

AUG
22

Brain / *Special*^{MAG}

«eanCampus hat sich zu einer gut strukturierten Plattform entwickelt»

14 – Im Gespräch mit Prof. Dr. med.
Barbara Tettenborn

Schlaf und Hirngesundheit

6 – Gemeinsames EAN-/ESRS-Symposium

Therapiestrategien bei MS

11 – Eskalation, Induktion, Kombination

Migräneprophylaxe mit Anti-CGPR-Antikörpern

20 – Spätes Ansprechen ist üblich

*Highlights vom
EAN-Kongress 2022*

Living with RRMS can feel like a storm



Count on the consistent efficacy
and safety profile of AUBAGIO®
to calm the storm^{#,1-5}

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets*

* In addition, AUBAGIO® 14 mg QOD is approved for children aged 10 years and older with a body weight of less than 40 kg. AUBAGIO® 14 mg QOD will be available later this year. We will inform you about the exact date in due time.

AUBAGIO® is a once-daily oral RRMS therapy that significantly and consistently reduced relapse rates, confirmed disability worsening, and multiple measures of MRI activity over up to nine years. It was generally well tolerated, the most frequent AEs vs. placebo in clinical trials and extension studies being diarrhea, nausea, alopecia, elevated ALT levels.¹⁻³

1. For further information, please refer to AUBAGIO®'s professional information at www.swissmedicin.ch; 2. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-1303; 3. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-256; 4. O'Connor P et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016;86(10):920-930; 5. Comi G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:97-104.

All references are available from Sanofi upon request.

Aubagio®, Aubagio® QOD. DS: Teriflunomide. **I:** Relapsing remitting multiple sclerosis (MS) in adults and pediatric patients aged ≥ 10 years. **D:** Patients > 40 kg 1 x daily 14 mg (box Aubagio®; patients ≤ 40 kg 14 mg every other day (box Aubagio® QOD)). **CI:** Hypersensitivity to the active ingredient or to any of the excipients, simultaneous administration with leflunomide, severe hepatic failure or severe hypoproteinaemia, severe immunodeficiency, severe bone marrow insufficiency or severe anaemia, leukopenia, neutropenia or thrombocytopenia, severe active infection. Women of childbearing age without reliable contraception, pregnancy, lactation, < 10 years and > 65 years. **WP:** Not recommended for dialysis patients. In the case of serious undesirable effects, accelerated elimination after discontinuation of therapy should be considered. Carry out screening for latent tuberculosis before treatment. Monitor blood pressure, transaminases, bilirubin and full blood count including differential blood count before and during the treatment. Monitor increase in liver function tests, particularly within the first six months. Discontinue should values not return to normal. Caution with heavy alcohol consumption. Take appropriate measures should blood pressure increase. If there are any symptoms of liver injury, infections, lung diseases, haematological disorders, serious skin reactions, peripheral neuropathy, acute renal failure, hyperkalaemia, interstitial pneumonia: immediate diagnostic clarification is required, discontinue the therapy if needed and consider accelerated elimination. Not recommended in cases of severe immunodeficiency, bone marrow disease or severe, uncontrolled infection. Ensure that there is adequate hydration. Transient renal failure as a result of simultaneous administration of uricosuric medication is possible. Discontinue in the event of ulcerating stomatitis. Watch out for any serious skin reactions: Stevens-Johnson syndrome, Lyell-Syndrom, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms are possible. It is recommended that the INR be monitored closely if Warfarin is being administered simultaneously. Do not administer live vaccines. Monitor for possible haematological toxicity during conversion to other active ingredient. Rare hereditary galactose intolerance, lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption. Observe professional information during washout procedures. **IA:** Strong inducers of cytochrome P450 and transporters; CYP1A2 substrates; OAT3 substrates; Rifampicin and other CYP inducers and transporters, repaglinide; BCRP inhibitors. Long-term administration of antibiotics. Review type and dosage of selected contraceptive. **AE:** Various infections, neutropenia, headaches, GIT-complaints, alopecia, increased alanine aminotransferase value. **P:** Aubagio® QOD: 28 film tablets of 14 mg; Aubagio® 28 or 84 film tablets of 14 mg. **Med. Class:** B*. **MAH:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Version Info.:** December 2021. For additional information, please refer to the professional information at www.swissmedicin.ch.

Contact: Sanofi, info.ch@sanofi.com, www.sanofi.ch

Authorisation holder: sanofi-aventis (suisse) sa, 3 route de Montfleury, 1214 Vernier

sanofi

EAN-Kongress: nächstes Jahr in Budapest



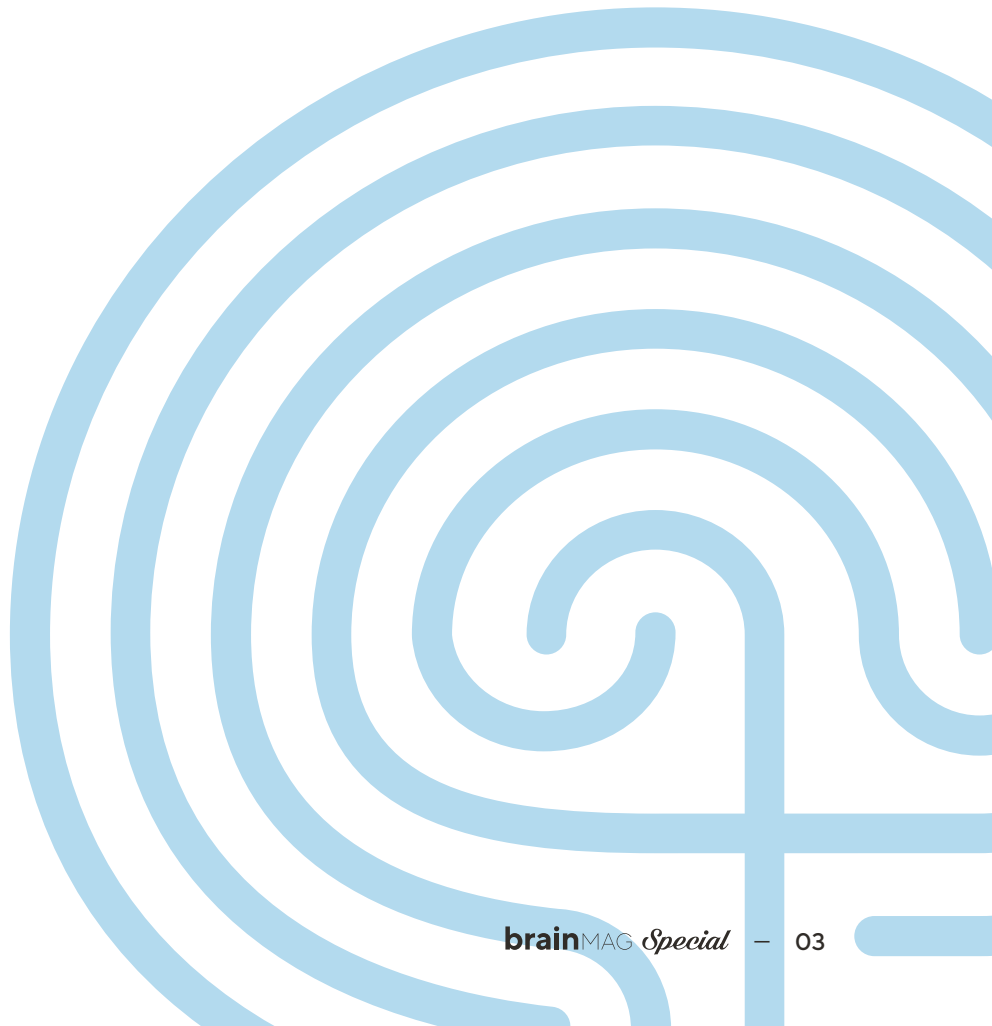
Nachdem der EAN-Kongress im letzten Jahr rein virtuell stattfinden musste, war es in diesem Jahr für viele Neurologinnen und Neurologen eine grosse Freude, in Wien Bekannte, Freunde und Kolleginnen wieder persönlich zu treffen.

An internationalen Kongressen herrscht immer eine besondere Atmosphäre: Man trifft alte Freunde, macht neue Bekanntschaften und kann zugleich eintauchen in das Flair einer interessanten Stadt. Diese tolle Ambiance können wir mit unserem EAN-Special zwar nicht vermitteln – dafür bietet Ihnen das EAN-Special aber viel Fortbildung und News vom EAN-Kongress.

Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn, Chefärztin Neurologie am Kantonsspital St. Gallen, informiert im Interview über die Entwicklung der neuen E-Learning-Plattform eanCampus (Seite 14). Diese soll es mittelfristig ermöglichen, sich auf die europäische Facharztprüfung in Neurologie vorzubereiten. Zudem berichten wir unter anderem von Veranstaltungen zur Migräneprophylaxe, über Strategien zur MS-Therapie sowie zum Zusammenhang von Schlaf und neurologischen Erkrankungen.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre – und vielleicht sehen wir uns am nächsten EAN-Kongress: 1.–4. Juli 2023 in Budapest.

Séverine Bonini | Chefredaktorin BrainMag



HEUTE WIRKSAM STARTEN.¹

MORGEN FLEXIBEL BLEIBEN.²



Wünschen Sie einen S1PR-Modulator mit mehr Flexibilität?

Ponesimod hat einen schnell reversiblen Effekt auf die Lymphozytenzahl im Blut. Diese normalisiert sich innert 1 Woche nach Absetzen.²

Im Vergleich dazu, dauert es nach Absetzen von Fingolimod 1-2 Monate und von Ozanimod 3 Monate, bis sich die Lymphozytenzahl im Blut (bei > 90% der Patienten) wieder normalisiert hat.^{3,4}

Mehr erfahren auf <https://jmc.link/pon-ch>

Referenzen (können bei Janssen eingefordert werden)

1. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558–567.
2. Fachinformation PONVORY®, www.swissmedinfo.ch, Stand November 2021.
3. Fachinformation GILENYA®, www.swissmedinfo.ch, Stand Oktober 2021.
4. Fachinformation ZEPOSIA®, www.swissmedinfo.ch, Stand Juli 2020.

Gekürzte Fachinformation PONVORY® (Ponesimod) ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation Ponvory® auf www.swissmedinfo.ch. **I:** Indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schubförmig rezidivierenden Formen der multiplen Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Merkmale. **D:** Filmtabletten 1x Tag. Dosisstratifikationschema: T 1-2: 2mg; T 3-4: 3mg; T 5-6: 4mg; T 7: 5mg; T 8: 6mg; T 9: 7mg; T 10: 8 mg; T 11: 9mg; T 12-14: 10mg; ab T 15: 20mg. **KI:** Überempfindlichkeit geg. Wirk-/Hilfsstoffe; Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Schlaganfall, TIA, dekompens. Herzinsuffizienz mit Hospital. o. Herzinsuffizienz Klasse III/IV innert letzten 6 Mon.; AV Block 2. o. 3. Grades o. Sick-Sinus-Syndrom (ohne funkt. Schrittmacher); moderat o. schwer eingeschränkte Leberfunktion; immundef. Zustand; schwere aktive o. aktive chronische Infekte; aktive maligne Erkrankungen; Schwangerschaft u. gebärfähiges Alter ohne zuverlässige Empfängnisverhütung. **WH/VM:** Vor Therapieeinleitung: EKG, grosses BB, Leberfunktionstest, ophthalmologische Untersuchung, Prüfung der Begleitmedikation, Impfung gegen VZV bei fehlender dok. Immun. empfohlen; bei Pat. m. Herzerkrankungen wird eine 4-stündige Überwachung bei Dosis 1 empfohlen; Ponvory® hat eine immunsuppressive Wirkung, die Pat. für ein Infektionsrisiko prädisponiert; weitere Details in der Fachinformation **UAW:** Sehr häufig (≥10%): Nasopharyngitis, Infekt der oberen Atemwege, Alaninaminotransferase erhöht. Häufig (≥1%, ≤10%): Harnwegsinfekt, Bronchitis, Influenza, Rhinitis, Infekt d. Atemwege, Virusinfekt d. Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, Virusinfekt, Herpes zoster, Laryngitis, Pneumonie, Lymphopenie, verring. Lymphozytenzahl, Depression, Insomnie, Angststörung, Schwindel, Hypästhesie, Schläfrigkeit, Migräne, Makulaödem, Drehschwindel, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität, Bänderdehnung, Müdigkeit, Pyrexie, peripheres Ödem, Beschwerden im Brustkorb, Hypercholesterinämie, Aspartataminotransferase erh., Leberenzym erh., C-reaktives Protein erh., Transaminasen erh., Cholesterin im Blut erh. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Anw. m.: Antineoplastischen, immunmodulierenden o. immunsupprimierenden Therapien; Antiarrhythmika, QT verlängernden Arzneimittel, Herzfreq. verlangsamenen Arzneimittel, Betablockern; Impfstoffen; durch BCRP transportierten Arzneimittel. **P:** Ponvory® Starter-Packung: 14 Filmtabletten (2 x 2mg, 2 x 3mg, 2 x 4mg, 1 x 5mg, 1 x 6mg, 1 x 7mg, 1 x 8mg, 1 x 9mg, 3 x 10mg); Ponvory® 20 mg: 28 Filmtabletten. **Abgabekat.:** B. Ausführliche Informationen: www.swissmed.ch oder www.swissmedinfo.ch; Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug; Stand der Information: November 2021 (CP-263797)

Janssen Neuroscience

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Ponvory®
(ponesimod) Tabletten
1x täglich

medEdition

Impressum |
Special zu BrainMag N° 4 • AUG 2022

medEdition Verlag GmbH
Kirchrain 26, CH-8816 Hirzel
info@mededition.ch, www.mededition.ch

Geschäftsführende Partnerin und Partner
Séverine Bonini (Publizistische Leitung),
Christian Defièvre (Creative Direction),
Roman Vincenz (Verlagsleitung)

Redaktion
Séverine Bonini (Chefredaktorin, sbb),
Alexandra Bucher (Assistenz, lex), PD Dr. Simone Bürgler (sib),
Mila de Bie (mdb), Dr. med. Eva Ebnöther
(Medical Advisor, ee), Dr. med. vet. Matthias Scholer (mnc),
Athena Tsatsamba Welsch (atw)

Ständige Korrespondent:innen
Dr. Klaus Duffner (kd), Dominique Götz (dg), Tanya Karrer (tk),
Regina Scharf (rs), Dr. Therese Schwender (ts),
Dr. med. Kathrin Zimmermann (kzi)

Grafik und Web
aleanza.ch | Nicole Burger, Nicole Fassbind, Alina Hürlimann
aleanza.digital | Damian Müller

Abonnement
Schweiz CHF 60 inkl. MwSt., Ausland CHF 70

Auflage 6000 Exemplare

Druck und Versand **printed in
switzerland**
Kromer Print AG, CH-5600 Lenzburg

Copyright | medEdition Verlag GmbH
Das Magazin und seine Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Verlags. Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in diesem Magazin geht das ausschliessliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Verlag über. Es schliesst die Veröffentlichung in Druck-erzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch digitaler) Art ein. Der Verlag kann diese Rechte auf Dritte übertragen. Mit Namen oder Kürzel der Verfasser:innen gekennzeichnete Beiträge geben nicht automatisch die Meinung der Redaktion oder des Verlags wieder. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht, daraus kann aber nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Für die Richtigkeit der Veröffentlichungen, Angaben über Dosierungen und Applikationsformen übernimmt der Verlag keine Haftung.

