lessebo-Effekte bei einem Vergleich eines chirurgischen mit einem konservativen Therapiearm nicht vollständig kontrolliert werden können [29]. Darüber hinaus geht aus den veröffentlichten Daten nicht hervor, welcher Anteil der Teilnehmer vor der Randomisierung eine Medikamentenoptimierung durchlaufen hatte, die den hier vorgestellten MAF-Kriterien entsprach. Die strukturierte „beste medizinische Behandlung“ erfolgte erst nach der Randomisierung, sodass davon auszugehen ist, dass die konservativ behandelte Gruppe zu Beginn der Studie sowohl Patienten mit MAF als auch solche mit noch vorhan-

	Substanzklasse	Bemerkungen
1.	Levodopa	Dosierung oberhalb der Wirk- und (möglichst) unterhalb der Dyskinesie-Schwelle. Dosierungsfrequenz nach individueller Notwendigkeit und Compliance. Falls erforderlich: Einsatz spezieller Galeniken, z. B. in Wasser gelöst bei morgendlichem OFF oder "delayed ON", retardiertes Levodopa bei nächtlicher Akinese. Wasserlösliches oder inhalatives Levodopa als Bedarfsmedikation.
2.	MAO-B-Inhibitoren	Rasagilin (1 mg) oder Safinamid (100 mg). Bei Hyperkinesen möglicherweise Safinamid vorteilhaft.
3.	COMT-Inhibitoren	Opicapron als first-line COMT-Hemmer einsetzen oder wenn Entacapron nicht ausreichend wirksam. Im Einzelfall Einsatz von Tolcapron abwägen.
4.	Dopaminagonisten (DA)	Wenn ausreichend verträglich, Zulassungsbereich eines DA ausschöpfen. Wechsel oder Kombination verschiedener DA nicht zwingend. Ausnahme: oraler DA + Apomorphin-Pen
5.	Amantadin	Bei störenden Dyskinesien. Wahrscheinlich auch wirksam bei Wirkungsschwankungen. Zugelassene Höchstdosis: 600 mg/d (Amantadin-Hemisulfat) bzw. 300 mg (Amantadin-HCl)
MAF: unzureichende Kontrolle von Wirkungsschwankungen / Dyskinesien trotz suffizienter Schulung der Betroffenen und kombiniertem Einsatz von 1–4, bei Dyskinesien (MAF/D) zusätzlich 5.		

Tab 1: Zusammenfassung der nicht-invasiven Behandlungsoptionen.

denen Optionen zur Optimierung der Pharmakotherapie umfasste. Letztere hatten sicherlich ein Verbesserungspotenzial unter BMT, erstere eher nicht, ohne dass sich dies aus den Gesamtgruppenmittelwerten extrahieren lässt. Letztlich kann aus der EARLYSTIM-Studie nicht abgeleitet werden, ob und welche medikamentösen Behandlungsoptionen präoperativ entbehrlich waren.

### **MAF – eine patientenzentrierte Betrachtung**

Während ein Bewegungsprotokoll das Ausmaß der Fluktuationen und Dyskinesien, die trotz „optimierter“ oraler/transdermaler Medikation noch vorhanden sind, quantifizieren kann, bleibt der daraus resultierende Leidensdruck subjektiv und sehr variabel. So kann mit den üblichen klinischen Skalen zwar der Schweregrad, nicht aber die Bedeutung der Wirkschwankun-

gen für den Einzelnen erfasst werden, wobei der subjektive Leidensdruck aber entscheidend für die mögliche Indikation zur Therapieeskalation ist. Eine Post-hoc-Analyse der EARLY-Stim-Studie hat gezeigt, dass hohe Defizite in der Lebensqualität mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung durch DBS assoziiert sind [31]. Ob MAF ein Grund für die Empfehlung einer gerätegestützten Therapie bei einem einzelnen Patienten sein sollte, hängt nicht nur vom Ausmaß des Leidensdrucks ab, sondern auch davon, wie viel Linderung von einer Verringerung der Wirkschwankungen zu erwarten ist. Wenn das Leiden nicht durch Fluktuationen oder Dyskinesien, sondern durch davon unabhängige Krankheitsaspekte verursacht wird, bei denen durch Infusionstherapien/THS keine Besserung zu erwarten ist, ist eine Therapieeskalation nicht ratsam. Das Spektrum

solcher Probleme reicht von psychischen Komplikationen über autonome Störungen bis hin zu motorischen Symptomen, die auf THS oder Infusionstherapien nicht ansprechen, wie z. B. Dysphagie, (ON-)Dysarthrie, (ON-)Freezing und Sturzneigung.

Eine individuelle Abwägung ist auch im Hinblick auf jene Komplikationen der oralen Arzneimitteltherapie erforderlich, bei denen eine Verbesserung durch eine der Eskalationstherapien zu erwarten ist. So kann in Einzelfällen der Einsatz einer Eskalationstherapie der beste Weg sein, um Komplikationen der konventionellen Pharmakotherapie wie übermäßige Tages schläfrigkeit, Halluzinationen oder Impulskontrollstörungen zu bewältigen. In der Tat haben offene Studien gezeigt, dass die Umstellung auf eine Infusionstherapie oder THS solche nicht-motorischen

**14. - 18. März 2023**

## **Deutscher Schmerz- und Palliativtag 2023 ONLINE**

**Individualisierung statt Standardisierung**

**Schwerpunkt:  
Sorgen und Versorgen -  
Schmerzmedizin konkret**

**[www.dgsschmerzmedizin.de](http://www.dgsschmerzmedizin.de)**



**DGS** Deutsche Gesellschaft für  
Schmerzmedizin e.V.  
German Pain Association · Société Allemande de la Douleur



Therapiekomplicationen reduzieren kann [32–34].

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Differentialindikation ergibt sich aus der individuellen Präferenz eines Patienten für bestimmte Therapieformen. Eine häufige und pünktliche Tabletteneinnahme ist für manche Patienten belastend und/oder im Alltag nicht machbar, und manchmal wird die Akzeptanz (und Compliance) auch durch die schiere Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten beeinträchtigt. Ebenso variabel wie die Einstellung zur oralen Pharmakotherapie ist die subjektive Einstellung zu technischen Therapieverfahren: Die Vorstellung, einen „Hirnschrittmacher“ zu tragen, ist für manche Menschen mit großen Ängsten vor dem Verlust ihrer geistigen Autonomie verbunden, während andere die THS pragmatisch als „Ausschalten“ der Krankheitssymptome durch moderne Technik sehen. Für einige Patienten ist es auch von Bedeutung, dass sie ihren Zustand selbst beeinflussen können, indem sie Notfallmedikamente einnehmen oder die Infusionsrate während der Pumpentherapie manipulieren.

