

neuen Schubs nach zwei Jahren um 68 % und der Reduktion einer anhaltenden Behinderungsprogression um 54 % sind die Ergebnisse etwa doppelt so gut wie unter der Therapie mit Interferon beta.

Wichtig ist eine genaue Patientenselektion entsprechend den Zulassungskriterien, um diese Ergebnisse auch in der Praxis zu realisieren. Natalizumab ist in Europa zugelassen in Monotherapie bei Patienten mit schnell voranschreitender, schwerer schubförmiger MS oder bei Patienten mit neuen Schüben, also hoher Krankheitsaktivität, unter einer Therapie mit Interferon beta. Bis vor wenigen Jahren war bei solchen Patienten nur die Therapie mit einem Zytostatikum möglich, die jedoch nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden konnte und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren in der Zulassungsstudie mit Natalizumab Kopfschmerzen (38 %), Ermüdung (27 %), Harnwegsentzündungen (20 %) und Arthralgien (19 %) sowie Infusionsreaktionen (24 %). Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nur bei 4 % der Patienten beobachtet. Neue Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) wurden nicht beobachtet.

#### Schubrate auch in der Praxis „erfreulich gering“

Natalizumab wird derzeit in mehreren Studien im Rahmen von Pharmakovigilanz-Untersuchungen in der Praxis beobachtet. Bisher ist jedoch die Schubrate auch in der Routineversorgung „erfreulich gering“, so Gold. Genaue Zahlen lassen sich derzeit noch nicht nennen, da bisher mehr Interferon-resis-

tente MS-Kranke auf Natalizumab umgestellt wurden, im Vergleich zu „echten“ Neueinstellungen.

Am Universitätsklinikum Bochum existiert ein unabhängiges Referenzlabor, in dem Blutproben auf Natalizumab-Antikörper untersucht werden. Eine erste Auswertung von rund 800 Patienten zeigt eine Antikörperbildung bei rund 5 bis 6 % der Behandelten. Persistierende Antikörper wurden nur in etwa 4 % der Fälle beobachtet.

#### Quelle

Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, Sven Möllers, Beverungen. Pressekonferenz „Schübe vermeiden, bei Schüben handeln – Frühe und effektive Therapie der multiplen Sklerose mit Tysabri®“, München, 3. Juni 2008, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

## Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen

### Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol vergleichbar mit Clopidogrel

Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall ist bei Patienten, die nach kurz zurückliegendem ischämischen Schlaganfall entweder Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe erhielten, vergleichbar. Die Ergebnisse der PROFESS-Studie wurden bei der XVII. European Stroke Conference in Nizza vom 13. bis 16. Mai 2008 vorgestellt.

In der PROFESS-Studie (Studienakronyme siehe **Kasten**) (695 Zentren in 35 Ländern) wurden 20 332 Patienten mit kurz zurückliegendem Schlaganfall im Median 15 Tage nach Ereignis auf eine Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (2-mal täglich 25 mg + 200 mg; Aggrenox®) oder Clopidogrel (1-mal täglich 75 mg; Plavix®, Iscover®) randomisiert. Nach Bekanntwerden der Ergebnisse der MATCH-Studie, in der kein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis für die zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) zu Clopidogrel in der Prävention weiterer ischämischer Ereignisse bei Hochrisikopatienten gezeigt werden konnte, wurde die Behandlung

im zweiten Studienarm acht Monate nach Studienbeginn auf eine Monotherapie mit Clopidogrel umgestellt. Unabhängig davon erfolgte außerdem eine Randomisierung auf Telmisartan (80 mg; Micardis®, Kinzalmono®) versus Plazebo (2 x 2-faktorielles Studiendesign). *Primärer Endpunkt* war die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Schlaganfalls, *sekundärer Endpunkt* eine Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulär bedingtem Tod.

#### Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus Clopidogrel

Die Ergebnisse für den Vergleich Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol versus

Clopidogrel sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die Studie war auf 1 715 primäre Endpunktereignisse ausgerichtet. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 2,4 Jahren wurden bei Studienende 1 814 Schlaganfälle, 375 Myokardinfarkte und 1 495 Todesfälle festgestellt. Der primäre Endpunkt trat über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 2,4 Jahren bei 9,0 % der Patienten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol gegenüber 8,8 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten, ein (Hazard-Ratio [HR] 1,1, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,92–1,11).