Bildnachweise
Innenteil iStock.com/dolgachov (S. 18)

Wo nicht anders vermerkt, wurden Bilder bei Autor:innentexten und Interviews zur Verfügung gestellt.

Inhaltsverzeichnis

KONGRESSBERICHTE

- 06 **Gemeinsames EAN-/ESRS-Symposium: Schlaf und Hirngesundheit**
- 11 **Eskalation, Induktion, Kombination: Therapiestrategien bei Multipler Sklerose**
- 20 **Migräneprophylaxe mit Anti-CGPR-Antikörpern: Spätes Ansprechen ist üblich**

ABSTRACTS

- 07 **Posttraumatische Krampfanfälle: Welche Faktoren erhöhen das Risiko?**
- 07 **Nummulärer Kopfschmerz: Spontanremissionen sind häufig – aber auch Rezidive**
- 18 **Hirnschlag und Krebs: Wie beeinflusst eine Krebskrankheit den Stroke-Outcome?**
- 18 **Schulkinder mit Epilepsie: Wie ist die kognitive Leistung der Betroffenen?**

INTERVIEW

- 14 **«eanCampus hat sich zu einer gut strukturierten Plattform entwickelt»**
Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn

SONDERREPORTS

- 08 **Geringe Rate an MS-Schüben nach Absetzen von Zeposia® und gute Reaktion auf COVID-19-Impfung**
- 13 **Vumerity™ und Tysabri™ subkutan – optimierte Therapie durch verbesserte Verträglichkeit und einfachere Anwendung**
- 16 **Massgeschneiderte Therapie von motorischen Fluktuationen mit Ongentys®**
- 22 **Aimovig® in der Migräneprophylaxe – im direkten Vergleich den oralen Standardprophylaktika mehrfach überlegen**



Schlaf und Hirngesundheit

In einem gemeinsamen wissenschaftlichen Symposium der EAN und der ESRS (*European Sleep Research Society*) wurden verschiedene Aspekte der Themen Schlaf, Schlafgesundheit und Schlaf im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen vorgestellt.

Kongressbericht | Dr. Therese Schwender

● Guter Schlaf ist für eine gute Gesundheit unerlässlich. «Wir wissen heute, dass Schlafentzug verschiedene Systeme des Körpers beeinflusst, so zum Beispiel das Immunsystem, aber auch pulmonale, kardiovaskuläre, endokrine und neuropsychologische Stoffwechselkreise», erklärte Dr. Elisa Baldin, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna / Italien. «Schlafstörungen kommen in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig vor», erläuterte sie weiter. Am häufigsten seien dabei schlafbezogene Störungen der Atmung (4,7–58,1%) und Schlaflosigkeit (3–22%). «Epidemiologische Studien verwenden jedoch unterschiedliche Methoden der Erfassung und unterschiedliche Definitionen von Schlafstörungen, daher auch die grosse Bandbreite der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten», so Dr. Baldin. Es gebe hier also noch Verbesserungsbedarf. Forschungen zur Epidemiologie von Schlafstörungen sind wichtig, um eine klare Vorstellung zu ihrer Verteilung in der Bevölkerung, zu Risikofaktoren und zu den Zusammenhängen zwischen Schlafstörungen und anderen gesundheitlichen Problemen, zum Beispiel neurologischen Erkrankungen, zu bekommen.

Wie viel Schlaf ist gesund?

Der amtierende EAN-Präsident, Prof. Dr. med. Claudio L. Bassetti, Inselspital Bern, widmete sich im ersten Teil seines Referats den Zusammenhängen zwischen Schlafdauer und Gesundheit. Ein grosser Literaturreview mit Metaanalyse untersuchte die Schlafcharakteristiken von mehr als einer Million Menschen und ergab, dass die Schlafdauer altersabhängig variierte und meist in einem Bereich zwischen 7 und 9 Stunden lag¹. «Das deckt sich eigentlich sehr gut mit dem, was wir auch empfehlen», meinte der Experte. Eine 2017 publizierte Arbeit untersuchte die Beziehung zwischen Schlafdauer und der Gesamtmortalität sowie dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse². Die Auswertung ergab eine U-förmige Kurve für den Zusammenhang zwischen Schlafdauer und dem Risiko für alle Endpunkte, wobei das geringste Risiko bei einer Schlafdauer von etwa sieben Stunden pro Tag beobachtet wurde. Wang et al. zeigten schliesslich, dass auch eine übermässige Tagesschläfrigkeit einen Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und kardiovaskuläre Morbidität darstellt³. Da besteht womöglich aber kein kausaler Zusammenhang, sondern

die übermässige Schläfrigkeit ist mehr Ausdruck einer zugrundeliegenden Erkrankung, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht. Zheng et al. schliesslich beobachteten über 480 000 Erwachsene über einen medianen Zeitraum von fast zehn Jahren. Sie stellten dabei einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen dreier Insomnie-Symptome (Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen, frühes Erwachen, Tagesmüdigkeit für mindestens 3 Nächte pro Woche) und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hirnschlag fest⁴.

Multidimensionaler Definitionsansatz

In einem nächsten Schritt stellte Prof. Bassetti den multidimensionalen Ansatz von Daniel Buysse zur Definition von gutem Schlaf vor⁵. «Um zu definieren, was guter Schlaf ist, sollten mehrere Parameter erfasst werden, die mit körperlichem, geistigem und neurologisch-verhaltensbezogenem Wohlbefinden assoziiert sind», so der Redner. Buysse schlug dazu die Parameter Schlafdauer, Schlafkontinuität / -effizienz, Timing, Tagesschläfrigkeit und Qualität / Zufriedenheit mit dem Schlaf vor. «Einige dieser Parameter können über Selbstauskunft, andere mittels Aktigrafie erhoben werden», ergänzte Prof. Bassetti. Buysse et al. untersuchten in Studien, wie gut sich diese fünf Parameter dazu eignen, etwas über den Gesundheitszustand der Proband:innen auszusagen⁶. Wenig erstaunlich: Je besser der Schlaf, desto geringer die psychische Belastung und desto besser die körperliche Funktion. Prof. Bassetti wies auch auf den Zusammenhang zwischen Hirngesundheit und gesundem Schlaf hin. Neben gesunder Ernährung, körperlicher und geistiger Aktivität und sozialen Kontakten stellt der gute Schlaf eine der Determinanten zum Erhalt der Hirngesundheit dar.

Diese steht auch im Fokus der *EAN Brain Health Strategy*, deren Ziel die Entwicklung eines ganzheitlichen Ansatzes zur Prävention neurologischer Erkrankungen und zum Erhalt der Hirngesundheit sowie zur Förderung der Erholung nach Hirnschädigung ist⁷.

Schlaf und neurologische Störungen

Im letzten Teil seines Vortrags befasste sich Prof. Bassetti mit möglichen Zusammenhängen zwischen Schlaf und neurologischen Störungen. «Wir wissen, dass Schlafstörungen ein Risikofaktor für neurologische Störungen sind und den Verlauf neurologischer Erkrankungen modulieren», sagte er. Gemäss aktuellem Wissensstand sind Probleme wie eine übermässige Tagesschläfrigkeit, Schlaflosigkeit, schlafassoziierte Störungen der Atmung und des REM-Schlafs sowie Störungen im zirkadianen Rhythmus wahrscheinliche Risikofaktoren für Erkrankungen wie Hirnschlag, Alzheimer, Parkinson etc. Schlaf stellt eine Möglichkeit dar, die Gesundheit des Gehirns zu beeinflussen und neurologischen Erkrankungen vorzubeugen. «Wenig ist allerdings noch darüber bekannt, inwiefern bestehende neurologische Erkrankungen wie Migräne, Clusterkopfschmerzen, Epilepsie oder Hirnschlag durch Schlafstörungen moduliert werden. Nicht zuletzt aus diesem Grund ist ein Ansatz wie die *EAN Brain Health Strategy* von grosser Bedeutung», schloss Prof. Bassetti. ○

Quelle | Session «The burden of sleep disorders in neurology», EAN-Kongress, virtuell, 25. Juni 2022.

Bibliografie

- ¹ Kocovska D, et al.: Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 113–112.
- ² Yin J, et al.: Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005947.
- ³ Wang L: Association between Excessive Daytime Sleepiness and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 1979–1985.
- ⁴ Zheng B, et al.: Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0,5 million adults. A 10-year cohort. *Neurology* 2019; 93: e2110–e2120.
- ⁵ Buysse D: Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep* 2014; 37: 9–17.
- ⁶ DeSantis AS, et al.: A preliminary study of a composite sleep health score: associations with psychological distress, body mass index, and physical functioning in a low-income African American community. *Sleep Health* 2019; 5: 514–520.
- ⁷ Bassetti CL, et al.: The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. *Eur J Neurol* 2022. Online ahead of print.

ABSTRACTS

Posttraumatische Krampfanfälle

Welche Faktoren erhöhen das Risiko?

In Norwegen untersuchte man im Rahmen einer Studie, welche Parameter das Risiko erhöhen, dass nach einem Schädel-Hirn-Trauma epileptische Anfälle auftreten. Der wichtigste Risikofaktor ist Alkoholmissbrauch.

Frühe posttraumatische Krampfanfälle (EPTS) sind eine bekannte Komplikation bei Schädel-Hirn-Traumata (TBI). EPTS erhöhen das Risiko für eine sekundäre Hirnverletzung und sind mit schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert. Eine medikamentöse Anfallsprophylaxe, um EPTS zu verhindern, ist umstritten. In dieser Studie wurden die Risikofaktoren für EPTS bei erwachsenen, hospitalisierten TBI-Patient:innen untersucht. Bei allen Teilnehmenden bestand der neuroradiologische Nachweis einer intrakraniellen Verletzung.

Bei 103 von 1827 TBI-Patient:innen (5,6%) traten innerhalb der ersten Woche nach dem Schädel-Hirn-Trauma neue Krampfanfälle auf. Die wichtigsten Risikofaktoren für die EPTS waren Alkoholmissbrauch

(Odds Ratio 3,6), moderate und schwere Hirnverletzungen (OR 2,2), Hirnkontusion (OR 1,6) und subdurales Hämatom (OR 1,6). (ee)

Quelle | Södal H, et al.: Early post-traumatic seizures in hospitalized patients with traumatic brain injury. EAN-Kongress 2022, OPR-095.

Nummulärer Kopfschmerz

Spontanremissionen sind häufig – aber auch Rezidive

Der nummuläre Kopfschmerz (NH, auch Münzkopfschmerz genannt) ist eine seltene Form von primären Kopfschmerzen. Die Patient:innen leiden episodisch oder chronisch unter Schmerzen in einem umschriebenen, meist runden Bereich der Kopfhaut mit einem Durchmesser zwischen einem und sechs Zentimetern.

Bisher war über den natürlichen Verlauf des NH nicht viel bekannt. In einer spanischen Studie wurden ab Januar 2008

283 konsekutive Patient:innen mit NH über mehrere Jahre nachbeobachtet. Der durchschnittliche Follow-up betrug $86,5 \pm 37,7$ Monate. Von den 212 Personen, bei denen die Nachbeobachtung abgeschlossen wurde, benötigten 140 (66%) eine präventive Kopfschmerzbehandlung. Bei 59 (27,8%) kam es zu einer Spontanremission des NH, allerdings trat der NH bei 14 (23,7%) dieser Patient:innen im Verlauf des Follow-ups auch wieder auf. 42 Patient:innen (19,8%) sprachen vollständig auf die Behandlung an, bei einem Absetzversuch trat bei 19 (45,2%) der Schmerz aber wieder auf.

Das Fazit des Studienteams: Unabhängig davon, ob eine präventive Behandlung des NH erforderlich ist oder nicht, bildet er sich in der Regel nach einiger Zeit zurück, er tritt aber häufig im Verlauf der Jahre wieder auf. (ee)

Quelle | Garcia-Iglesias C, et al.: Natural history of nummular headache. Results in a series of 283 cases. EAN-Kongress 2022, EPR-142.

MS-Therapie mit Ozanimod (Zeposia®)

Geringe Rate an Schüben nach Absetzen von Zeposia® und gute Reaktion auf COVID-19-Impfung

● Auch am diesjährigen EAN-Kongress informierten Autor:innen über neue Studienresultate zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) mit dem S1P-Rezeptormodulator Ozanimod (Zeposia®): unter anderem über den Krankheitsverlauf nach Abbruch der Ozanimod-Therapie und die serologische Antwort auf COVID-19-Impfungen.

Bei Patient:innen, die eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) gegen MS absetzen, besteht das Risiko für eine Reaktivierung der Krankheit bis zu einem deutlichen Anstieg der Krankheitsaktivität (Rebound). Ein Rebound ist gekennzeichnet durch schwere Schübe und/oder eine Erhöhung der Anzahl MRT-Läsionen, die unmittelbar nach Absetzen der DMT auftreten und die Krankheitsaktivität vor der Behandlung übersteigen. Bei einigen hochwirksamen DMT ist das Risiko für einen Rebound nach Absetzen bekannt, unter anderem bei dem unselektiven S1P-Rezeptormodulator Fingolimod oder bei Natalizumab, doch für Ozanimod gab es bisher keine entsprechenden Daten^{1,2}.