Eine Chancen-Risiko-Abwägung, die all diese Aspekte einbezieht und individuelle Präferenzen, Ängste und Vorbehalte berücksichtigt, ist oft nicht das Ergebnis eines einzelnen Aufklärungsgesprächs, sondern der Endpunkt eines zeitaufwändigen Entscheidungsprozesses. Die Verwendung einer pragmatischen Definition von MAF als Auslöser für die Diskussion über eine Therapieeskalation verzögert diesen Entscheidungsprozess nicht wesentlich, da der vorgeschlagene Algorithmus zur Optimierung der oralen Pharmakotherapie innerhalb weniger Monate abgearbeitet werden kann. Wie oben dargelegt, erscheint dem Autor die Feststellung von MAF als

## Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation und Infusionstherapien werden für Parkinsonpatienten in verschiedenen Leitlinien empfohlen, wenn keine effiziente Kontrolle von Wirkfluktuationen oder Hyperkinesen durch die konventionellen Pharmakotherapien möglich ist. Eine pragmatische Definition von solchen „medikamentös ausbehandelten Fluktuationen“ ist notwendig, um zu erkennen, ob noch erfolgversprechende Optionen zur Optimierung der oralen Medikation zur Verfügung stehen oder gerätegestützte Therapien in Betracht gezogen werden müssen. In diesem Artikel wird ein pragmatischer Algorithmus zur Erkennung medikamentös ausbehandelter Fluktuationen vorgestellt. Im Einzelfall müssen die vor einer eskalativen Therapie zur Anwendung kommenden Interventionen im Sinne einer gemeinsamen informierten Entscheidungsfindung individuell abgewogen werden.

**Stichworte:** Parkinson – tiefe Hirnstimulation – Wirkungsfluktuation – Apomorphin – intrajejunale Levodopa Infusion – Hyperkinesen

## Summary

Response fluctuations and hyperkinesia refractory to oral medication – when are device-assisted therapies indicated?

*G. Ebersbach*

Deep brain stimulation and infusion therapies are recommended for Parkinson's patients in various guidelines if it is not possible to efficiently control response fluctuations or hyperkinesia with conventional pharmacotherapy. A pragmatic definition of such "medication-refractory fluctuations" is necessary in order to recognize whether promising options for optimizing oral medication are still available or whether device-supported therapies need to be considered. In this article, a pragmatic algorithm for the detection of medication-refractory fluctuations is presented. In individual cases, the interventions used before escalation therapy must be discussed individually following a shared informed decision-making process.

**Keywords:** parkinson's disease – hyperkinesia – apomorphine – deep brain stimulation – response fluctuations

Kriterium für eine Therapieeskalation auch bei jungen Patienten nicht entbehrlich. Vielmehr unterstreicht die bestehende Studienlage die Notwendigkeit einer stringenten Prüfung medikamentöser Optionen und, bei Vorliegen von MAF, der Vermeidung von unnötigen zeitlichen Verzögerungen bei der gemeinsamen informierten Entscheidungsfindung über den Einsatz gerätegestützter Therapien.

### Literatur:

1. Mahlkecht P et al. How Does Deep Brain Stimulation Change the Course of Parkinson's Disease? *Mov Disord* 2022;37(8):1581–92.
2. Deuschl G et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord* 2022;37(7):1360–74.
3. Antonini A et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease pa-

# Auf einen Blick.

Bestens informiert!

- kompakt
- zweiwöchentlich
- kostenfrei



Verpassen Sie keine wichtigen Meldungen aus der neurologischen Branche zu Pharmaservice, Veranstaltungen und CME-Beiträgen.

Jetzt zum kostenfreien Newsletter anmelden unter  
[medizin.mgo-fachverlage.de/newsletter](https://medizin.mgo-fachverlage.de/newsletter)



Tel.: 09221 / 949-410  
Fax: 09221 / 949-377

medizin.mgo-fachverlage.de  
kundenservice@mgo-fachverlage.de

**neuro** aktuell

- tients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;92:59–66.
4. Ebersbach G & Poewe W. „Medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“ trotz „optimierter peroraler/transdermaler Therapie“ bei Morbus Parkinson: Versuch einer pragmatischen Definition. *Aktuelle Neurologie* 2018;45(09):665–71.
  5. Stocchi F. The concept of continuous dopaminergic stimulation: what we should consider when starting Parkinson's disease treatment. *Neurodegener Dis* 2010;7(1–3):213–5.
  6. Rylander D et al. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2010;68(5):619–28.
  7. Olanow CW et al. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006;5(8):677–87.
  8. Fox SH et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):2–41.
  9. Mehanna R et al. Age Cutoff for Early-Onset Parkinson's Disease: Recommendations from the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Early Onset Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9(7):869–78.
  10. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(15):1931–8.
  11. Lees AJ et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57(9):1687–94.
  12. Espay AJ & Lang AE. Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease: When Clinical Trials Misinform Clinical Practice. *JAMA Neurol* 2017;74(6):633–4.
  13. Group PDMC et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384(9949):1196–205.
  14. Clarke CE et al. Physiotherapy and Occupational Therapy vs No Therapy in Mild to Moderate Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2016;73(3):291–9.
  15. Olanow CW et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141–9.
  16. Hung SW et al. Patient perception of dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1112–5.
  17. Van Gerpen JA et al. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Arch Neurol* 2006;63(2):205–9.
  18. Rascol O et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365(9463):947–54.
  19. Borgohain R et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229–37.
  20. Schapira AH et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017;74(2):216–24.
  21. Corvol JC et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol* 2011;69(1):111–8.
  22. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008;14(1):83–93.
  23. Ferreira JJ et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15(2):154–65.
  24. Poewe WH et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(6):513–20.
  25. Pahwa R et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017;74(8):941–9.
  26. Oertel W et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Mov Disord* 2017;32(12):1701–9.
  27. Borgohain R et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273–80.
  28. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610–22.
  29. Mestre TA et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease—the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord* 2014;29(14):1751–6.
  30. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(11):930–6.
  31. Schuepbach WMM et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019;92(10):e11109–e20.
  32. Antonini A et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13–20.
  33. Martinez-Martin P et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(4):510–6.
  34. Lhommee E et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2018;17(3):223–31.

#### Interessenskonflikt:

G. Ebersbach erklärt, Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards von AbbVie Pharma, Britannia Ltd., ESTEVE GmbH, Stada Pharma, BIAL GmbH, Desitin Pharma, Vortragshonorare von AbbVie Pharma, BIAL Pharma, Desitin Pharma, ESTEVE GmbH, Licher GmbH, Stada Pharma GmbH, Zambon Pharma und Autorenhonorare von Kohlhammer Verlag und dem Thieme Verlag erhalten zu haben.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Georg Ebersbach  
Neurologisches Fachkrankenhaus für  
Bewegungsstörungen / Parkinson  
Straße nach Fichtenwalde 16  
14547 Beelitz-Heilstätten  
Tel.: 033204 22781  
ebersbach@kliniken-beelitz.de



Prof. Dr. med.  
Georg Ebersbach

# Welche Rolle spielt der Biofaktor Vitamin B<sub>12</sub> bei Parkinson?

D. Birkelbach

Ein optimaler Vitamin-B<sub>12</sub>-Status steht in Zusammenhang mit einem geringeren Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken – so die Ergebnisse einer Untersuchung, die im September 2022 auf dem Internationalen Kongress für Parkinson-Krankheit und Bewegungsstörungen präsentiert wurde.