Schubrate nach Absetzen von Ozanimod

In der Studie von Gold et al. wurden Schübe nach dem Absetzen von Ozanimod im Rahmen der Phase-III-Studie und der offenen Verlängerungsstudie (OLE) DAYBREAK untersucht^{3,4}. Von den rund 2500 Teilnehmenden setzten 439 Ozanimod ab, davon 70,8% Frauen. Die häufigsten Gründe für das Absetzen

waren freiwilliger Rückzug aus der Studie (35,8%), der Wunsch, schwanger zu werden (17,3%), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (16,9%) und fehlende Wirksamkeit (13,9%). Von den 439 Patient:innen mit Therapieabbruch erlebten zehn (2,3%) einen bestätigten Schub – diese Schübe wurden alle als leicht oder moderat eingestuft. Sieben der zehn Betroffenen (70%) erholten sich innerhalb von 30 Tagen vollständig, drei (30%) erholten sich teilweise. Bei keiner der betroffenen Personen kam es zu einer anhaltenden, schweren Zunahme der Behinderung. Die Schubsymptome traten typischerweise rund zwei Monate nach der letzten Ozanimod-Dosis auf und dauerten rund 20 Tage. Neun der zehn Betroffenen wurden mit Steroiden behandelt. In der Subgruppe von Patientinnen, welche die Therapie wegen der Familienplanung beendeten (n=76), kam es bei sechs (7,9%) zu einem Schub; davon wurden fünf als leicht, einer als moderat eingestuft. Alle Patientinnen erholten sich vollständig.

Fazit von Gold et al.

- Nur wenige (2,3%) Patient:innen hatten nach Absetzen von Ozanimod einen bestätigten Schub.
- Alle Schübe waren leicht oder moderat, und die meisten Betroffenen erlebten eine vollständige Genesung.
- Bei keiner Person, die nach dem Absetzen von Ozanimod einen Schub erlitt, kam es zu einer anhaltenden schweren Zunahme der Behinderung.

COVID-19-mRNA-Impfung unter Ozanimod-Therapie: 100% Serokonversionsrate

Angesichts der Coronapandemie ist es wichtig, die Auswirkungen von COVID-19 und der entsprechenden Impfungen auf MS-Patient:innen zu untersuchen. In der DAYBREAK-Studie waren 92,6% (n=176/190) der COVID-19-Erkrankungen nicht schwerwiegend, und die überwiegende Mehrheit der Teilnehmenden erholte sich ohne Folgeschäden⁴. Neuere Studien deuten darauf hin, dass eine Behandlung der MS mit DMT die Reaktion auf SARS-CoV-2-Impfstoffe abschwächen könnte^{5,6}. Prof. Bruce A. Cree, University of California, San Francisco (USA), stellte am EAN-Kongress als *Late Breaking Abstract* seine Studienresultate zur serologischen Reaktion auf SARS-CoV-2-Impfungen bei Teilnehmenden der DAYBREAK-Studie vor⁷. Man untersuchte die Antikörpertiter der 109 DAYBREAK-Teilnehmenden, die zwischen Januar 2020 und Oktober 2021 mindestens eine Dosis eines gegen SARS-CoV-2 gerichteten Impfstoffs erhalten hatten. 80 Personen waren mit einem mRNA-Impfstoff geimpft worden (Moderna und Pfizer), 29 Personen mit einem Nicht-mRNA-Impfstoff (Sinopharm: 16, Johnson & Johnson: 6, AstraZeneca: 5, Sputnik: 2). Bei allen Personen, die mit einem mRNA-Impfstoff geimpft worden waren, konnten Antikörper nachgewiesen werden (Serokonversionsrate 100%). Bei den Personen, die einen Nicht-mRNA-Impfstoff erhalten hatten, entwickelten 18 (62%) Antikörper, bei 11 (38%) liessen sich keine Antikörper nachweisen. Bei Nicht-mRNA-Impfstoffen liegt die Serokonversionsrate im Allgemeinen bei 60–90%^{8,9}. Am höchsten waren die Antikörpertiter bei Personen, die eine volle mRNA-Impfung (2 Dosen) erhalten hatten. Die Rate der Serokonversion und die Höhe

Anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität bei DMT-naiven Patient:innen

Der Nutzen einer frühzeitigen Behandlung mit Ozanimod wurde in den Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE nachgewiesen^{10,11}: Ozanimod war bei klinischen und radiologischen Messungen der Krankheitsaktivität einer Therapie mit Interferon-beta-1a (IFN) überlegen. Nach dem Wechsel von IFN zu Ozanimod in DAYBREAK hatten die Teilnehmenden numerisch geringere jährliche Schubraten (ARR) und eine geringere Anzahl von Hirnläsionen im MRI⁴.

Centonze et al. untersuchten die klinischen und radiologischen Ergebnisse über einen Zeitraum von 5 bis 6 Jahren bei Patient:innen, die vor der Teilnahme an SUNBEAM resp. RADIANCE keine Therapie (=therapienaive Personen) oder bereits eine DMT erhalten hatten¹². Es zeigte sich, dass der Nutzen einer frühen Intervention mit Ozanimod unabhängig von der vorherigen DMT-Exposition konsistent war und erhalten blieb. Die Krankheitsaktivität blieb unter kontinuierlicher Ozanimod-Therapie gering. Teilnehmende, die von IFN auf Ozanimod umgestellt worden waren, hatten danach eine numerisch niedrigere ARR und weniger Hirnläsionen im MRI. Diese Daten von Personen, die während 5–6 Jahren Ozanimod 0,92 mg/d erhalten hatten, deuten auf eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität hin.

Geringere jährliche Schubrate in der Langzeitstudie DAYBREAK

Bisher war nicht bekannt, ob die langfristige Wirksamkeit von Ozanimod bei Patient:innen mit unterschiedlichem Grad der Krankheitsaktivität gleich ist. Freeman et al. analysierten die Langzeitergebnisse (5–6 Jahre) von Teilnehmenden der SUNBEAM-, RADIANCE- (Zulassungsstudien) und DAYBREAK-Studien, und zwar abhängig davon, ob die Patient:innen in den ersten 1–2 Behandlungsjahren 0, 1 oder ≥ 2 MS-Schübe erlebt hatten^{4,10,11,13}.

Alle Patient:innen – einschliesslich derjenigen, die während SUNBEAM und RADIANCE einen Schub erlitten hatten – profitierten in DAYBREAK von der Langzeitbehandlung mit Ozanimod in klinischer und radiologischer Hinsicht. Patient:innen mit einem Schub während der Zulassungsstudien hatten in DAYBREAK niedrigere ARR, diese waren aber immer noch höher als die ARR von Patient:innen, die in den Zulassungsstudien keinen Schub erlebt hatten. Deshalb sollten Personen mit frühen Rückfällen während der Ozanimod-Therapie auf eine mögliche anhaltende Krankheitsaktivität hin überwacht werden. Bei Teilnehmenden, die in DAYBREAK von IFN auf Ozanimod umgestellt wurden, sank die Zahl von neuen resp. vergrösserten T2- und Gadolinium-verstärkten Läsionen im MRI bis zum Monat 48 – unabhängig davon, ob während SUNBEAM oder RADIANCE ein Schub aufgetreten war.

Erhalt von Hirnvolumen und kognitiven Funktionen

Ein beschleunigter Verlust des Hirnvolumens kann bei MS-Patient:innen mit kognitiven Beeinträchtigungen korreliert sein. In SUNBEAM reduzierte eine Therapie mit Ozanimod – im Vergleich zur Therapie mit IFN – den Hirnvolumenverlust und verbesserte die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (gemessen mit dem *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT). DeLuca et al. untersuchten die Zusammenhänge zwischen Ausgangs-Hirnvolumen und den langfristigen kognitiven Ergebnissen in SUNBEAM und DAYBREAK¹⁴.

Patient:innen mit hohem Ausgangs-Hirnvolumen hatten auch höhere SDMT-Basiswerte. Bei diesen Personen blieb die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit eher stabil oder sie verbesserte sich während der 4–5 Jahre mit Ozanimod im Vergleich zu Personen mit niedrigem Hirnvolumen. Die frühzeitige Anwendung von Ozanimod zeigte den grössten Nutzen in Bezug auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patient:innen mit erhaltenem Hirnvolumen, was den Zusammenhang zwischen erhaltenem Hirnvolumen und verbesserten kognitiven Langzeitergebnissen zeigt.

der Antikörpertiter standen in keinem Zusammenhang mit Alter, BMI, Geschlecht oder Lymphozytenzahl. Eine Serokonversion erfolgte auch, wenn bereits eine SARS-CoV-2-Exposition stattgefunden hatte; in diesen Fällen waren die Antikörpertiter höher als bei Personen, die nicht mit SARS-CoV-2 in Kontakt gekommen waren.

Fazit von Cree et al.

- Personen, die Ozanimod erhielten, entwickelten eine serologische Reaktion auf SARS-CoV-2-Impfstoffe, und zwar unabhängig von demografischen Merkmalen und Anzahl der Lymphozyten zum Zeitpunkt der Impfung.
- Bei 100% der Empfänger:innen von mRNA-Impfstoffen und bei 62% der Empfänger:innen von Nicht-mRNA-Impfstoffen kam es zur Serokonversion.

- Vollständig geimpfte Teilnehmende mit einer natürlichen SARS-CoV-2-Infektion hatten höhere Antikörperspiegel. Dies lässt auf eine wiederkehrende Immunreaktion schliessen.
- Bei einigen Teilnehmenden entwickelten sich nur niedrige Antikörperspiegel; diese Personen könnten von Auffrischungsimpfungen profitieren. ○

Bibliografie

- ¹Barry B, et al.: Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther* 2019; 8: 241–250.
- ²Sellner J, et al.: A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for pizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 255–261.
- ³Gold R, et al.: Analysis of Multiple Sclerosis (MS) Relapse Following Discontinuation of Ozanimod in DAYBREAK. EAN Congress 2022, virtuell, 25.–28. Juni 2022, ePoster 131.
- ⁴Cree BAC, et al.: Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler* 2022 Jun;13524585221102584. Online ahead of print.
- ⁵Satyanarayan S, et al.: Differential antibody response to COVID-19 vaccines across immunomodulatory therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 62: 103737.
- ⁶Yamout BI, et al.: MENACTRIMS practice guideline for COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103225.
- ⁷Cree BAC, et al.: Serologic Response to SARS-CoV-2 Vaccines in DAYBREAK Participants With Relapsing Multiple Sclerosis Receiving Ozanimod. EAN Congress 2022, 25.–28. Juni 2022, Late Breaking News 2.
- ⁸Dashdorj NJ, et al.: Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 1738–1743.e4.
- ⁹Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: SARS-CoV-2 infection-induced and vaccine-induced immunity. Updated Oct 29, 2021. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html. Accessed June 17, 2022.
- ¹⁰Comi G, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1009–1020.
- ¹¹Cohen JA, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1021–1033.
- ¹²Centonze D, et al.: Efficacy of Ozanimod in Disease-Modifying Treatment Naive vs Experienced Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EAN Congress 2022, 25.–28. Juni 2022, ePresentation 050.
- ¹³Freeman L, et al.: Long-term Outcomes With Ozanimod in the DAYBREAK Extension Trial By Number of MS Relapses During the Phase 3 Trials. EAN Congress 2022, 25.–28. Juni 2022, ePresentation 160.
- ¹⁴DeLuca J, et al.: Positive Association Between Baseline Brain Volume and Long-term Cognition in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EAN Congress 2022, 25.–28. Juni 2022, ePoster 127.

Impressum

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von Bristol-Myers Squibb SA.

Berichterstattung und Redaktion: Dr. med. Eva Ebnöther

Quelle: Late Breaking News 2, ePresentations 050 und 160, ePoster 127 und 131, EAN-Kongress 2022, 25.–28. Juni 2022.

Zeposia® Kurzfachinformation siehe Seite 10. 2084-CH-2200053, 08.2022

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022



ZEPOSIA®

Der selektive S1PR-Modulator der neuen Generation¹

- **Starke Wirksamkeit** durch zielgerichtete Modulation der S1P₁- und S1P₅-Rezeptoren²⁻³
- **Günstiges Sicherheitsprofil*** vergleichbar mit IFN β-1a^{3,4}
- **Gute Verträglichkeit** bei niedrigen Abbruchraten^{3,4}
- **Einfache Anwendung** mit leichtem Start**, 1 Kapsel täglich²

* Basierend auf zwei Phase-3-Studien mit über 2'600 Patient:innen.^{3,4}

** Überwachung nach Erstgabe (FDO) nur bei Patient:innen mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.²

ZEPOSIA® – Beschützen, was wichtig ist.

Weitere Informationen unter www.zeposia.ch

FDO = first-dose observation (Überwachung nach Erstgabe), IFN = Interferon, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose, S1PR = Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor

Referenzen: 1. Rasche L et al. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(18):2073–2086. 2. Fachinformation ZEPOSIA®, www.swissmedicinfo.ch, Stand Juli 2020. 3. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009–1020. 4. Cohen JA et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021–1033.

Literatur auf Anfrage.

Gekürzte Fachinformation Zeposia® (Ozanimod) ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation ZEPOSIA® auf www.swissmedicinfo.ch. I: Indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). D: Hartkapseln 0.23/0.46/0.92 mg oral einmal täglich. Dosisstufenschema: Tag 1–4: 0.23 mg; Tag 5–7: 0.46 mg; ab Tag 8: 0.92 mg. KI: Überempfindlichkeit gegen Wirk-/ Hilfsstoffe; Behandlung nicht beginnen bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten folgende Erkrankungen hatten: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher Hospitalisierung, Herzinsuffizienz Klasse III/IV, sowie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem (AV) Block zweiten Grades (Typ II), AV-Block dritten Grades, Sinusknotensyndrom (ohne funktionstüchtigen Herzschrittmacher); schwere unbehandelte Schlafapnoe; immundefizienter Zustand; Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen; schweren aktiven Infektionen oder aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose); aktive maligne Erkrankung; schwere Leberinsuffizienz; bestehendes Makulaödem; Schwangerschaft. WH/VM: Vor Therapieeinleitung: kardiale Untersuchung (EKG), Leberfunktionstest, BB, ophthalmologische Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder einer Netzhauterkrankung in der Vorgeschichte, Begleitmedikationen prüfen. Während der ersten Zeposia®-Gabe kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz kommen; bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen ist eine Überwachung empfohlen. Erhöhungen von Aminotransferasen sind möglich. Zeposia® hat eine immunsuppressive Wirkung, die Patienten für ein Infektionsrisiko prädisponiert. Grosses BB während der Behandlung regelmässig testen. Bei bestätigter Gesamtlymphozytenzahl < 0.2 x 10⁹/l Behandlung unterbrechen. Impfung gegen VZV von Patienten ohne dokumentierte Immunität ≥ 1 Monat vor Beginn empfohlen; Patienten mit Makulaödem-Symptomen ophthalmologisch untersuchen. Blutdruck während Behandlung regelmässig überwachen. UW: Sehr häufig (≥ 10%): Nasopharyngitis. Häufig (≥ 1%, < 10%): Pharyngitis, virale Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion, Lymphopenie, Bradykardie, Hypertonie, orthostatische Hypotension, Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht. P: Zeposia® Starterpackung: 7 Hartkapseln (4 x 0.23 mg, 3 x 0.46 mg); Zeposia® 0.92 mg: 28 Hartkapseln. Abgabekategorie B. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, CH-6312 Steinhausen. Stand der Information: Juli 2020.

2084-CH-2200004_02.2022

 **ZEPOSIA®**
1x täglich | ozanimod

 Bristol Myers Squibb™

Therapiestrategien bei Multipler Sklerose

Bei der Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) ist die Eskalationstherapie aktuell die am weitesten verbreitete Therapiestrategie. In einer EAN-Session wurden weitere mögliche Strategien besprochen: der frühe Einsatz einer hochaktiven Substanz, Induktions- und Kombinationstherapie.

Kongressbericht | Dr. Therese Schwender

● Seit vielen Jahren stellt die Eskalationstherapie die gängige Behandlungsstrategie bei RRMS dar. Dabei wird die Therapie mit einer eher moderat wirksamen Option gestartet und erst dann zu einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) mit einer stärkeren Wirkung gewechselt, wenn die Erkrankung mit der aktuellen Behandlung nicht mehr ausreichend kontrolliert ist¹. «Es stellt sich aber immer mehr die Frage, ob dieses Vorgehen tatsächlich das beste ist, bringt es doch verschiedene Probleme mit sich», so Prof. Dr. Friedemann Paul, Charité-Universitätsmedizin, Berlin (D). Dazu gehört, dass es trotz fehlender Hinweise auf eine Krankheitsaktivität zu einer zunehmenden kognitiven Verschlechterung kommen kann².

Bisherige Evidenz unterstützt Strategiewechsel

Die womöglich bessere Strategie könnte der Einsatz einer hoch-effektiven Therapie (HET) ab dem Zeitpunkt der Diagnose sein. Zu den Punkten, die für diesen Ansatz sprechen, gehört die altersabhängige Wirksamkeit der verschiedenen DMT³. «Insbesondere die hochwirksamen Therapien erwiesen sich als effektiver, wenn sie in einer frühen Erkrankungsphase, sprich bei jüngeren Patientinnen und Patienten, eingesetzt wurden», so der Redner. He et al. zeigten, dass nach sechs bis zehn Behandlungsjahren eine geringere Behinderung vorlag, wenn eine HET innerhalb von zwei Jahren nach Krankheitsbeginn und nicht erst später im Krankheitsverlauf begonnen wurde [BOX]⁴. Eine aktuelle Studie ergab ausserdem, dass eine von Schüben unabhängige Progression (*progression independent of relapse activity*, PIRA) bereits früh in der Erkrankung einsetzt⁵. «Das ist eine sehr wichtige Information, die in unsere zukünftigen Therapieentscheidungen miteinflussen sollte», meinte Prof. Paul. Einschränkend gab er zu bedenken, dass die bisher vorliegende Evidenz vor allem aus unkontrollierten, nicht randomisierten, retrospektiven Untersuchungen stammt. Aus diesem Grund laufen aktuell einige prospektive, zum Teil auch randomisierte Studien, in denen eine frühe HET mit einer Eskalationstherapie verglichen wird. «Eine dieser

Studien, die DELIVER-MS, sollte uns bis etwa 2024 Daten liefern und dazu beitragen, die Situation zu klären», schloss Prof. Paul.

Induktionstherapie – *hit hard and early*

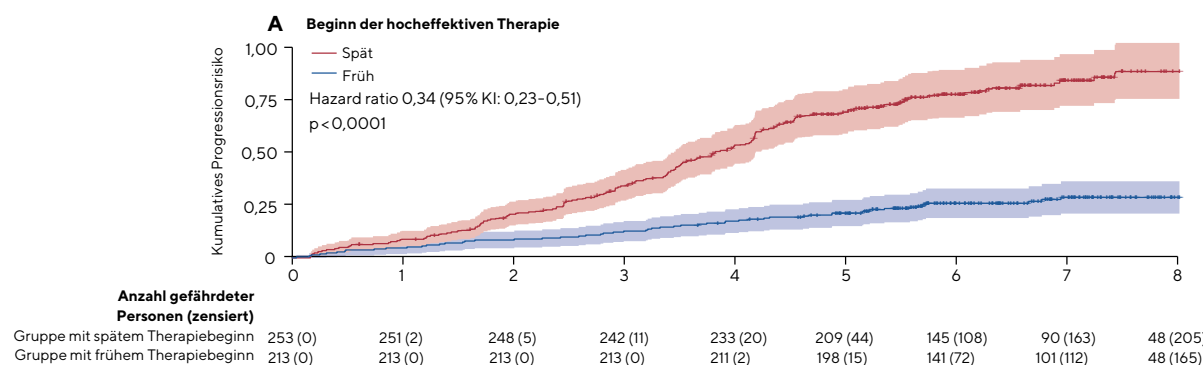
Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden (D), sprach über die Induktionstherapie. «Dabei wird eine hochwirksame immunsuppressive, zeitlich begrenzte Behandlung früh nach der Diagnose eingesetzt», erläuterte er. Ziel sei es, eine Depletion und anschliessende Rekonstitution des Immunsystems und damit eine Langzeitremission zu erreichen. «Da der Effekt von der immundepletierenden Wirkung einer Substanz abhängt, haben Anti-CD20-Therapien einen milden bis moderaten sowie Alemtuzumab, Cladribin, Mitoxantron und die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation einen starken Effekt», so Prof. Ziemssen.

Studien zeigen, dass immunrestituierende Therapien, darunter vor allem die Stammzelltransplantation, eine gute Wirkung aufweisen⁶. «Natürlich gehen solche Behandlung auch mit sehr spezifischen Nebenwirkungen einher. Nicht zuletzt deshalb handelt es sich hier um eine Option, die wir nicht allen MS-Erkrankten anbieten werden. Vielmehr müssen wir für jede erkrankte Person im gemeinsamen Gespräch eine individuelle Entscheidung treffen», betonte der Referent. Unabhängig davon, welche Therapiestrategie schliesslich gewählt werde, sei ein sorgfältiges, regelmässiges Monitoring während der Remissionsphase von entscheidender Bedeutung, um ein allfälliges Wiederaufflammen der Erkrankung frühzeitig zu entdecken.

In Zukunft Kombinationstherapien?

Im letzten Teil der Session sprach Dr. Ron Milo, Ben-Gurion University of the Negev, Israel, über die Kombinationstherapie. «Kombinationstherapien gehören bei vielen Erkrankungen zum Standard. Nicht so bei der MS», sagte er einleitend. Einer der Gründe dafür sei, dass die MS eine komplexe und heterogene

[BOX] **Kumulatives Progressionsrisiko beim frühen Einsatz einer hocheffektiven Therapie (innerhalb von 2 Jahren nach Krankheitsbeginn) im Vergleich zum verzögerten Einsatz⁴**



Pathogenese aufweise, in der verschiedene Faktoren eine Rolle spielten. «Der Einsatz einer Kombination mehrerer Substanzen, die an unterschiedlichen Punkten ins Krankheitsgeschehen eingreifen, könnte aber womöglich zu einem synergistischen Effekt führen», erklärte Dr. Milo. «Ideale Kandidaten für eine Kombination sollten also über sich ergänzende Wirkmechanismen verfügen, zudem sicher und gut verträglich sowie einfach zu verabreichen und kostengünstig sein.» Dies trifft zum Beispiel auf Statine zu. Bisher durchgeführte in-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigten für verschiedene Kombinationen positive Resultate^{7,8}. «Studien mit MS-Erkrankten, unter anderem auch mit Statinen, ergaben bisher jedoch widersprüchliche Resultate», so Dr. Milo. Abschliessend meinte er: «Das Konzept ist bewiesen. Wir brauchen aber passendere Kombinationspartner, zum Beispiel remyelinisierende Substanzen, die in gut designten Studien untersucht werden.» ○

Quelle | Session «Treatment strategies for Multiple Sclerosis: escalation, induction, combination», EAN-Kongress 2022, virtuell, 27. Juni 2022.

Bibliografie

- Ontaneda D, et al.: Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2019; 18: 973–980.
- Damasceno A, et al.: No evidence of disease activity in multiple sclerosis: Implications on cognition and brain atrophy. *Mult Scler* 2016; 22: 64–72.
- Weideman AM, et al.: Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol* 2017; 8: 577.
- He A, et al.: Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307–316.
- Lublin FD, et al.: How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022; awac016. Online ahead of print.
- Muraro PA, et al.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 391–405.
- Milo R, Panitch H: Additive effects of copolymer-1 and interferon beta-1b on the immune response to myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 185–193.
- Paintlia AS, et al.: Combined medication of lovastatin with rolipram suppresses severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol* 2008; 214: 168–180.

Gekürzte Fachinformation TYSABRI™:

Z: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 300 mg Natalizumab (NTZ) pro Durchstechflasche à 15 ml; Lösung zur s.c. Injektion: 150 mg NTZ pro Fertigspritze (FS) à 1 ml (total 300 mg/2 ml). **I:** Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder Patienten mit rasch fortschreitendem Verlauf. Krankheitsmodifizierende Monotherapie von Patienten mit aktiver RRMS mit negativem anti-JCV Antikörper(Ak)-Status. **D:** i.v. Infusion: 300 mg alle 4 Wochen über ca. 1 h infundiert; danach 1 h Überwachung. S.c. Injektion: 300 mg (2 FS à 150 mg) alle 4 Wochen; danach 1 h Überwachung; ab der 7. Dosis Überwachung nach klinischem Ermessen. **KI:** Überempfindlichkeit auf NTZ oder einen der Hilfsstoffe; progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML); Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen;

Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien; aktive Malignome (Ausnahme: Basaliom).

W/V: Erhöhtes Risiko für Entwicklung einer PML bei Vorhandensein von anti-JCV-Ak, Behandlungsdauer > 2 Jahre und Immunsuppression vor NTZ-Therapie; erneute Risikoauflärung nach 2 Jahren Therapie; Anti-JCV-Ak-Nachweis bei Behandlungsbeginn und mindestens alle 6 Monate (bei Patienten mit hochaktiver RRMS und negativem Ak-Nachweis resp. positivem Ak-Nachweis und niedrigem Indexwert ohne vorausgegangene Immunsuppressiva-Therapie, ab Behandlungsdauer > 2 Jahren) resp. alle 3 Monate (aktive RRMS und negativer Ak-Status); MRI-Untersuchung auf PML bei Behandlungsbeginn, anschliessend mindestens 1×/Jahr; erhöhtes Risiko für Entwicklung eines IRIS bei PML nach Absetzen oder Entfernen von NTZ; erhöhtes Risiko für Infektionen, einschliesslich opportunistischer Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen > 4 h nach Infusionsende möglich; bei Vorbehandlung mit Immunsuppressiva/-modulatoren PML-Risiko und additive Immunwirkung berücksichtigen;

Untersuchung auf anti-NTZ-Ak bei Verschlechterung der Erkrankung oder infusionsbedingten Ereignissen; Überwachung auf Leberschäden; pharmakodynamische Wirkung kann bis 12 Wochen nach Therapieende anhalten; Natriumgehalt (406 mg pro Infusion resp. 6.9 mg pro Injektion von 2 FS) beachten; Sicherheit und Wirksamkeit < 18 Jahren nicht erwiesen. **S/S:** NTZ in der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, der klinische Befund macht dies erforderlich; Stillen während Behandlung beenden; Überwachung hämatologischer Parameter bei Neugeborenen. **UW sehr häufig:** Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Abgeschlagenheit, Infusionsreaktionen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, Schüttelfrost, Flushing, Rigor. **IA:** Siehe unter KI. Liste B. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Biogen Switzerland AG, Neuhofstrasse 30, 6340 Bär. Stand der Information: Dezember 2021. Biogen-138498_v3.0_02.2022

Vumerity™ (Diroximelfumarat) und Tysabri™ (Natalizumab) subkutan

Optimierte Therapie durch verbesserte Verträglichkeit und einfachere Anwendung

● Bei der Behandlung von Menschen mit Multipler Sklerose (MS) geht es immer mehr darum, für jede betroffene Person die optimale Therapie zu finden. Mit Diroximelfumarat (Vumerity™) und Natalizumab (Tysabri™) subkutan wurden am EAN-Kongress zwei Optionen besprochen, die wichtige Patientenbedürfnisse erfüllen.

«In der Behandlung von Menschen mit Multipler Sklerose geht es immer mehr darum, die Therapie so zu optimieren, dass sie die Betroffenen auch längerfristig korrekt anwenden und von ihr profitieren können», so Dr. med. Martin Duddy (UK) in seinen einleitenden Worten zum Symposium. «Zu den entscheidenden Faktoren gehören dabei nicht nur die Wirksamkeit und die Verträglichkeit, sondern auch die Art der Applikation sowie der Einfluss der Therapie auf das tägliche Leben.»

Verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit

«Aus klinischen Studien und unserem Praxisalltag wissen wir, dass ein Teil der Menschen mit MS eine Behandlung mit Dimethylfumarat aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen abbricht», erklärte der Neurologe. Mit Diroximelfumarat (DRF, Vumerity™) steht nun eine Substanz zur Verfügung, die nach der oralen Einnahme zu Monomethylfumarat umgewandelt wird, mit bioäquivalenten Spiegeln zu Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera™)¹. In der randomisierten, doppelblinden fünfwöchigen Phase-III-Studie EVOLVE-MS-2 wurde für DRF gegenüber DMF eine 46-prozentige Reduktion des Risikos für gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen registriert². Eine Analyse der Phase-III-Studie EVOLVE-MS-1, mit 1057 Teilnehmenden und einer medianen DRF-Exposition von zwei Jahren, ergab eine Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen von insgesamt 8%³. GI-Nebenwirkungen waren in weniger als 1% der Fälle für einen Therapieabbruch verantwortlich. Eine Untersuchung im Praxisalltag mit 1143 MS-Betroffenen bestätigte eine hohe Persistenz und Adhärenz zu DRF mit einer niedrigen Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von GI-Nebenwirkungen (4,5%)⁴.