Die auf dem Kongress vorgestellte Beobachtungsstudie [1] untersuchte Daten von mehr als 80.000 Frauen aus der Nurses' Health Study und knapp 50.000 Männern aus der Health Professionals Follow-Up-Studie, was den Vorteil einer sehr großen Population barg. Die Forscher um den Hauptautor Mario H. Flores von der Harvard T.H. Chan School of Public Health in Boston sammelten über einen Zeitraum von 30 Jahren Angaben zur Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure über die Nahrung und über Supplemente.

Bei knapp 500 Frauen und mehr als 600 Männern wurde im weite-

ren Beobachtungszeitraum eine Parkinson-Krankheit (PD) diagnostiziert. Etwaige Störfaktoren wie beispielsweise körperliche Aktivität, Nikotin-, Alkohol- oder Koffeinkonsum, Hormoneinnahme bei Frauen, Verzehr von Milch und Milchprodukten, Polyphenolen und ungesättigten Fettsäuren sowie eine Mittelmeerdiät wurden in der Auswertung berücksichtigt. Laut momentaner Studienlage kann nämlich der Verzehr von Milch und Milchprodukten das Parkinsonrisiko erhöhen, während Faktoren wie Polyphenole, ungesättigte Fettsäuren, Kaffee und die üblichen Lebensmittel im Rahmen einer Mittelmeerkost eine potenzielle Schutzwirkung ausüben [2].

## Vitamin B<sub>12</sub> kann vor Parkinson schützen

Bei der Untersuchung der Parkinsonpatienten hinsichtlich ihrer Versorgung mit den drei Biofaktoren Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure zeigten sich Hinweise auf eine inverse Korrelation zwischen

dem Vitamin-B<sub>12</sub>-Status und der Entwicklung einer Parkinson-Krankheit. Eine vergleichbare Korrelation konnte bei den beiden anderen Vitaminen bzw. einer Kombination nicht gefunden werden.

„Bei den Probanden mit einer höheren Zufuhr von Vitamin B<sub>12</sub> über Nahrungsmittel und hauptsächlich über Supplemente war das Risiko für Parkinson geringer. Die Studienergebnisse weisen auf eine mögliche schützende Wirkung einer frühen Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> auf die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit hin“, so lautet die Einschätzung von Mario H. Flores aus Boston.

## Wie erklärt sich dieser Effekt?

Zum einen ist Vitamin B<sub>12</sub> an der Regulierung des Homocystein-Stoffwechsels beteiligt. Außerdem kann es die Leucin-reiche Repeat-Kinase 2 (LRRK2) hemmen – ein Enzym, das laut aktueller wissenschaftlicher Datenlage an der Entstehung von Parkinson beteiligt ist.

## Parkinson und Vitamin B<sub>12</sub> – Einschätzung der aktuellen Ergebnisse

Nicht nur das Team um Mario H. Flores betonte die positiven und vielversprechenden Ergebnisse aus den beiden großen Gesundheitsstudien Nurses' Health und Health Professionals Follow-Up Study zum potenziellen Nutzen von Vitamin B<sub>12</sub> auf PD. Auch Prof. Michael S. Okun, medizinischer Berater der Parkinson-Stiftung und Direktor des Norman Fixel Institutes für neurologische Erkrankungen an der Universität Florida, wies auf die vielversprechenden Effekte des

### Infokasten I:

#### Nurses' Health Study und Health Professionals Follow-Up Study

Die Nurses' Health Study (NHS) ist eine US-amerikanische Gesundheitslängsschnittstudie, die 1976 gegründet wurde und wichtige Beiträge über Risikofaktoren für schwere chronische Erkrankungen bei Frauen aus dem Gesundheitswesen untersucht. Mittlerweile befindet sich die NHS in der dritten Generation und zählt mehr als 280.000 Teilnehmerinnen.

Die Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) startete 1986 als „männliches Pendant zur NHS“, um bei Männern aus dem Gesundheitswesen den Einfluss von Ernährungsfaktoren auf das Auftreten schwerer Krankheiten wie beispielsweise Krebs, Herzkrankheiten und anderen Erkrankungen in Verbindung zu bringen. Aufgrund der Größe der Populationen aus den beiden Studien konnten inzwischen zahlreiche epidemiologische Daten gesammelt werden.

Biofaktors Vitamin B<sub>12</sub> hin. Die Beweise seien zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht eindeutig genug, um eine regelhafte Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementierung zu empfehlen – weder für diejenigen mit einem genetischen Risiko für PD noch für Parkinsonpatienten –, so die Meinung von Prof. Okun. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass auch andere Studien bereits zeigen konnten, dass hochdosiertes Vitamin B<sub>12</sub> präventiv wirken und eine mögliche Behandlung von Morbus Parkinson sein könnte [7].

### PD und erhöhtes Demenz-Risiko – auch hier spielt Vitamin B<sub>12</sub> eine Rolle

Höhere Serum-Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel bei der PD-Diagnose korrelieren mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer zukünftigen Demenz, so das Ergebnis einer weiteren Kohortenstudie von Parkinson-Patienten aus dem Jahr 2020 [8]. Dabei wurde der Zeitraum ab der PD-Diagnose bis zu Demenz bzw. Tod unter Verwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens und des Coxschen Regressionsmodell berechnet. PD-Patien-

ten, die im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung keine Demenz entwickelten, hatten zum Zeitpunkt der PD-Diagnose einen höheren Vitamin-B<sub>12</sub>-Ausgangswert als Patienten, die eine Demenz entwickelten.

### Wirkung von Vitamin B<sub>12</sub> bei Parkinson-Patienten mit Neuropathie

Über ein Drittel der PD-Patienten, die mit L-Dopa behandelt werden, können eine Polyneuropathie entwickeln. Obwohl pathogene Wirkmechanismen nach wie vor nicht

#### Infokasten II: Parkinson, Homocystein und B-Vitamine

Ein erhöhter Homocysteinspiegel gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen und koronaren Herzerkrankungen, Depressionen und Demenz und spielt auch eine Rolle bei der PD.

Beispielsweise zeigte eine Untersuchung, dass der Prozentsatz von Patienten mit einer Hyperhomocysteinämie bei PD-Patienten mit knapp 80 % doppelt so hoch war im Vergleich zu gesunden Probanden [3].

Bekanntermaßen spielen Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure eine wichtige Rolle im Homocysteinstoffwechsel, indem sie über enzymatische Prozesse die zelltoxische Aminosäure Homocystein in essenzielle Aminosäuren umwandeln. Die Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Cystathionin-β-Synthase baut Homocystein zu Cystathionin und Cystein um. Die Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängige Methioninsynthase hingegen wandelt Homocystein zu Methionin um. Dieser Reaktionsweg ist direkt mit dem Folsäurekreislauf verbunden. Alimentär aufgenommenes Folat oder die aus Supplementen stammende synthetische Folsäure werden im Zellstoffwechsel zu Methyltetrahydrofolat (5-Methyl-THF) umgebaut. Aus 5-Methyl-THF nimmt die Methioninsynthase mithilfe von Vitamin B<sub>12</sub> eine Methylgruppe auf und überträgt diese auf das Homocystein. So entstehen Methionin und Tetrahydrofolat (THF), welches erneut zu 5-Methyl-THF umgewandelt wird.