Kürzere Verabreichungsdauer* dank subkutaner Applikation

Im zweiten Teil des Symposiums ging es um die subkutane (s. c.) Formulierung von Natalizumab (Tysabri™). Diese gewährleistet die gleiche $\alpha 4$ -Integrin-Sättigung wie die intravenöse (i. v.) Formulierung⁵. Wie Prof. Dr. med. Dana Horáková (CZ) erläuterte, würden die MS-Betroffenen in ihrer Klinik die Behandlung mit der s.c.-Formulierung als bequemer beurteilen als die Therapie mit Natalizumab i. v., da unter anderem die Zeit, die für die

Applikation benötigt wird, nach den ersten sechs Dosen von 2 bis 3 Stunden auf einige Minuten* reduziert werden kann. «Zudem applizieren wir nur die ersten sechs Dosen in unserem Zentrum. Danach können die Patientinnen und Patienten die Injektionen auch in der Praxis eines niedergelassenen, in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten erhalten. Dadurch sparen sie Reisezeit», schilderte sie ihr Vorgehen. Dr. Duddy ergänzte in der anschließenden Diskussion, dass eine Umstellung von Natalizumab i. v. auf s. c. einfach sei und jeweils vier Wochen nach der vorangegangenen Applikation erfolgen könne. Abschliessend erinnerte er daran, dass weder unter Fumaraten noch unter Natalizumab eine Reduktion der IgG-Response auf eine SARS-CoV-2-Impfung beobachtet wurde⁶. ○

*Nach den ersten sechs Dosen ist eine einstündige Beobachtung nach den Injektionen vorgeschrieben. Anschliessend kann die Beobachtungszeit nach klinischem Ermessen verkürzt oder weggelassen werden.

Bibliografie

- ¹ Fachinformation Vumerity™ (Diroximelfumarat). www.swissmedicinfo.ch, Stand August 2021.
- ² Naismith RS, et al.: Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs* 2020; 34: 185–196.
- ³ Wray S, et al.: Efficacy and Safety Outcomes with Diroximel Fumarate After Switching from Prior Therapies or Continuing on DRF: Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. *Adv Ther* 2022; 39: 1810–1831.
- ⁴ Lager B, et al.: Updated Real-world Analysis Affirms the High Persistence and Adherence Observed With Diroximel Fumarate in Patients With Multiple Sclerosis. 74th Annual Meeting of the AAN, Seattle/USA, 2.–7. April 2022, Poster P9.4-007.
- ⁵ Trojano M, et al.: A Randomized Study of Natalizumab Dosing Regimens for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 2240–2253.
- ⁶ Cohen JA, et al.: Immunoglobulin G Immune Response to SARS-Cov-2 Vaccination in People Living with Multiple Sclerosis within Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions. *Mult Scler* 2022; 28: 1131–1137.

Die referenzierte Literatur kann angefordert werden bei switzerland.medinfo@biogen.com.

Impressum

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von Biogen Switzerland AG, Baar.

Quelle: Satellitensymposium «Strategies in MS Care: New Therapies in Practice», EAN-Kongress 2022, virtuell, 25.–28. Juni 2022.

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Dr. med. Eva Ebnöther

Tysabri™ Kurzfachinformation siehe Seite 12, Vumerity™ Kurzfachinformation siehe Seite 21.

Biogen-175882_07.2022

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022



Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn

«eanCampus hat sich zu einer gut strukturierten Plattform entwickelt»

Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn, Chefärztin Neurologie am Kantonsspital St. Gallen und Editor in Chief der neuen E-Learning-Plattform eanCampus hatte für den diesjährigen EAN-Kongress ein ambitioniertes Ziel: Die Plattform sollte nach lediglich einem Jahr Vorbereitungszeit online gehen. BrainMag fragte nach, inwieweit dies gelungen ist.

Interview | Dr. Therese Schwender

● **BrainMag:** Prof. Tettenborn, Sie sind verantwortlich für eanCampus, die neue E-Learning-Plattform der EAN. BrainMag hat bereits vor einem Jahr mit Ihnen darüber gesprochen. Damals war die Plattform noch im Aufbau. Was hat sich seither getan?

Barbara Tettenborn: Die E-Learning-Plattform konnte erfolgreich aufgebaut werden und hat sich zu einer sehr gut strukturierten Plattform mit qualitativ hochwertigen Inhalten entwickelt. Zu den 29 Panel Topics der EAN stellt sie Inhalte für jede Ausbildungs- und Erfahrungsstufe bereit, also für Studierende gleichermaßen wie für junge und erfahrene Assistenzärztinnen und -ärzte, aber auch für Neurologinnen und Neurologen in der Praxis und für die hochspezialisierten Kolleginnen und Kollegen an universitären Einrichtungen. Dabei bieten wir neben zahlreichen Webinaren, Webcasts und den sehr wichtigen Guidelines auch viele interaktive Module wie die Virtual Master Classes, Fallstudien, Quiz und seit diesem Monat auch den wöchentlichen Podcast *EANcast* an. Zudem besteht die Möglichkeit einer Gamifikation mit Punkten, Badges und Trophies auf verschiedenen Levels. Wer will, kann die Ergebnisse auf Social Media posten. Man kann aber auch völlig anonym bleiben und einfach die Plattform zur Weiter- und Fortbildung nutzen. Alle Inhalte stehen den EAN-Mitgliedern kostenlos zur Verfügung.

Mit welchen Problemen hatten Sie bei der Umsetzung am meisten zu kämpfen?

Es war nicht einfach, innerhalb weniger Monate so viele qualitativ hochwertige Inhalte zusammenzustellen. Dafür war ich auf die enge Zusammenarbeit mit sehr vielen Kolleginnen und Kollegen angewiesen, die die verschiedenen Inhalte lieferten. Das Editorial Board und ich waren dann für den Review-Prozess der Beiträge zuständig. Wir alle sind im klinischen Alltag bereits maximal eingespannt und es war sehr viel zusätzlicher Aufwand nötig. Ich musste meine Kolleginnen und Kollegen ziemlich oft etwas «nerven» und immer wieder nachhaken, damit die gewünschten Inhalte rechtzeitig fertig wurden. Ich hoffe, die Betroffenen verzeihen es mir! Vor allem die interaktiven Module und die Zusammenstellung von neurologischen Probeexamensfragen waren sehr zeitaufwendig. Das habe ich in diesem Ausmass nicht erwartet.

Die Plattform sollte am diesjährigen EAN mit einem «Knall» online gehen, wie Sie beim letztjährigen Interview gesagt hatten. Hat das geklappt?

Das hat ganz hervorragend geklappt. Das gesamte Team der EAN hat super Arbeit geleistet und die Plattform beim Kongress auch entsprechend promotet. Zusammen mit dem damaligen Präsidenten der EAN, Prof. Dr. med. Claudio Bassetti, konnte ich sogar ein rotes Band zum Launch durchschneiden. Zudem gab es in einer Plenary Session einen Vortrag zum Thema und wir hatten einen sehr prominent im

Eingangsbereich des Kongresses platzierten grossen Stand. Hier konnten alle Teilnehmenden die Plattform schon einmal ausprobieren, wobei jederzeit jemand von der EAN für Erläuterungen zur Verfügung stand.

«Die Plattform soll es ermöglichen, sich damit komplett auf die europäische Facharztprüfung vorzubereiten.»

Welchen Nutzen soll die Plattform bringen?

Einerseits sollen es die Inhalte der Plattform mittelfristig ermöglichen, sich damit komplett auf die europäische Facharztprüfung vorzubereiten. Andererseits ist die Plattform auch für zertifizierte Neurologinnen und Neurologen gedacht, die sich auf dem neuesten Stand halten wollen. Den akademisch tätigen Kolleginnen und Kollegen liefert sie die neuesten Forschungsdaten zu einzelnen Spezialgebieten innerhalb der Neurologie. Dazu ist der Inhalt in die von der EAN vorgegebenen 29 Panel Topics aufgeteilt, ergänzt durch aktuelle Bereiche wie beispielsweise derzeit COVID-19. Innerhalb der einzelnen Panel Topics sind die Inhalte dann in die Stufen Basic, Advanced und Expert aufgeteilt.

Wie soll sich die Plattform nun weiterentwickeln?

Die Plattform hat jetzt schon über 2000 Inhalte, das ist aber natürlich erst der Anfang. Ziel ist, innerhalb von drei Jahren den gesamten Ausbildungskatalog zum europäischen neurologischen Facharzt abzubilden. Aktuell ist das etwa zu 30% der Fall. Auf dem Level Basic und Advanced haben wir in manchen Panel-Bereichen schon jetzt relativ viele Inhalte, in anderen weniger, je nachdem, wie fleissig die Kollegin-

nen und Kollegen mitgearbeitet haben. Im Expertenbereich müssen wir natürlich jederzeit aktualisieren und ununterbrochen Inhalte hinzufügen oder auch austauschen. Das betrifft insbesondere die laufende Aktualisierung von Guidelines. Wöchentlich kommen zudem neue Podcasts und monatlich neue interaktive Module mit Virtual Master Classes hinzu. Wir arbeiten also kontinuierlich sehr intensiv an der Plattform, eine E-Learning-Plattform ist immer Work in Progress.

Welche weiteren Highlights gab es aus Ihrer Sicht am diesjährigen EAN-Kongress?

Es war endlich wieder einmal ein richtig grosser neurologischer Kongress, bei dem wir uns alle persönlich vor Ort treffen und austauschen konnten. Ich glaube, das war das grösste Highlight nach den letzten beiden Jahren mit ausschliesslich Onlinekongressen. Auch wenn ich Onlineformate als Editor in Chief der neuen E-Learning-Plattform sehr unterstütze, schätze ich den persönlichen Austausch enorm. Der Kongress war hervorragend organisiert und man konnte zu allen Teilbereichen der Neurologie sowohl Basiswissen im Rahmen von Teaching Courses erwerben oder auffrischen als auch die neuesten wissenschaftlichen Daten zu einzelnen neurologischen Spezialbereichen in Form von zahlreichen Vorträgen und Postern erfahren.

Eine Plattform wie eanCampus bietet viele Möglichkeiten. Inwieweit denken Sie, werden sich dadurch die Programmstruktur und die Teilnehmerzahlen von Fortbildungsveranstaltungen wie dem EAN-Kongress verändern?

Aufgrund der Tatsache, dass es zukünftig sehr wahrscheinlich überwiegend Hybridkongresse mit der Möglichkeit einer Live- und Onlineteilnahme geben wird, muss sich die Programmstruktur von Kongressen entsprechend anpassen. Da spielt eine Plattform wie eanCampus, die ja mehr auf das lebenslange Lernen abzielt, nicht die Hauptrolle. Das Hybridformat bedeutet aber, dass die Organisationen sich mehr Gedanken darüber machen müssen, wie man die Livekongresse interaktiver gestalten kann, um sie für eine Teilnahme vor Ort attraktiv zu machen. Beispielsweise mit mehr Fallstudien, Hands-on-Kursen, wissenschaftlichen Expertendiskussionen zu einem sehr spezifischen Thema usw. Reiner Frontalunterricht, insbesondere in Basisbereichen, wird nicht mehr so viele Liveteilnehmende anziehen. Denn so etwas kann man sich ja während des Kongresses online ansehen oder danach über unsere E-Learning-Plattform, denn wir werden natürlich stets die qualitativ besten Beiträge der Kongresse in die Plattform integrieren. O



Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn, Cheffärztin Neurologie am Kantonsspital St. Gallen

Parkinson-Krankheit (PD)

Massgeschneiderte Therapie von motorischen Fluktuationen

Am EAN-Kongress 2022 wurden im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma Bial die Therapieoptionen bei motorischen Fluktuationen erörtert und neue Daten zur Pharmakokinetik von Levodopa in Kombination mit dem COMT-Hemmer Opicapon vorgestellt.

● Bei Parkinson-Betroffenen kommen motorische Komplikationen häufig vor. Man unterscheidet motorische Fluktuationen (MF) und Dyskinesien. «Fluktuationen treten vor allem bei schon länger bestehender Krankheit und langjähriger Behandlung auf», erklärte Prof. Susan Fox, Direktorin der Abteilung Neurologie, University of Toronto (Kanada), «sie können aber auch Personen mit frühem Parkinson betreffen.» In einer Studie mit Parkinson-Patient:innen mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 3,3 Jahren (frühe PD) litten bereits 25% unter MF; diese waren mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert¹.

MF entstehen wegen der pulsatilen Wirkung von Levodopa (LD). Um MF möglichst zu verhindern, sollte die LD-Dosis deshalb möglichst tief gehalten werden und die Wirkdauer sollte möglichst lange sein (*continuous dopaminergic stimulation*, CDS)². Studien haben gezeigt, dass ein Therapiebeginn mit einer langwirksamen Dopaminrezeptorstimulation weniger MF zur Folge hat als die Behandlung mit LD allein³. «Dopamin-Agonisten sind aber nicht der Weisheit letzter Schluss», sagte Prof. Fox. «Einerseits besteht die Gefahr von Nebenwirkungen, andererseits ist der Benefit bezüglich Bewegungsstörungen geringer als mit Levodopa.»

Levodopa weiterhin Goldstandard

Prof. Angelo Antonini, Leiter der Abteilung für Parkinson und Bewegungsstörungen, Neurologische Klinik, Universitätsspital Padua (Italien), stellte eine Umfrage der Firma Bial vor, in der rund 800 europäische Spezialist:innen für Bewegungsstörungen zu ihrem Management von MF befragt wurden. 80% entschieden sich für eine Veränderung der LD-Gabe, 20% für eine Zugabe eines weiteren Medikaments⁴. Warum der Entscheidung der Mehrheit nicht der beste ist, hängt mit der Physiologie der Dopamin-Ausschüttung zusammen². Bei fortgeschrittener PD besteht kaum noch eine Dopamin-Speicherkapazität und die Peaks resp. Tiefen der LD-Plasmalevel führen rascher zu Dyskinesien und OFF-Zeiten. Für die Therapie hat dies Konsequenzen:

- Eine Erhöhung der LD-Dosis (z. B. von 100 auf 150 mg alle 6 Stunden) ist ungünstig, weil die Plasmalevel-Peaks und das Risiko für Dyskinesien erhöht werden.
- Eine Erhöhung der Frequenz der LD-Gabe (z. B. von 100 mg alle 6 Stunden auf alle 4 Stunden) ist ungünstig, weil das Problem der Plasmalevel-Peaks bleibt und der Einfluss von Mahlzeiten auf den LD-Level stärker wird⁵.

Das Ziel einer CDS sollte es also sein, sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe LD-Plasmalevel zu vermeiden, um damit einerseits die Dauer im OFF zu reduzieren und andererseits Dyskinesien zu vermeiden, die durch hohe Plasmalevel getriggert werden⁶. In der STRIDE-PD-Studie hatte sich zudem gezeigt, dass motorische Komplikationen und Dyskinesien nicht mit der Dauer der LD-Therapie assoziiert sind, sondern mit der längeren Krankheitsdauer und mit höheren LD-Dosen⁷. Diese sollte möglichst vermieden werden.