Neben der Behandlung mit L-Dopa (siehe unten) wird ein Mangel an den drei genannten Biofaktoren als Ursache einer Hyperhomocysteinämie bei PD-Patienten diskutiert.

#### Die Leucin-reiche Repeat-Kinase 2, Vitamin B<sub>12</sub> und Parkinson [4, 5]

Zunehmend gibt es Hinweise, dass die Leucin-reiche Repeat-Kinase 2 (LRRK2) bzw. Dardarin-Kinase – eine Proteinkinase, die in großen Mengen in dopaminsensiblen Bereichen des Gehirns zu finden ist – eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PD spielt.

Mutationen im LRRK2-Gen liegen der Mehrheit der erblichen und einigen anderen Formen der Parkinson-Krankheit zugrunde.

Die pharmakologische Hemmung von LRRK2 ist zu einer der vielversprechendsten potenziellen Therapien für PD geworden, und Studien wurden durchgeführt, um wirksame LRRK2-Inhibitoren für die Behandlung von Parkinson zu identifizieren [6].

Adenosylcobalamin (AdoCbl) als eine der bioaktiven Formen des Biofaktors Vitamin B<sub>12</sub> wirkt laut tierexperimentellen Untersuchungen als wirksamer Inhibitor der LRRK2-Kinase-Aktivität und stellt damit eine potenzielle Alternative zu den bisherigen, mitunter nebenwirkungsbehafteten LRRK2-Inhibitoren dar.

eindeutig dokumentiert sind, wird wiederum das neurotoxische Homocystein als Levodopa-Stoffwechselprodukt als Risikofaktor vermutet [9]. L-Dopa führt zu einer Hyperhomocysteinämie als Folge der L-Dopa-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass erhöhte Homocysteinspiegel den dopaminergen Zelltod bei PD durch neurotoxische Wirkungen beschleunigen könnten [10].

Das Ausmaß der Hyperhomocysteinämie wiederum ist – wie oben bereits ausgeführt – vom Vitamin-B<sub>12</sub>- (und Folsäure-Status) abhängig [11]. 2017 wurde eine Metaanalyse an 15 wissenschaftlichen Arbeiten veröffentlicht, die diese Zusammenhänge bestätigte: Zum einen wurde erneut die enge Korrelation zwischen Hyperhomocysteinämie und PD dokumentiert und zum anderen zeigten die PD-Patienten unter L-Dopa-Therapie neben höheren Homocysteinspiegeln niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Serumwerte im Vergleich zu den Kontrollgruppen [12].

#### Infokasten III:

##### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann zu Neuropathie führen

Neben einer megaloblastären Anämie, kognitiven [18] und zerebralen Störungen [19, 20] zeigt sich ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel neurologisch mit einer funikulären Myelose. Es kommt zu Leitungsstörungen der Nervenbahnen im Hinterstrangsystem und der Pyramidenseitenbahnen des Rückenmarkes, aber auch in den peripheren sensiblen Nervenfasern mit der Folge einer Neuropathieentwicklung [21].

#### L-Dopa-Therapie korreliert mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Status

Epidemiologische Studien zeigen also, dass es unter L-Dopa-Therapie zu einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kommen kann [13, 14]. Insbesondere eine direkte intestinale Zufuhr von L-Dopa erhöht bei den meisten Patienten aufgrund von Resorptionsstörungen das Risiko für einen persistierenden Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>, der sich klinisch in einer axonal senso-motorischen Polyneuropathie zeigen kann [15]. Ebenfalls dokumentiert ist der Status der Vitamin-B<sub>12</sub>-Blutwerte bei oraler L-Dopa-Medikation. Auch hier kann von einem erhöhten Risiko für einen Mangel ausgegangen werden [16].

Es sind zudem Studien bekannt, die die klinischen Auswirkungen eines durch L-Dopa verursachten Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels untersuchten. Beispielsweise wies eine Untersuchung hinsichtlich klinischer Symp-

tomatik und kognitiver Dysfunktion von mit L-Dopa behandelten PD-Patienten signifikant niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folat-Serumspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten nach. Kognitiv beeinträchtigte PD-Patienten zeigten im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten vor allem einen signifikant niedrigeren Vitamin-B<sub>12</sub>-Status [17].

#### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel unter L-Dopa-Therapie vermeiden

PD-Patienten unter L-Dopa-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Neuropathie, einer Hyperhomocysteinämie und eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels [22]. Außerdem gilt ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel als eine mögliche Ursache für die Entwicklung einer Neuropathie. Kann als Folge dieser Zusammenhänge eine L-Dopa-bedingte Neuropathie bei PD-Patienten durch Ausgleich eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels behandelt wer-

#### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel: Labordiagnostik unterstützt Diagnose [25]

**Normbereich:** Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel: 200–1.000 ng/l  
Serumwerte unter 200 ng/l: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher

**Bei Serumwerten zwischen 200 und 400 ng/l:** zusätzliche Messung von Holotranscobalamin (Holo-TC)

**Holo-TC-Serumwerte < 35 pmol/l:** Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher

**Bei Holo-TC-Serumwerten zwischen 36 und 55 pmol/l:** Messung von Methylmalonsäure (MMA) und/oder Homocystein. MMA und Homocystein häufen sich als intrazelluläre Metabolite von Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängigen Reaktionen im Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel an.

**Bei MMA-Serumspiegeln > 300 nmol/l bzw. > 0,4 µmol/l und Homocystein-Serumspiegeln > 10 µmol/l:** intrazellulärer manifester Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

MMA-Serumspiegel können auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein; zudem kann auch ein Mangel an Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub> zur Hyperhomocysteinämie führen. „Bleibt der Vitamin-B<sub>12</sub>-Status unklar, ist aufgrund der guten Verträglichkeit eine Supplementierung ratsam, deren Erfolg klinisch und anhand der Laborparameter verifiziert werden kann“, betont Prof. Reiners, Neurologe in Erkelenz..

den? Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es vielversprechende Hinweise, sodass sich der Ausgleich eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels unter L-Dopa-Therapie empfiehlt. Allerdings fehlen laut Prof. Karlheinz Reiners weitere gut designte Studien, bevor eine regelhafte Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementierung erfolgen sollte [23, 24]. „Trotz der in der Regel hohen Anzahl einzunehmender Arzneimittel, was die Medikamenten-Compliance des PD-Patienten beeinträchtigen kann, sollte der Vitamin-B<sub>12</sub>-Status unter L-Dopa jedoch regelmäßig geprüft und bei nachgewiesenem Mangel durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplemente ausgeglichen werden“, empfiehlt der Mediziner Reiners.

### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel rechtzeitig erkennen und ausgleichen

Der Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel wird in der Labordiagnostik in der Regel als Parameter der ers-

ten Wahl kostengünstig eingesetzt, hat aber eine limitierte Spezifität und Sensitivität, insbesondere bei Patienten mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumkonzentrationen zwischen 200 und 400 ng/l. Das Holotranscobalamin als aktives Vitamin B<sub>12</sub> besitzt eine höhere Sensitivität und Spezifität. Ein erniedrigter Holo-TC-Spiegel im Serum gilt daher als frühester Marker eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels. Funktionelle Tests wie die Messung von Homocystein und Methylmalonsäure – intrazelluläre Metabolite, die sich im Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel anreichern – können zur Verifizierung eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Defizits hilfreich sein.

### Wie den Biofaktor Vitamin B<sub>12</sub> supplementieren? [26–29]

#### Parenterale Therapie

Therapieeinheit = 1000 µg (Cyano-) Cobalamin s.c. od. i.m.  
– 1 Woche täglich, dann

- 1 Monat wöchentlich, dann
- lebenslang alle 1–3 Monate

#### Orale Therapie

Therapieeinheit = 1 Tablette 1000 µg Cobalamin

- 1 Monat 1(–2) Tabletten/Tag, dann
- meist lebenslang 1 Tablette/Tag (bis 1 Tablette/Woche) in Abhängigkeit von Kontrollen der Serumspiegel

„Der medikamentöse Ausgleich des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels ist durch die Verfügbarkeit einer hochdosierten oralen, gut verträglichen Form erleichtert worden, die eine vom Intrinsic-Faktor unabhängige Aufnahme durch passive Diffusion im gesamten Dünndarm ermöglicht und von den meisten Patienten einer parenteralen Substitution vorgezogen wird“, betont Prof. Reiners.

## Zusammenfassung

Laut einer Untersuchung aus dem Jahre 2022 kann ein optimaler Vitamin-B<sub>12</sub>-Status das Risiko minimieren, an Morbus Parkinson zu erkranken. Dieses vielversprechende Ergebnis wurde auch bereits in früheren Studien dokumentiert. Der Beitrag fasst die momentane Studienlage zusammen und gibt Hinweise auf die Labordiagnostik zum Nachweis eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels und Dosierungsempfehlungen, die sich in der Praxis bewährt haben.

**Schlüsselwörter:** Parkinsonkrankheit – Biofaktoren – Vitamin B<sub>12</sub>

## Summary

Which role does vitamin B<sub>12</sub> have in parkinson's disease?  
*D. Birkelbach*

According to a 2022 study, optimal vitamin B<sub>12</sub> status may minimize the risk of developing Parkinson's disease. This promising result has also been documented in previous studies. The article summarizes the current state of studies and provides guidance on diagnostic laboratory tests for the detection of vitamin B<sub>12</sub> deficiency and dosage recommendations that have proven effective in practice.

**Keywords:** Parkinson's disease – biofactors – vitamin B<sub>12</sub>

**Vollständige Literatur:**



#### Interessenskonflikt

D. Birkelbach ist für die Öffentlichkeitsarbeit der Gesellschaft für Biofaktoren zuständig.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Daniela Birkelbach  
Gesellschaft für Biofaktoren e.V.  
www.gf-biofaktoren.de  
daniela.birkelbach@gf-biofaktoren.de

Dr. rer. nat.  
Daniela  
Birkelbach



## Migräne: Erenumab jetzt bereits nach einer erfolglosen Vortherapie abrechenbar

Eine Migräneprophylaxe mit dem CGRP(Calcitonin Gene-Related Peptide)-Rezeptorblocker Erenumab ist in der Praxis einfacher geworden. Die Antikörpertherapie für Patienten mit mindestens vier monatlichen Migränetagen (MMD) kann jetzt bereits bei nicht ausreichender Wirkung bzw. Unverträglichkeit einer Vortherapie verordnet und abgerechnet werden. Erenumab (Aimovig®) habe damit ein Alleinstellungsmerkmal unter CGRP-Antikörpern, betonte Prof. Dr. Stefan Evers aus Copenbrügge. Die neue Nutzenbewertung des Mittels durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), die zur neuen Erstattungssituation geführt hat (rückwirkend zum 1. April 2022), wertete der Neurologe als großen Fortschritt für Migräne-Patienten. Das spezifisch wirkende und gut verträgliche Prophylaktikum könne jetzt frühzeitig von

allen Kassenärzten außerbudgetär verordnet werden; bisher waren bei Patienten mit episodischer Migräne vier Vortherapien, bei chronischer Migräne sogar fünf erforderlich, bis das Medikament zu Lasten der GKV verordnet werden konnte. Für andere CGRP-Blocker gilt diese Regelung weiterhin. Hintergrund für die Neubewertung waren die positiven Daten aus der Phase-IV-Studie HERMES bei 777 Migräne-Patienten mit  $\geq 4$  MMD, in der eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zum Standardpräparat Topiramaten belegt worden ist. In der 24-wöchigen Therapiephase gab es unter Erenumab weniger Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen (10,6 % vs. 38,9 %) und mehr Patienten erreichten das Ziel einer Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % (55,4 % vs. 31,2 %,  $p$  jeweils  $< 0,001$ ) [1]. Bessere Wirksam-

keit und Verträglichkeit von Erenumab im Vergleich zu oralen Migräne-Prophylaktika bestätigten sich in der Phase-IV-Studie APPRAISE bei episodischer Migräne, deren Ergebnisse bei der Jahrestagung der European Academy of Neurology 2022 in Wien vorgestellt worden sind. Der Anteil der Patienten, die zwölf Monate auf Therapie blieben und ansprachen (MMD-Reduktion  $\leq 50$  %) war unter Erenumab (70 mg bzw. 140 mg s.c. alle vier Wochen) fast 6,5 höher als in den Vergleichsgruppen (56,2 % vs. 16,8 %,  $p < 0,0001$ ).

Roland Fath

### Literatur:

1. Reuter U et al., Cephalalgia 2022; 42: 108–18.

**Quelle:** Virtuelles Pressegespräch „Spezifische Migräneprophylaxe mit Erenumab: aktuelle Daten und Versorgungsperspektiven“ am 18.10.22, Veranstalter: Novartis

## ADHS im Dialog: Komorbiditäten und Differenzialdiagnose

In dem von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH initiierten regelmäßig stattfindenden Fortbildungsformat „ADHS im Dialog“ diskutieren Experten aktuelle Fragestellungen zu verschiedenen Themenbereichen in der Diagnose und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Thema der Praxis-Workshops dieses Jahr waren unter anderem ADHS & Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS). Bei BPS in Verbindung mit ADHS besteht eine Herausforderung darin, festzustellen, ob es sich um eine Komorbidität oder eine Differenzialdiagnose handelt, erklärte Dr. Sabine Krämer, Fachärztin für Psychiatrie, Frankfurt am Main. Denn der Grad der Symptomüberlappung ist hoch. Die Expertin wies darauf hin, dass ADHS