Fazit von Prof. Antonini

- Levodopa ist der Goldstandard für die Behandlung der PD.
- Die Erhöhung oder Fraktionierung der LD-Dosis ist der häufigste Ansatz zur Therapie von kürzlich diagnostizierten MF.
- Dieser Ansatz verhindert Tiefs und Peaks der LD-Plasmalevel nicht und kann damit zu einer suboptimalen LD-Wirkung oder zu Dyskinesien führen.
- Die wichtigsten Ziele einer CDS sind die Verstärkung der LD-Wirkung mit gleichzeitiger Verhinderung von Plasmalevel-Tiefs und -Peaks.
- Das Entstehen von Dyskinesien und MF ist mit der Krankheitsdauer und eventuell der totalen LD-Dosis assoziiert. Therapeutische Ansätze zur Limitierung der LD-Dosis sollten deshalb bevorzugt werden.

Vorteile von Opicapon (Ongentys®)

Prof. Joaquim Ferreira, Direktor des Labors für klinische Pharmakologie, Universität Lissabon (Portugal), informierte über Arzneimittel, mit denen die Wirkung von LD optimiert werden kann: Dopa-Decarboxylasehemmer (DDC-Hemmer: Carbidopa, Benserazid), Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer: Tolcapon, Entacapon, Opicapon) und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer: Selegilin, Rasagilin, Safinamid)⁸. Mit der Zugabe eines DDC- und eines COMT-Hemmers zu LD (duale Hemmung) kann eine Reduktion der Plasma-Variabilität um 30–50% erreicht werden⁹. Die duale Hemmung ermöglicht auch eine Senkung der LD-Dosis und damit des Risikos für MF.

In einer offenen Phase-II-Studie des Referenten (203-Trial) wurden 24 PD-Patient:innen, die täglich 500 mg LD und 125 mg Carbidopa (LD / CD) in fünf Gaben einnahmen, in zwei Gruppen eingeteilt: Die eine erhielt neu 400/100 mg LD / CD plus 50 mg/d Opicapon in fünf Gaben, die andere Gruppe 400/100 mg LD / CD plus 50 mg/d Opicapon in vier Gaben¹⁰. Bei der Einnahme in vier Gaben hoben sich die Plasmalevel-Tiefs, was die Dauer der OFF-Zeiten reduziert, es zeigten sich aber auch leicht erhöhte Plasmalevel-Spitzen. Bei der Einnahme in fünf Gaben waren die Plasmalevel-Tiefs ebenfalls erhöht, zusätzlich waren aber die Plasmalevel-Spitzen geringer als bei einer viermal täglichen Einnahme, was in Bezug auf das MF-Risiko ein Vorteil sein kann [BOX]. Im Vergleich zur Therapie ohne Opicapon sank bei Zugabe von Opicapon mit gleichzeitiger Reduktion um 100 mg/d LD / CD und viermal täglicher Einnahme der Fluktuationsindex des LD-Plasmaspiegels, und die Bioverfügbarkeit (*area under the curve*, AUC) von LD erhöhte sich um 27%. «Dies entspricht

[BOX] Effekte von Opicapon auf die Levodopa(LD)-Pharmakokinetik¹⁰

Die Bioverfügbarkeit von LD ist sowohl bei viermal als auch fünfmal täglicher Gabe und Zugabe von Opicapon erhöht (*area under the curve*, AUC). Der Fluktuationsindex (FI) sinkt in beiden Fällen, während die minimalen LD-Plasmalevel ($C_{min,min}$) ansteigen. Die Plasmaspitzen ($C_{max,max}$) erhöhen sich bei viermal täglicher Gabe von LD/CD minimal und bei fünfmal täglicher Gabe nicht.

500/125 LD / CD (verteilt auf 5 Einnahmen), ohne Ongentys®, verglichen mit ...	AUC _{total}	C _{min,min}	C _{max,max}	FI
400/100 LD / CD (verteilt auf 4 Einnahmen) + Ongentys® 1 ×/d	+27%* (p=0,0003)	2-fache Erhöhung* (p=0,0016)	+15% (p=0,3053)	-10% (p=0,1095)
400/100 LD / CD (verteilt auf 5 Einnahmen) + Ongentys® 1 ×/d	+29%* (p=0,0001)	2,5-fache Erhöhung* (p=0,0001)	Keine Erhöhung (p=0,9259)	-40%* (p=0,0001)

*Statistisch signifikant

genau dem, was wir als Kliniker wollen», erläuterte Prof. Ferreira.

Noch besser waren die klinischen Resultate bei der Zugabe von Opicapon mit Reduktion um 100 mg/d LD / CD und fünfmal täglicher Einnahme. Im Vergleich zur Therapie ohne Opicapon reduzierte sich der Fluktuationsindex des LD-Plasmaspiegels um 40% und die LD-Bioverfügbarkeit (AUC) wurde um 29% erhöht. «Pharmakokinetische und klinische Resultate weisen darauf hin, dass eine fünfmal tägliche Einnahme für die Patienten vorteilhaft ist», sagte der Referent.

Um diese Ergebnisse zu überprüfen, läuft momentan die prospektive, offene Phase-IV-Studie ADOPTION: Rund 100 PD-Patient:innen mit einer drei- bis viermal täglichen LD-Therapie und einer OFF-Zeit von 1–5 Stunden täglich erhalten zusätzlich 50 mg/d Opicapon oder zusätzlich 100 mg/d LD / DDC-Hemmer¹¹. ○

Bibliografie

¹ Hechtner MC, et al.: Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. *Park Rel Disord* 2014; 20: 969–974.

² Fahn S: A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 419–426.

³ Olanow CW, et al.: Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities. *Mov Disord* 2020; 35: 1731–1744.

⁴ Bial Market Landscape Opportunity & Attitudes and Perceptions Research – Wave 2; 2021.

⁵ Stocchi F: The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Exp Opin Pharmacother* 2006; 7: 1399–1407.

⁶ Cenci MA: Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: Findings, Debate, Therapeutic Implications. *Front Neurol* 2014; 5: 242.

⁷ Cilia R, et al.: The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014; 137: 2731–2742.

⁸ Kim HJ, et al.: Hallmarks of Treatment Aspects: Parkinson's Disease Throughout Centuries Including L-Dopa. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 295–343.

⁹ Tuite P, et al.: New treatment modalities in Parkinson's disease. In *Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease*, 2nd edition. Informa Healthcare, 2004.

¹⁰ Ferreira J, et al.: Study-Design to Assess the Effect of Opicapone on Levodopa PK at Different Levodopa-Optimized Treatment Regimens. 8th EAN-Congress, June 2022; EPO008.

¹¹ Ferreira J, et al.: Opicapone ADOPTION study in Parkinson's: design of a randomized prospective, open-label exploratory trial. *Eur J Neurol* 2021; 28(Suppl 1): 558–752.

Fachpersonen können bei unserem Unternehmen entsprechende Publikationen anfordern.

Fazit von Prof. Ferreira

- Pharmakokinetische und klinische Resultate des 203-Trials zeigen, dass die Gabe von Opicapon zur LD-Therapie bei PD-Patient:innen mit beginnenden End-of-dose-MF vorteilhaft ist.
- Obwohl die Patient:innen in dieser Studie 100 mg/d weniger LD erhielten, stieg dessen Bioverfügbarkeit bei weniger Schwankungen des Plasmaspiegels.
- Die Zugabe von 50 mg/d Opicapon zur LD-Behandlung könnte eine Strategie darstellen, MF möglichst frühzeitig zu behandeln.

Impressum

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von Bial S.A.

Berichterstattung und Redaktion:

Dr. med. Eva Ebnöther

Quelle: Satellitensymposium «Tailoring motor fluctuation treatment: beyond Levodopa dose adjustment», EAN-Kongress 2022, virtuell, 26. Juni 2021. Veranstalter: Bial-Portela & Ca, S.A.

Ongentys® Kurzfachinformation siehe Seite 19.

ON/JUL22/CH/101

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022

Hirnschlag und Krebs

Wie beeinflusst eine Krebskrankheit den Stroke-Outcome?

Akute ischämische Hirnschläge (AIS) und Tumorkrankheiten sind wichtige Ursachen für Behinderung und Tod. In einer Studie aus Lausanne wurde untersucht, wie häufig AIS-Patient:innen unter aktiven Krebserkrankungen (AC) leiden und wie ihr langfristiger Outcome ist im Vergleich zu AIS-Patient:innen ohne Krebs (NC).

Retrospektiv wurden die Daten von Patient:innen im ASTRAL-Register (*Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*) analysiert, die zwischen 2003 und 2021 einen Hirnschlag erlitten hatten. Eine aktive Krebserkrankung wurde wie folgt definiert:

- Krebs, der innerhalb der letzten sechs Monate diagnostiziert wurde;
- rezidivierender, regional fortgeschrittener oder metastasierter Krebs;
- Krebs, der innerhalb der letzten sechs Monate behandelt wurde;
- hämatologische Krebserkrankung, nicht in vollständiger Remission¹.

Auch Patient:innen mit einer neu diagnostizierten Krebserkrankung innerhalb von zwölf Monaten nach dem Index-Hirnschlag wurden in die AC-Gruppe eingeschlossen.

Von den knapp 6000 identifizierten AIS-Patient:innen (44,3% Frauen, Durchschnittsalter 73,8 Jahre) waren 396 (6,7%) AC-Patient:innen. Die Risikofaktoren für einen Hirnschlag (Rauchen, Hypertonie, Vorhofflimmern etc.) waren in den beiden Gruppen ähnlich verteilt. AC-Patient:innen waren aber häufiger männlich und hatten vor dem Hirnschlag eine geringere Alltagsfunktionalität (höhere Werte auf der *Modified Rankin Scale*) als NC-Patient:innen. Zudem wurden bei AC-Patient:innen häufiger multiple und seltene Ursachen für den Hirnschlag beobachtet. AC-Patient:innen waren innerhalb

von drei Monaten häufiger von Hirnschlag-Rezidiven betroffen, zudem war ihre Sterblichkeit nach dem Hirnschlag höher und die Langzeitbehinderung stärker als bei NC-Patient:innen. (ee)

Quelle | Costamagna G, et al.: Acute ischemic stroke in patients with active versus never cancer: characteristics, mechanisms, and stroke recurrence. EAN-Kongress 2022, OPR-014.

Bibliografie

¹Khorana AA, et al.: Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(9): 1891–1894.

Schulkinder mit Epilepsie

Wie ist die kognitive Leistung der Betroffenen?

Eine Epilepsie kann die kognitive Leistung beeinträchtigen. Doch gilt das auch für Kinder mit Epilepsie, die unter der Behandlung keine neurologischen Auffälligkeiten zeigen?

In Dänemark wurde eine landesweite Kohortenstudie zur Frage durchgeführt, ob Kinder mit Epilepsie in der Schule die gleichen Leistungen erbringen können wie Kinder ohne Einschränkung. An der Studie nahmen Kinder teil, die zwischen 1997 und 2009 in Dänemark geboren wurden und die zwischen 2010 und 2019 am *Danish National School Testprogramm* teilgenommen hatten. Bevölkerungs- und Gesundheitsregister wurden ver-

wendet, um Kinder mit Epilepsie (KME) und zufällig ausgewählte, geschlechts- und altersgleiche Kinder ohne Epilepsie (Kontrollen) auszuwählen (Verhältnis 1:10). Die kognitiven Leistungen in den Fächern Sprache (2., 4., 6., 8. Klasse) und Mathematik (3., 6. und 8. Klasse) wurden bewertet.

In die Studie wurden 4322 KME und 43220 Referenzkinder eingeschlossen. Das mediane Alter bei Beginn der Epilepsiesymptome betrug 6,9 (3,5–10,2) Jahre. Das Vorliegen einer Epilepsie war signifikant mit schlechteren sprachlichen Leistungen verbunden (mittlerer Score KME: 48,8; Referenz: 56,4), und in Mathematik schnitten die KME ebenfalls schlechter ab (KME: 47,7; Referenz: 57,3). Die schlechteren kognitiven Leistungen wurden in allen Epilepsie-Untergruppen festgestellt. Das galt auch für die 3015 KME, die als neurotypisch eingestuft wurden, also keine vorbestehende neurologische oder geistige Beeinträchtigung hatten oder eine identifizierte Ursache für die Epilepsie aufwiesen.

Das Fazit: Kinder mit Epilepsie haben ein erhöhtes Risiko für unterdurchschnittliche schulische Leistungen, mit Leistungsunterschieden von –10,6% in Sprache und –13,4% in Mathematik. Die Autor:innen der Studie halten es für notwendig, dass Kinder mit Epilepsie pädagogische Unterstützung in der Schule erhalten, selbst wenn sie neurologisch unauffällig sind. (ee)

Quelle | Dreier J, et al.: Epilepsy in School-aged Children and academic performance in standardized tests: A Danish nation-wide cohort study. EAN-Kongress 2022, OPR-079.



ADD ON TO LIFE

Symposium

„Therapie von L-Dopa
Wirkungs-Fluktuationen
bei der Parkinson-Krankheit –
Rolle von COMT-Hemmern“

06. – 07.05.2022, Zürich

Referent:

em. o.Univ. **Prof. Dr. Werner Poewe**,
Medizinische Universität
Innsbruck – Department
Neurologie und Neurochirurgie



Über diesen Link können Sie das
Symposium bis zum 31.10.2022
on demand abrufen:
[https://folm.org/
neurozuerich07052022-bial](https://folm.org/neurozuerich07052022-bial)

ON/APR22/CH/101

Ongentys®, COMT-Hemmer der 3. Generation, mit bewiesener klinischer Relevanz in der **Reduktion der OFF-Zeit!**

Bial
parkinson's

1. 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):154-165.

Ongentys® (Opicapone) 50 mg Hartkapseln. Opicapone ist ein peripherer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Indikationen: Ongentys wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End of dose“ Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann. Dosierung/Anwendung: Die empfohlene Dosis von Opicapone beträgt 50 mg einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach Levodopa-Kombinationspräparaten einzunehmen. Opicapone verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapone häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Opicapone nicht über die Niere ausgeschieden wird. Die Einnahme von Ongentys wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child Pugh-Klasse A, B, C) oder bei vorliegender Leberzirrhose nicht empfohlen. Kontraindikationen: Phäochromozytom, Paragangliom oder andere Katecholamin-sezierende Neubildungen. Anamnese bei malignem neuroleptischem Syndrom und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse. Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-A- und MAO-B-Hemmer) mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie. Ongentys ist zusätzlich zur Behandlung mit Levodopa anzuwenden. Daher sind die für die Behandlung mit Levodopa geltenden Vorsichtsmassnahmen auch für Ongentys zu berücksichtigen. Opicapone verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Zur Verminderung Levodopa-bedingter dopaminergischer Nebenwirkungen ist es in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys je nach dem klinischen Zustand des Patienten häufig notwendig, die Levodopa-Dosis durch Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduktion der pro Dosis eingenommenen Menge an Levodopa anzupassen. Psychiatrische Erkrankungen: Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden. Sonstiges: In Studien mit Nitrocatechol-Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde über Anstiege der Leberenzyme berichtet. Bei Patienten mit fortschreitender Anorexie, Asthenie und Gewichtsabnahme innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums sollte eine umfassende ärztliche Untersuchung einschliesslich Kontrolle der Leberfunktion erfolgen. Eine Hartkapsel Ongentys enthält 148 mg Laktose und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium. Interaktionen: Einfluss von Ongentys auf andere Arzneimittel: Durch COMT metabolisierte Arzneimittel. Opicapone kann die Metabolisierung von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten und durch COMT metabolisiert werden, wie z. B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dapexamin oder Dobutamin, stören und so zu einer Verstärkung der Wirkungen dieser Arzneimittel führen. Bei Anwendung von Opicapone wird eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, empfohlen. Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Die Kombination von Opicapone mit MAO-Hemmern könnte zur Hemmung der meisten der für die Metabolisierung der Katecholamine zuständigen Stoffwechselwege führen. Die gleichzeitige Anwendung von Opicapone und MAO-Hemmern zur Behandlung des Morbus Parkinson, wie z. B. Ropinirol (bis zu 1 mg/Tag) und Saegelin (bis zu 10 mg/Tag in einer Darreichungsform zum Einnehmen bzw. 125 mg/Tag in einer Darreichungsform zur buccalen Resorption), ist zulässig. Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapone mit dem MAO-B-Hemmer Safinamid liegen keine Erfahrungen vor. Trizyklische Antidepressiva und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer: Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapone und trizyklischen Antidepressiva bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In-vitro Daten: In in-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wurde eine geringfügige Hemmung von CYP1A2 und CYP2B6 beobachtet. Opicapone hemmte die CYP2C9-Aktivität. Keine Wechselwirkung mit den Transportern OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 und MATE2-K ist zu erwarten. Opicapone ist in vitro ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 und OATP1B1. In-vivo Daten: Repaglinid: ein sensitives CYP2C8- und OATP1B1-Substrat ist. Eine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass 50 mg Opicapone im Steady State keinen Einfluss auf die systemische Exposition von Repaglinid hatten. Warfarin: Nach gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Dosen von 50 mg Opicapone täglich und einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin blieb die C_{max} von Warfarin S und R (Substrate von CYP2C9, 3A4 und 1A2) unverändert. Einfluss anderer Substanzen auf Opicapone: Chinidin: In einer Studie an gesunden Probanden zeigte sich eine Abnahme der systemischen Opicapone-Exposition um 37 % (AUC_{0-12h}), wenn eine Einzeldosis 50 mg Opicapone zusammen (innerhalb 1 Stunde) mit einer Einzeldosis Chinidin (600 mg) gegeben wurde. Daher ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Notwendigkeit besteht, Inhibitoren von P-gp zusammen mit Opicapone anzuwenden, da deren gleichzeitige Gabe vermieden werden sollte. Abgabekategorie: [B]. Zulassungsinhaber: Bial SA, Nyon. Stand der Information: Juli 2020. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch

Bial SA, Rue de la Gare 28, 1260 Nyon

Spätes Ansprechen ist üblich

Als Oral Presentation wurden am EAN-Kongress unter anderem Resultate von zwei Forschungsarbeiten zu den spezifisch zur Migräneprophylaxe entwickelten Anti-CGRP(*calcitonin gene-related peptide*)-Antikörpern vorgestellt.

Kongressbericht | Dr. Therese Schwender

● Die meisten der spezifisch zur Migräneprophylaxe entwickelten Anti-CGRP-Antikörper binden CGRP, ohne den Rezeptor zu blockieren. Lediglich Erenumab ist gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet. «Ich habe mich gefragt, ob es durch die Blockade des Rezeptors im Lauf der Therapie zu einer vermehrten Freisetzung von CGRP und dadurch zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels kommt», erklärte Dr. med. Nina Vashchenko, Sechenov Universität, Moskau (Russland).

CGRP-Spiegel steigt unter Therapie

Im Rahmen einer Studie hat Dr. Vashchenko daher mittels ELISA den CGRP-Spiegel in Plasmaproben von Migränepatient:innen vor einer Therapie mit Erenumab (70 mg/ml) sowie nach sechs Monaten bestimmt¹. Bisher konnte sie 50 Frauen und acht Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren in die Studie einschliessen. Davon litten neun unter episodischer und 49 unter chronischer Migräne, 28 wiesen einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz auf. Zu den bisher vorliegenden Resultaten sagte sie: «Die Wirksamkeit der Prophylaxe erwies sich als sehr gut, obwohl wir in unserem Kollektiv einige Personen haben, bei denen bereits mehrere Prophylaktika versagt hatten. Bei vier Patientinnen kam es sogar zu einem Wechsel von chronischer Migräne zu null Kopfschmerztagen.» Bei 31 Patient:innen (73,8%) habe die Prophylaxe auch zu einer verbesserten Wirkung der Akutmedikation geführt.

Der CGRP-Plasmaspiegel konnte bisher in Proben von 30 Studienteilnehmenden ausgewertet werden. Vor Beginn der Prophylaxe lag der mittlere Spiegel bei 21,3 pg/ml und nach sechs Monaten Behandlung mit Erenumab bei 51,9 pg/ml. «Die Frage ist nun, ob sich der CGRP-Plasmaspiegel auch bei einer Prophylaxe mit einem der anderen Antikörper verändert, die ja an den Liganden und nicht an den Rezeptor binden, und welche Bedeutung unsere Beobachtung hat», so Dr. Vashchenko. Es brauche daher sicher

noch weitere Untersuchungen. Sie hofft, in ihre Studie mindestens 100 Personen einschliessen zu können.

In der anschliessenden Diskussion kam aus dem Publikum der Hinweis, dass CGRP-Spiegel im Plasma nicht sehr zuverlässig sind und dass diese, je nach verwendetem ELISA, sehr unterschiedlich ausfallen können. Dr. Vashchenko erklärte daraufhin, dass sie versucht hätten, dem Rechnung zu tragen, indem sie stets das gleiche ELISA-Fabrikat verwendet und die Proben möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt innerhalb des Tages entnommen hätten. Ein Zuhörer warf zudem ein, dass er bei eigenen Untersuchungen bei gesunden Kontrollen und Migränepatient:innen deutlich höhere CGRP-Spiegel (30–40 pg/ml bzw. 80–90 pg/ml) festgestellt habe und dass die Spiegel nach Start einer Prophylaxe bereits innerhalb von 15 Tagen deutlich abnahmen. Dabei habe es keinen Unterschied gemacht, ob zur Prophylaxe Erenumab oder Galcanezumab eingesetzt wurde. Dieser interessante Einwand konnte aus Zeitgründen nicht mehr im Plenum kommentiert werden.

Mehr als ein Drittel spricht spät an

Dr. med. Cinzia Aurilia, IRCCS San Raffaele, Rom (Italien), präsentierte die Resultate einer multizentrischen (n=16), unter Praxisbedingungen durchgeführten Kohortenstudie [BOX]². «Anti-CGRP-Antikörper sind grundsätzlich durch einen frühen Wirkeintritt charakterisiert, allerdings kann sich die Wirkung bei einige Patientinnen und Patienten trotzdem erst spät zeigen.» In ihrer Studie hat sie daher bei Personen mit hochfrequenter episodischer (8–14 Tage/pro Monat) und chronischer Migräne die Häufigkeit eines späten Ansprechens untersucht; das späte Ansprechen war definiert als >50% Ansprechen nach >12 Wochen. Die Studienteilnehmenden (n=912) wurden für mindestens zwölf Monate mit Erenumab, Galcanezumab oder Fremanezumab behandelt.

Insgesamt erwiesen sich 352 Teilnehmende (38,6%) in Woche 12 als Non-Responder. Bei 128 Teilnehmenden (36,4%) handelte es sich tatsächlich um *Late-Responder* (Erenumab: 33,1%; Fremanezumab: 35,7%; Galcanezumab: 64,2%) mit einem Ansprechen >50% nach im Median 20 Behandlungswochen (Erenumab und Galcanezumab: Median 20 Wochen, Fremanezumab: 16 Wochen). «Da es bei mehr als einem Drittel der Migränepatient:innen zu einem späten Ansprechen kommen kann, sollte die Zeitdauer, in der die Wirksamkeit eines Anti-CGRP-Antikörpers getestet wird, auf sechs Monate ausgedehnt werden», meinte Dr. Aurilia zum Schluss und forderte, dass dies auch in Bezug auf eine Kostenübernahme berücksichtigt werden sollte. ○

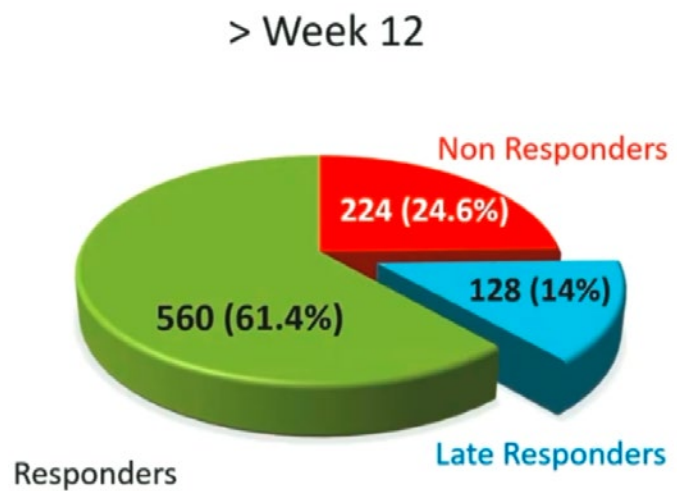
Quelle | Oral Presentation «Headache», EAN-Kongress 2022, virtuell, 25. Juni 2022.

Bibliografie

¹ Vashchenko N, et al.: CGRP plasma levels in migraine patients before and after CGRP monoclonal antibodies therapy. EAN Abstract OPR-049.

² Aurilia C, et al.: Late response to anti-CGRP (calcitonin gene-related peptide) monoclonal antibodies: implication for clinical practice. EAN Abstract OPR-050.

[BOX] Nach Woche 12 zeigten insgesamt 352 der 912 Studienteilnehmenden kein Ansprechen auf eine Migräneprophylaxe (Non-Responder); bei 128 davon handelte es sich um Late-Responder²



Gekürzte Fachinformation Vumerity™

▼ Dieses Medikament unterliegt einer zusätzlichen Beobachtung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Vumerity™ auf www.swissmedicinfo.ch. **Z:** Kapseln mit magensaftresistenten Mikrotabletten zu 231 mg Diroximelfumarat. **I:** Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit. **D:** Anfangsdosis 231 mg zweimal täglich, danach Steigerung auf 462 mg (verabreicht als zwei Kapseln zu 231 mg) zweimal täglich. Orale Anwendung. Kann mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln nicht zerkleinern, zerteilen, lutschen oder zerkauen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Diroximelfumarat, Dimethylfumarat oder Hilfsstoffen. Eingeschränkte Leberfunktion sowie mässig oder schwer eingeschränkte Nierenfunktion. Infektion mit dem HI-Virus (HIV). Schwere aktive, sowie aktive chronische Infektionen. Schwere gastrointestinale (GI) Erkrankungen. Leukopenie <3.0 × 10⁹/l, Lymphopenie <0.5 × 10⁹/l. Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML) oder Verdacht auf PML. Alter < 18 Jahre. Behandlungsbeginn während einer Schwangerschaft (S). **VM:** Keine gleichzeitige Behandlung mit anderen Fumarsäurederivaten. Es wurden Fälle von Anaphylaxie unter der Behandlung mit Dimethylfumarat berichtet. Labor: Grosses Blutbild (BB) mit Diff-BB: Obligat. vor Beginn der Behandlung, empfohlen in den ersten 1.5 Jahren, mind. alle 3 Monate und danach mindestens alle 6–12 Monate sowie bei entsprechender klinischer Indikation. Bei

Patienten mit Leukopenie <3.0 × 10⁹/l oder Lymphopenie <0.5 × 10⁹/l Therapiepause. Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von ≥ 0.5 × 10⁹/l und < 0.8 × 10⁹/l während > 6 Monaten. Die mittlere Dauer bis zur Normalisierung der Lymphozytenzahl nach Absetzen der Dimethylfumarat-Behandlung bei Patienten ohne länger anhaltende, schwere Lymphopenie wird auf 4.7 Wochen geschätzt. Unter Dimethylfumarat und anderen Fumarat-haltigen Arzneimitteln sind vorwiegend bei Patienten mit Lymphopenie (< 0.91 × 10⁹/l) Fälle von PML aufgetreten. Bei den ersten PML Anzeichen/Symptomen ist Vumerity abzusetzen und sind diagnostische Untersuchungen durchzuführen. Patienten sollten ihre Vertrauens- oder Betreuungspersonen über die Behandlung mit Vumerity informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom/von der Patienten/in nicht bemerkt werden. Unter Vumerity kann es jederzeit zu schwerwiegenden Herpes-Zoster-Infektionen (HZI) kommen. Bei bestätigter HZI sind angemessene Massnahmen zu ergreifen. Nieren-/ Leberfunktion: Empfohlen vor sowie 6 Monate nach Therapiebeginn, dann alle 6–12 Monate, sowie bei entsprechender Klinik. Vumerity kann zu einer arzneimittelbedingten Leberschädigung, einschliesslich eines Leberenzymanstiegs (≥ 3 × ULN) und eines Anstiegs des Gesamtbilirubinspiegels (≥ 2 × ULN) führen. Anwendung nur mit Vorsicht bei milder Nierenfunktionsstörung sowie nephrotoxischer Komedikation. Bei schweren Infektionen Therapieunterbrechung erwägen. Bei einem Wechsel von krankheitsmodifizierenden

Therapie und/oder Immunsuppressiva (IS) auf Vumerity in den ersten Behandlungsmonaten engmaschige klinische Verlaufsuntersuchungen bezüglich opportunistischer Infektionen durchführen. **S:** Empfängnisverhütung im gebärfähigen Alter obligat. Während S nicht empfohlen; falls doch, nur, wenn klinischer Befund dies zwingend erfordert und der Nutzen für Patientin das Risiko für Fötus überwiegt. Individuelle Entscheidung, ob das Stillen oder die Behandlung mit Vumerity unterbrochen werden soll. Der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter muss dabei berücksichtigt werden. **UW:** Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Gefühl des Brennens, Flushing, Hitzevallungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Diarrhoe, Übelkeit, Ober-/Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, GI Störung), Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Hitzegefühl, Ketonurie, Erhöhung AST und ALT. **IA:** Erhöhtes Infektionsrisiko bei begleitender Behandlung mit IS. Bei Vorbehandlung mit IS muss Immunkompetenz vor Therapiebeginn wieder hergestellt sein. Kein Einfluss von 325 mg ASS auf PK Profil. Liste B. Die vollständige Fachinformation ist unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Biogen Switzerland AG, Neuhofstrasse 30, CH-6340 Baar. Stand der Information: August 2021. Biogen-129742_09.2021

Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe

Im direkten Vergleich den oralen Standardprophylaktika mehrfach überlegen

● Wichtiger Bestandteil des Migränemanagements ist, sofern indiziert, eine prophylaktische Behandlung. Erenumab hat in einem randomisierten Kopf-an-Kopf-Vergleich erneut die Überlegenheit zu herkömmlichen oralen Standardtherapien gezeigt^{1,2}.