ein bedeutsamer Risikofaktor im Hinblick auf die Entwicklung einer BPS sei. Zudem korreliere der Schweregrad der ADHS-Symptomatik mit der Häufigkeit einer späteren BPS-Diagnose. Abschließend beschrieb die Psychiaterin noch ein Fallbeispiel. „Katharina“ stellte sich im Alter von 38 Jahren mit der Vordiagnose BPS in ihrer Praxis vor. „In diesem Fall handelte es sich bei der BPS um eine Differenzialdiagnose und nicht um eine Komorbidität“, hob Krämer hervor. Die Patientin berichtete von Konzentrationsstörungen, einer erhöhten Ablenkbarkeit und einer schwachen Selbstkontrolle mit heftigen Wutausbrüchen in der Kindheit. Da die Aufmerksamkeitsstörung sowie die ausgeprägten Defizite in der Emotions- und Impulskontrolle ins Er-

wachsenalter persistierten, stellte Krämer die Verdachtsdiagnose ADHS, die sich nach Abklärung auch bestätigte. Durch die Wiederaufnahme einer Psychotherapie verschwanden die Emotions- und Impulskontrollstörungen vollständig und es fanden sich keine Hinweise mehr auf eine BPS. Eine pharmakologische Therapie mit retardiertem Methylphenidat (Medikinet® adult) führte zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik – insbesondere im Hinblick auf die Impulskontrolle und die innere Anspannung. Auch die Ablenkbarkeit und das Gefühl einer dauerhaften Überforderung reduzierten sich.

**Quelle:** Pressemitteilung „ADHS im Dialog – Aus der Praxis für die Praxis: Die Patienten im Blick“ von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH

## „Psychotic disorders“ Kurzinterview mit PD Dr. Daniel Schöttle

Im Rahmen des Symposiums „Psychotic disorders“, das anlässlich des DGPPN-Kongresses 2022 in Berlin stattfand, stellte PD Dr. Daniel Schöttle, Hamburg, die Ergebnisse der gepoolten Datenanalyse REACT (REALworld effeCTiveness) vor und erläuterte das therapeutische Potenzial des Antipsychotikums Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®) [1, 2]. Die Auswertung bezog sich auf Daten von zwei multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudien, die unabhängig voneinander in Deutschland und Kanada durchgeführt wurden [2–5]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Krankheitschwere bei Patienten unter Aripiprazol-Depot signifikant abnahm und mehr als 40 % der Teilnehmenden die Kriterien für eine symptomatische, funktionelle Remission erfüllten [1, 2]. Gerade jüngere Patienten ( $\leq 35$  Jahre) sprachen deutlicher auf die Depot-Behandlung an [1, 2]. Die Studie verdeutlichte, dass Betroffene von einer Aripiprazol-Depotmedikation im Vergleich zu einer oralen Antipsychotika-Behandlung profitieren können und dass diese – vor allem bei jüngeren Patienten – frühzeitig in der Praxis in Betracht gezogen werden sollte. Schöttle, der maßgeblich an der Studie mitwirkte, nahm sich nach dem Symposium Zeit, Fragen zu REACT zu beantworten und die Ergebnisse zusammenzufassen und einzuordnen.

**Warum benötigt die Psychiatrie Real World-Daten, wenn doch die Daten aus den randomisierten klinischen Studien erhoben werden?** Die Daten, die im Rahmen randomisierter klinischer Studien erhoben werden, sind sehr wertvoll, weil sie untersuchen, ob die Medikation überhaupt greift und das unter idealen Bedingungen mit hochselektierten Patienten. Man

kann dabei Confounder erfassen bzw. ausschließen, was zu einer hohen internen Validität führt. Die Frage, die sie jedoch unbeantwortet lassen, ist, ob sich diese Daten auf andere Patientengruppen übertragen lassen, wie es unter Real World-Bedingungen der Fall ist. Es gab kürzlich eine finnische Studie [6], die zeigte, dass nur 21 % der Schizophrenie-Erkrankten die Kriterien für randomisierte kontrollierte Studien erfüllen würden. Von diesen 21 % würde schätzungsweise vielleicht nur ein geringer Anteil bei solchen Studien auch teilnehmen. Analysiert man die Gruppe der nicht eingeschlossenen Schizophrenie-Patienten weiter, fällt auf, dass diese Menschen höhere Hospitalisierungsraten aufzeigen und tendenziell stärker und ausgeprägter erkrankt waren als die Betroffenen, die für randomisierte klinische Studien in Frage kommen. Real World Evidence umfasst also die Funktionsweise eines Medikaments unter Alltagsbedingungen mit einem breiteren Spektrum an Patienten und bildet daher die klinische Realität womöglich besser ab, als es randomisierte und kontrollierte Studien tun können. Daher sind sie eine wichtige Ergänzung.

**Die Teilnehmenden der REACT-Studie mussten im Vorfeld stabil oral auf Aripiprazol bzw. Antipsychotika-Therapie allgemein eingestellt werden. Wie wurde dieses Kriterium definiert?**

Hier gilt es zwischen der deutschen und der kanadischen Studie zu unterscheiden: In der deutschen Studie waren die Teilnehmenden stabil auf orales Aripiprazol eingestellt, in der kanadischen waren die Patienten auf orale Antipsychotika eingestellt. Die stabile Einstellung auf die orale Medikation im Vorfeld unterlag dabei der klinischen Einschätzungen der be-

handelnden Psychiatern. Und es zeigte sich, dass sich die Patienten trotz Vorbehandlung mit oraler Medikation im weiteren Verlauf nach der Umstellung auf das Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®) weiter signifikant verbesserten.

**Wie würden Sie die wichtigsten Ergebnisse aus der REACT-Studie zusammenfassen?**

Ein bedeutendes Ergebnis ist, dass sich die Patienten nach der Umstellung auf das Aripiprazol-Depot sowohl in der Psychopathologie als auch in der Krankheitschwere nochmal signifikant verbesserten, diese also signifikant abnahm. Knapp die Hälfte der Patienten erfüllten die Studienkriterien für eine symptomatische, funktionelle Remission. Die Nebenwirkungen verhielten sich dabei auf einem geringen bzw. erwartungsgemäßen Level. Und was die Studie noch zeigt – das wichtigste Kriterium für mich – ist, dass gerade die jüngeren Patienten unter 35 Jahren ausgeprägter von der Depot-Medikation und der Therapie profitierten. Die kanadische Studie bestätigte ebenfalls, dass sich der frühzeitige Einsatz von Aripiprazol-Depot positiv auf den Outcome auswirken kann.

### Literatur

1. Wiedemann K et al. REACT – REALworld effeCTiveness of aripiprazole once monthly: course of severity and psychosocial functioning in 409 patients from a pooled analysis of a Canadian and German non-interventional study. Poster. DGPPN 2021
2. Schöttle D et al. Eur Psychiatry. 2022;65(1):e42
3. Schöttle D et al. BMC Psychiatry 2018; 18: 365
4. Mustafa S et al. BMC Psychiatry 2019; 19:1 14
5. Schöttle D et al. BMC Psychiatry 2020; 20: 77
6. Taipale H et al. JAMA Psychiatry. 2022 Mar 1;79(3):210–18.