Als erster zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen zugelassener monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper verfügt Erenumab (Aimovig®) über 5-Jahres-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten^{3,4}. Laufend kommen weitere Daten dazu, auch aus der Schweiz (SQUARE-Studie)⁵. Die Auswertung von über 70000 US-Patient:innen* ergab, dass das Risiko für eine Verstopfung, festgestellt während eines notfallmässigen oder stationären Spitalaufenthalts, innerhalb von 90 Tagen nach Therapiestart mit Erenumab ähnlich war wie bei anderen CGRP-Antikörpern (OR 1,06; 95%-KI: 0,72–1,55) und niedriger als unter Antiepileptika (OR 0,69; 95%-KI: 0,51–0,94)⁶.

Anhaltender, langfristiger Nutzen

APPRaise, die erste globale, pragmatische, randomisierte, offene Phase-IV-Studie, verglich den langfristigen Nutzen von Erenumab (n=413) mit oralen Standardprophylaktika (SOC) (n=208) bei episodischer Migräne (EM**) nach Versagen von ein oder zwei Prophylaktika¹. Unabhängig von der Vortherapie erzielten signifikant mehr Patient:innen mit Erenumab (56,2% vs. 16,8% für SOC) einen anhaltenden Nutzen (Verbleib bei der zugewiesenen Behandlung für 1 Jahr und Verringerung der monatlichen Migränetage [MMD] um $\geq 50\%$ im Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert) [BOX].

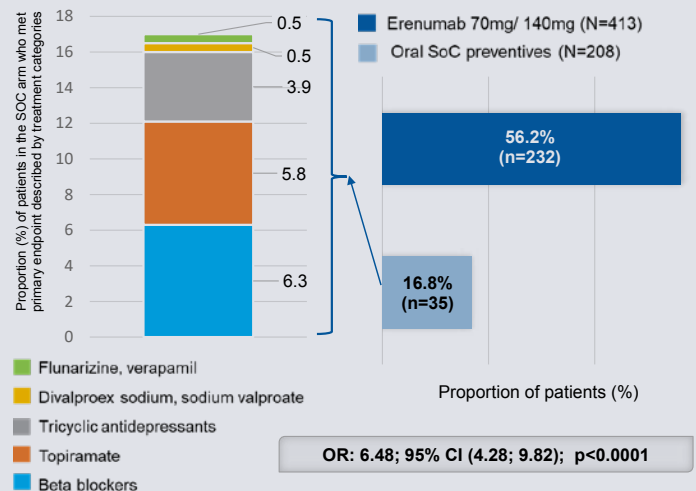
Auswirkungen einer Therapiepause

In APOLLON, einer 128-wöchigen, offenen Studie zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit, konnten die Patient:innen die Therapie mit Erenumab einmal für maximal 24 Wochen unterbrechen, wenn sie zuvor mindestens 12 Wochen behandelt worden waren⁷. Eine Analyse von 107 der 701 Teilnehmenden zeigte bei 72,1% eine signifikante Zunahme der MMD während der Pause (mindestens 30% Zunahme im Vergleich zu 4 Wochen vor der Pause). Nach Wiederaufnahme der Therapie kam es bei 80% zu einer signifikanten Verbesserung (mindestens 30% Abnahme der MMD innerhalb von 12 Wochen nach der Pause).

Hohe Patientenzufriedenheit

Unter Praxisbedingungen reduzierte Erenumab bei 572 Betroffenen an 139 deutschen Zentren innerhalb eines Behandlungszeitraums von zwei Jahren die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage gegenüber dem Ausgangswert um 8,6 Tage und die Zahl der MMD um 6,1 Tage⁸. Die Kopfschmerzen beeinflussten das

[BOX] Ein signifikant höherer Anteil der Patient:innen unter Erenumab (im Vergleich zu SOC) hatte einen anhaltenden Nutzen¹.



tägliche Leben signifikant weniger: Der HIT-6™-Score sank von 64,5 auf 57,0 im ersten Behandlungsjahr***. Die Patientenzufriedenheit, erhoben mit TSQM****, war hoch. ○

* Optum's Electronic Health Record Research Database (2019: n=32 Mio.).

Erenumab n=15983, andere CGRP-Antikörper n=11345, Antiepileptika n=43810. Therapiebeginn: 17. Mai 2018 bis 31. Dezember 2019

** ≥ 4 und < 15 Tage / Monat mit Migränesymptomen

*** Der HIT-6-Score (Headache Impact Test) verringerte sich nach 3 Monaten

Erenumab-Therapie durchschnittlich um ≥ 7 Punkte.

**** Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Bibliografie

- Gil-Gouveia R, et al.: Sustained benefit of monthly erenumab versus daily oral preventives in episodic migraine patients from the APPRAISE study. Eur J Neurology 2022; 29(Suppl 1): 272, EPR-147.
- Reuter U, et al.: Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia 2022; 42: 108–118.
- Fachinformation Aimovig® (Erenumab), www.swissmedinfo.ch, Stand März 2022.
- Ashina M, et al.: Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. Eur J Neurol 2021; 28: 1716–1725.
- Schäfer E, et al.: Wirkung von Erenumab auf die Lebensqualität einer Schweizer Migränepopulation im klinischen Alltag: Interimsresultate der SQUARE-Studie. Nervenheilkunde 2022; 41: 352–353.
- Chomistek AK, et al.: Inpatient Constipation in Migraine Patients Prescribed Preventive Medications in a U.S. Electronic Health Record Database. Eur J Neurology 2022; 29(Suppl 1): 892, EPV-496.
- Ortler S, et al.: Erenumab discontinuation in migraine patients: interim analysis of the APOLLON study population. Eur J Neurol 2022; 29(Suppl 1): 893, EPV-498.
- Gaul C, et al.: Final results from a real-world evidence study on the treatment of migraine patients with erenumab in Germany (SPECTRE). Eur J Neurology 2022; 29(Suppl 1): 193, EPR-036.

Impressum

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz.

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Dr. med. Eva Ebnöther

Quelle: EAN-Kongress 2022, Wien, 25.–28. Juni 2022.

Aimovig® Kurzfachinformation siehe Seite 23. | NO57945 07/2022

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022



**WEIL JEDER TAG ZÄHLT.
JAHR FÜR JAHR.**

AIMOVIG®. DAS IST MIGRÄNEPROPHYLAXE.¹

aimovig™
erenumab

1. Aimovig® Fachinformation, Stand März 2022. www.swissmedicinfo.ch.

Aimovig® Z: Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (Fertigen). 1 Fertigen zu 1 mL enthält 70 mg oder 140 mg Erenumab. **I:** Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist. **D:** Empfohlen wird eine Aimovig-Dosis von 70 mg als subkutane Injektion einmal monatlich. Bei Patienten, die auf diese Dosierung eine ungenügende Wirkung zeigen, kann die Dosierung auf 140 mg einmal monatlich gesteigert werden, solange dadurch eine bessere Wirkung nachweisbar ist. Detaillierte Anweisung und spezielle Patientengruppen s. www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Erenumab oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **VM:** Die abnehmbare Kappe enthält trockenen Naturkautschuklatex, der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich Ausschlag, Angioödem und anaphylaktoider Reaktionen, wurden mit Aimovig seit der Markteinführung berichtet. Unter Aimovig kann es zu Obstipationen mit schweren Komplikationen kommen. Patienten, die Aimovig einnehmen, sollten daher auf Anzeichen schwerer Obstipation überwacht und klinisch angemessen behandelt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität assoziiert sind, kann das Risiko für schwere Obstipation und potentielle Komplikationen erhöhen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden. Für Patienten mit bestimmten schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt es keine Sicherheitsdaten. Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte Aimovig nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Aimovig zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan, sowie eines oralen Kombinationspräparats zur Empfängnisverhütung, das Ethinylestradiol und Norgestimat enthält. Erenumab wird nicht von Cytochrom P450 Enzymen metabolisiert, daher sind Interaktionen mit Substraten, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450-Enzymen unwahrscheinlich. Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch. **UW:** Häufig: Obstipation, Juckreiz, Muskelkrämpfe, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Erythem oder Juckreiz). Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch. **P:** Injektionslösung im Fertigen: 1 Fertigen zu 70 mg oder 140 mg; Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.



+++ MAVENCLAD® – Schützende Antikörperantwort auf COVID-19-Impfung während der Therapie¹+++

Orale Immunrekonstitutionstherapie mit MAVENCLAD®

- **Nachhaltige Wirksamkeit**, die über den Einnahmezeitraum hinaus anhält²
- **Etabliertes Sicherheitsprofil** mit 13 Jahren klinischer Erfahrung und über 35'000 Patienten³
- **Therapiefreiheit und Flexibilität:**²
 - 20 Behandlungstage* – 4 Jahre Wirksamkeit
 - Schwangerschaftsplanung ab 6 Monate nach letzter Einnahme in Jahr 2 möglich
 - Kurze*, orale Einnahme und geringer# Überwachungsaufwand

 **MAVENCLAD®**
cladribin tabletten

* 16–20 Tage, abhängig vom Körpergewicht, max. 20 Tabletten. * 3 Blutuntersuchungen in Jahr 1, 2 Blutuntersuchungen in Jahr 2.

Referenzen: **1** Achiron, A. et al (2021). Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. January 2021. **2** Fachinformation MAVENCLAD®, www.swissmedicinfo.ch, Stand Juni 2021. **3** Giovannoni G et al. Post-Approval Safety of Cladribine Tablets With Particular Reference to COVID-19 Outcomes: An Update. Poster P766. ECTRIMS 2021; 13–15 October 2021 [Accessed 15.10.21].

Mavenclad® (10 mg Cladribin).

I: Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) definiert durch klinische oder bildgebende Befunde. **D:** Dosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, angewendet als 1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cladribin oder einen der Hilfsstoffe. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektion (z.B. Tuberkulose oder Hepatitis). Beginn einer Behandlung bei immungeschwächten Patienten. Bestehende aktive maligne Erkrankungen. Progressive multifokale Leukenzephalopathie in der Vorgeschichte. Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre. Schwangerschaft und Stillzeit. **V:** *Allgemein:* Nicht empfohlen bei Patienten mit inaktiver Erkrankung oder bei stabilem Verlauf unter etablierter Therapie. Nicht mehr als 2 jährliche Behandlungsphasen während 4 Jahren. *Hämatologische Überwachung:* Die Lymphozytenzahl muss vor Behandlungsbeginn mit Mavenclad in Jahr 1 und Jahr 2 sowie 2 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. *Infektionen:* Cladribin kann die körpereigene Immunabwehr schwächen und möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen. Patienten mit Lymphozytenzahlen unter 500 Zellen/mm³ sind hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster, aktiv zu überwachen. *Maligne Erkrankungen:* Cladribin interferiert mit der DNA-Synthese und wirkt immunsuppressiv. *Leberfunktion:* klinische Anzeichen einer möglichen Leberfunktionsstörung sind weitgehend zu untersuchen und die Behandlung mit Mavenclad gegebenenfalls zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei abnormalen Labortests ist eine intensive klinische und laborchemische Überwachung nötig. *Verhütung:* Während der Behandlung mit Cladribin und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis müssen zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden. *Bluttransfusionen:* Bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen, wird empfohlen, vor der Transfusion die zellulären Blutbestandteile zu bestrahlen. *Umstellung auf Cladribin sowie von Cladribin auf andere Arzneimittel:* Vor Beginn der Behandlung mit Mavenclad sollte der Wirkmechanismus und die Wirkdauer des anderen Arzneimittels berücksichtigt werden. *Nierenerkrankungen:* Mavenclad darf bei mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht angewendet werden. *Lebererkrankungen:* Mavenclad ist bei mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen. *Fructose-Intoleranz:* Patienten mit Fructose-Intoleranz sollen Mavenclad nicht einnehmen. **IA:** Mavenclad enthält Hydroxypropylbetadex, das möglicherweise mit anderen Arzneimitteln eine Komplexbildung eingehen und daher zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel führen kann. *Hämatotoxische oder Immunsuppressive Arzneimittel (Methotrexat, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Azathioprin, Kortikosteroide).* Bei Kortikosteroidtherapie ist auf hepatische Nebenwirkungen zu achten. *Andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel. Hämatotoxische Arzneimittel (Carbamazepin). Lebendimpfstoffe und abgeschwächte Lebendimpfstoffe. Starke Inhibitoren von ENT1-, CNT3- und BCRP-Transportern (wie Dilazep, Nifedipin, Nimodipin, Cilostazol, Sulindac, Reserpin). Starke Induktoren von BCRP- und P-gp-Transportern (z.B. Kortikosteroide und Rifampicin, Johanniskraut). Häufigste UAW: Lymphopenie, oraler Herpes, dermatomaler Herpes Zoster, Verminderung der Neutrophilenzahl, Ausschlag, Alopezie. **P:** Mavenclad 10 mg; 1, 4 oder 6 Tabletten. [A] Für detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. AUG21*

Merck (Schweiz) AG, Chamerstrasse 174, 6300 Zug