**Quelle:** Pressemitteilung der Lundbeck GmbH zum Symposium „Psychotic disorders“ im Rahmen des DGPPN-Kongress

## Migräneprophylaxe durch personalisierte Ernährungsempfehlungen

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Ernährung über Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei vielen Patienten im Zusammenhang mit dem Auftreten von Migräneanfällen steht. In einer kontrollierten klinischen Studie wurde deutlich, dass eine blutzuckerstabilisierende Ernährungsintervention die Migräne verbessern kann. Weitere Studien deuten darauf hin, dass eine solche Ernährung in der Prophylaxe von Migräneattacken effektiv ist. Mit einem neuen Wirkprinzip von sinCephalaea können Migräneattacken durch personalisierte Ernährungsempfehlungen vorgebeugt werden. „Die Digitale Gesundheitsanwendung sinCephalaea reduziert die Blutzuckerschwankungen nach dem Essen wodurch Migräneattacke seltener und schwächer werden“, erläuterte Prof. Christian Sina, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Mit dem Wirkprinzip können individuel-

le Blutzuckerreaktionen auf bevorzugte Nahrungsmittel bestimmt werden, um nach einer rund zweiwöchigen Testphase eine Empfehlung für eine blutzuckerstabilisierende Ernährung zu erstellen, so Sina. In der Testphase tragen Patienten einen Glukosesensor, der kontinuierlich den Gewebezucker analysiert und auf ein Lesegerät überträgt. Über eine App führen sie außerdem ein Ernährungs- und Symptomtagebuch. Darüber hinaus nehmen Patienten initial Testmahlzeiten mit verschiedenen Lebensmitteln zu sich. Nach der Testphase erhalten die Patienten einen Ernährungsreport, der zeigt wie ihr Stoffwechsel auf unterschiedliche Lebensmittel reagiert. Basierend auf individuellen Vorlieben können die Teilnehmer Ernährungsgewohnheiten so anpassen, dass ihr Blutzuckerspiegel insgesamt stabiler ist, um Migräneattacken zu verhindern. An

der Anwendungserprobung nahmen insgesamt 71 Patienten teil. Bei Betroffenen mit episodischer Migräne, die an mind. drei Migränetagen pro Monat leiden, war die Anzahl der Kopfschmerztag nach 12 Wochen unter Einhaltung der Ernährungsempfehlungen von sinCephalaea um 44 % reduziert. Als Digitale Gesundheitsanwendung wurde sinCephalaea durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen und ist verschreibungs- und erstattungsfähig. Dr. Astrid Gendolla, Essen, sieht darin für die Patienten eine weitere Option, um mehr Eigenverantwortung im Umgang mit der Erkrankung zu erlangen.

Martina Eimer

**Quelle:** Pressekonferenz „Smart gegen Migräne: Intelligenter ernähren mit sinCephalaea – Die erste DiGA zur stoffwechselbasierten Migräneprophylaxe“ am 9.11.22, Veranstalter: Perfood GmbH

## PERSONALIA



Tobias Brockmann  
©Paracelsus-Kliniken

Am 2. Januar hat der Diplom-Gesundheitsökonom **Tobias Brockmann** seinen Posten als neuer Klinikdirektor im Dr. Becker Neurozentrum Niedersachsen angetreten. Der gebürtige Mettinger ist seit vielen Jahren im Gesundheitswesen und insbesondere im Bereich Rehabilitation tätig. „Ich freue mich auf meine neuen Aufgaben in der etablierten Klinik und auf mein neues Team dort“, so Tobias Brockmann zu seiner neuen Stelle. Tobias Brockmann hat Gesundheitsökonomie an der Universität zu Köln studiert und bereits verschiedene berufliche Stationen in der Branche durchlaufen. Zuletzt war er langjährig bei den Paracelsus-Kliniken angestellt, unter anderem als Geschäftsbereichsleiter und später als Geschäftsführer der Rehabilitationskliniken.

© Dr. Becker Neurozentrum Niedersachsen



Markus J.  
Riemenschneider  
© Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH

Mit Beginn des Jahres 2023 wurde Professor **Dr. Markus J. Riemenschneider**, Leiter der Abteilung für Neuropathologie des Universitätsklinikums Regensburg (UKR), für die kommenden drei Jahre zum Mitglied des Expertenrats der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkKS) im Gebiet Medizin und Gesundheit für den Fachbereich Pathologie berufen. Der Expertenrat ist vor allem für die Interpretation von Akkreditierungsanforderungen sowie die Erarbeitung von Akkreditierungsregeln medizinischer Verfahren verantwortlich. Die Gesundheit und das Wohl der Patienten sind unantastbare Güter, die es aufgrund der vulnerablen Situation der Betroffenen unbedingt zu schützen gilt. Der Expertenrat der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH im Gebiet Medizin und Gesundheit tritt dafür ein.

© Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH



Erscheinungstermin: 16.03.2023

## Neurologie und Psychiatrie in Klinik und Praxis

Die kommende Ausgabe der **neuro aktuell** beinhaltet ein breit gefächertes Spektrum aus klinik- und praxisrelevanten Artikeln. Die nächste Ausgabe behandelt neben dem Thema „Start slow, go low – Die neue S2k-Leitlinie zum Restless Legs Syndrom“ die Schwerpunkte ADHS und Epilepsie.

Namhafte Autoren informieren Sie über diese und viele weitere spannende Themen – auf hohem Niveau und praxisnah.

## IMPRESSUM

# neuro aktuell

### Herausgeber/Verlag

mgo fachverlage GmbH & Co. KG  
E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach  
Tel. 09221/949-311, Fax 09221/949-377

### Geschäftsführer

Walter Schweinsberg, Bernd Müller

### Verlagsleiter

Michael Dietl

### Redaktion

M.A. Michelle Mück (MM)  
Tel. 09221/949-421  
m.mueck@mgo-fachverlage.de

### M.Sc. Sara Hoffstedde (SH)

Tel. 09221/949-431  
s.hoffstedde@mgo-fachverlage.de

### Dipl.-Biol. Claudia Schwarzenberger (CLS)

Tel. 09221/949-340  
c.schwarzenberger@mgo-fachverlage.de

### Teamleitung Anzeigen/Mediaberaterin

Ilona Haber, Tel. 09221/949-422  
i.haber@mgo-fachverlage.de

### Mediaberater

Toni Lauterbach, Tel. 09221/949-374  
t.lauterbach@mgo-fachverlage.de

### Kundenservice

Daniela Höhn, Tel. 09221/949-346  
d.hoehn@mgo-fachverlage.de

### Druck

mgo360 GmbH & Co. KG, Bamberg  
Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

### Anzeigenpreisliste

Nr. 39b vom 2.2.2022

### Erscheinungsweise

12x jährlich

### ISSN

Print 1869-6597, Online 2750-7807

### Bezug

Jahresbezugspreis Inland 138,- € / Ausland 154,- € / Studenten 69,- €, jeweils inkl. MwSt. und Versand. Einzelheft 18,80 € inkl. MwSt. und Versand. Das Abonnement gilt zunächst für das laufende Jahr. Es verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn nicht spätestens sechs Wochen vor Ende des Kalenderjahres eine schriftliche Kündigung beim Verlag vorliegt.

### Copyright

„neuro aktuell“-Beiträge sind urheberrechtlich geschützt und dürfen auch in Teilen ohne schriftliche Genehmigung weder vervielfältigt, übersetzt, gespeichert noch in anderer

Form wiedergegeben werden. Trotz größter Sorgfalt bei Recherche und Dokumentation kann keine Gewähr für die Richtigkeit der im redaktionellen Teil enthaltenen Angaben übernommen werden. Keine Haftung für unverlangt eingesandte Manuskripte.

### Wichtiger Hinweis

Der Benutzer dieser Zeitschrift ist aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber den Angaben in dieser Zeitschrift abweichen. Eine Haftung der Autoren, Beiräte oder des Verlages ist deshalb ausgeschlossen.

### Gerichtsstand

Amtsgericht Kulmbach

Auflagenkontrolle durch IWW



**LA-MED**

geprüft Facharzt-Studie 2022

**mgo** fach verlage Eine Marke der Mediengruppe Oberfranken

# Neurologische Fortbildungen

Viele weitere Veranstaltungen ■ laufend aktualisiert

[neuro-fortbildungen.de](http://neuro-fortbildungen.de)

## Februar 2023

■ 16.–17.2.2023 online

### 57. Münchner EEG-Tage

#### Themen u. a.

- Elektrophysiologische Befunde zum Craving
- EEG bei Anfällen und Epilepsien im Säuglings- und Kleinkindalter
- EEG bei fokalen Epilepsien
- Neuronale Mechanismen exzessiver Smartphonennutzung
- Update der Epilepsitherapie
- Epilepsiesyndrome im Kindes- und Jugendalter

#### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Oliver Pogarell  
PD Dr. Susanne Karch  
Mag. Maximilian Maywald

#### Anmeldung

Mije Hartmann  
Tel.: 089 440055541  
[anmeldung@eeg-tage.de](mailto:anmeldung@eeg-tage.de)  
[www.eeg-tage.de](http://www.eeg-tage.de)

■ 16.–18.2.2023 Rotterdam

### ESSM Congress 2023

De Doelen ICC Rotterdam

#### Themen u. a.

- Male Sexual Health
- Female Sexual Function
- Erectile dysfunction after pelvic surgery: can we really rehab?
- Fertility preservation and family planning, transgender
- Female arousal interest disorder
- disorder: merging dyspareunia and vaginismus

#### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Carlo Bettocchi

#### Anmeldung

<https://www.essm-congress.org/registration/>

■ 24.–25.2.2023 Mainz

### ESSM Congress 2023

Rheingoldhalle Mainz

[Tinfo@neuro-alpin.net](mailto:Tinfo@neuro-alpin.net)

<http://www.neuro-alpin.net/Meeeting-2023.htm>

#### Themen u. a.

- Demenz
- Bipolare Störungen
- Hot Topic: Essstörungen
- Depression
- ADHS
- Schlaf und psychische Erkrankungen
- Persönlichkeitsstörungen
- Digitale Psychiatrie und Psychotherapie
- Psychosen
- Hot Topic: Transgender
- Psychopharmakologie
- Abhängigkeit und Sucht

#### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz  
Prof. Dr. Dieter F. Braus  
Prof. Dr. Sabine Herpertz  
Prof. Dr. Werner Strik

#### Anmeldung

<https://psychiatrie-update.com/anmeldung/>

## März 2023

■ 3.–4.3.2023 Mainz

### Neurochirurgie Update 2023

Rheingoldhalle Mainz

#### Themen u. a.

- Wirbelsäule: Infektiöse, maligne & metabolische Erkrankungen
- Spinales Trauma
- Neurovaskuläre Erkrankungen
- Pädiatrische Neurochirurgie
- Schmerztherapie/SCS
- Neurointensivmedizin/Schädel-

## Veranstaltungs-Highlight:

■ 2.–4.3.2023 Eppendorf  
DGKN – Kongress für Klinische Neurowissenschaften mit Fortbildungsakademie  
Universitätsklinikum

Eppendorf

#### Themen u. a.

- Dynamik von Hirnnetzwerken bei sensomotorischen und kognitiven Prozessen
- Störungen der Netzwerkdynamik bei neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern
- Skalenübergreifende Ansätze: vom Mikroschaltkreis zu großräumigen Netzwerken
- Grundlagen und translationale Aspekte der Netzwerkmodulation
- Modellierung und Simulation von Hirnfunktionen und ihren Störungen

#### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Andreas K. Engel

#### Anmeldung

[www.kongress-dgkn.de/registrierung/registrierung.html](http://www.kongress-dgkn.de/registrierung/registrierung.html)

Hirn-Trauma

- Hot Topic: Komplikationen
- Neuroonkologie I (gliale und nicht-gliale Tumore)
- Neuroonkologie II (adjuvante Therapien)
- Epilepsie
- Funktionelle Neurochirurgie/DBS
- Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen (HWS)
- Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen (LWS)

#### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Claudius Thomé  
Prof. Dr. Peter Vajkoczy  
Prof. Dr. Florian Ringel  
Prof. Dr. Veit Rohde

#### Anmeldung

<https://neurochirurgie-update.com/anmeldung/>

Bei spinaler Muskelatrophie\*

# AUF GEHT'S!

Mit Evrydsi<sup>®</sup> ▼ bereit fürs Leben

> **7.300**  
Patient:innen  
weltweit  
mit Evrydsi<sup>®</sup>  
behandelt<sup>1</sup>  
Stand: Juli 2022

Evrydsi<sup>®</sup> wirkt konstant und verbessert damit die Lebensqualität von Patient:innen mit spinaler Muskelatrophie.<sup>2-6</sup>

Und das bei einfacher oraler Einnahme zuhause.<sup>2</sup>



**Evrydsi<sup>®</sup>**  
risdiplam

\* Evrydsi<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens.

1. Roche Data on file. 2. Fachinformation Evrydsi<sup>®</sup>, Stand: Juni 2022. 3. Darras BT et al. N Engl J Med 2021;385:427-35. 4. Servais L et al. EPNS 2022; virtuell. 5. Day JW et al. MDA 2022; virtuell. 6. Chiriboga CA et al. CureSMA 2021; virtuell.

**Evrydsi<sup>®</sup> 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207.

**Wirkstoff:** Risdiplam. **Zusammensetzung:** 1 Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,75 mg Risdiplam. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E 421), Isomalt (Ph.Eur.) (E 953), Erdbeer-Aroma, Weinsäure (Ph.Eur.) (E 334), Natriumbenzoat (E 211), Macrogol 6000, Sucralose, Ascorbinsäure (E 300), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiet:** Evrydsi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Diarrhö, Ausschlag (umfasst Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, Erythem, Follikulitis, Ausschlag, erythematöses Ausschlag, makulopapulöses Ausschlag, papulöses Ausschlag), Kopfschmerzen, Pyrexie (einschließlich Hyperpyrexie), Übelkeit, Mundgeschwüre und aphthöse Geschwüre, Infektionen des Harntrakts (einschließlich Zystitis), Arthralgie, kutane Vaskulitis. **Warnhinweise:** Pulver nicht einatmen. Hautkontakt mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung vermeiden. Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Isomalt (Ph.Eur.) (E 953). Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: November 2021.