Dabei traten unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol zwar geringfügig seltener ischämische Schlaganfälle (7,7 %

#### Studienakronyme

PROFESS: Prevention regimen for effectively avoiding second strokes  
MATCH: Management of atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent TIA or ischemic stroke  
ESPRIT: European/Australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial

vs. 7,9%), jedoch signifikant öfter intrazerebrale Blutungen auf (0,8% vs. 0,4%).

Auch für den sekundären Endpunkt und diverse tertiäre Endpunkte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Einzige Ausnahme war der tertiäre Endpunkt neu diagnostizierte oder verschlechterte Herzinsuffizienz, der signifikant seltener unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (1,4% vs. 1,8%;  $p=0,022$ ) auftrat, wobei die Studie jedoch nicht für diesen Endpunkt angelegt war.

Es fand sich keine signifikante Interaktion mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Komedikationen, ethnischer Zugehörigkeit oder TOAST-Klassifikation (Internationaler Standard für die Einteilung eines ischämischen Hirninfarkts nach zugrunde liegender Ätiologie).

Zusammenfassend war das Risiko für einen erneuten Schlaganfall sowie den kombinierten vaskulären Endpunkt in beiden Gruppen nahezu identisch. Das Risiko für schwere Blutungen sowie intrazerebrale Blutungen war jedoch in der Acetylsalicylsäure-Dipyridamol-Gruppe signifikant erhöht.

Dies ist bis auf die Ergebnisse der ESPRIT-Studie konsistent mit früheren Sekundärprophylaxe-Studien, in denen die duale Thrombozytenfunktionshemmung immer mit einem leicht erhöhten Blutungsrisiko einherging. Die Abbruchrate wegen Kopfschmerzen unter Dipyridamol konnte gegenüber früheren Studien deutlich reduziert werden. Diese Studie zeigt somit eindrücklich, dass auf indirekte Vergleiche aus früheren Studien gegen Acetylsalicylsäure (z. B. CAPRIE-Studie [Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events] und ESPS 2 [European stroke prevention study]) kein Verlass ist, sondern nur ein direkter Vergleich valide Ergebnisse liefern kann.

### Telmisartan versus Plazebo

Für den Vergleich Telmisartan versus Plazebo wurde wiederum die Zeit bis zum ersten Schlaganfall als primärer Endpunkt gewählt. Sekundär-

Tab. 1. Ergebnisse der PROfESS-Studie

	Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (n = 10 181)	Clopidogrel (n = 10 151)	Hazard-Ratio, (95%-KI)
Primärer Endpunkt [%]*	9,0	8,8	1,1 (0,92–1,11)
Sekundärer Endpunkt [%]#	13,1	13,1	0,99 (0,92–1,07)
Neu auftretende/Verschlechterung einer Herzinsuffizienz†	1,4	1,8	0,78 (0,62–0,96)
Ischämischer Schlaganfall [%]	7,7	7,9	
Zerebrale Blutungen [%]	0,8	0,4	
Vorzeitige Beendigung der Studie [%], davon wegen Kopfschmerzen [%]	29,1 5,9	22,6 0,9	

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall \* Erneuter Schlaganfall; #Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod; † einer der tertiären Endpunkte

er Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulär bedingtem Tod sowie neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz und tertiärer Endpunkt zusätzlich ein neu aufgetretener Diabetes mellitus. In der Verum-Gruppe nahmen 72,4%, in der Plazebo-Gruppe 75,2% der Teilnehmer ihre Studienmedikation während mindestens 75% der Studiendauer ein. Die absolute Blutdruckdifferenz lag nach einem Monat bei 5,4/2,8 mm Hg und im Durchschnitt über die gesamte Studiendauer bei 3,8/2,0 mm Hg zugunsten von Telmisartan. In der Verum-Gruppe wurden andere Antihypertensiva um 10% seltener eingenommen. Die Ergebnisse für den Vergleich Telmisartan versus Plazebo sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Ergebnisse aller drei Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Behandlungsgruppen.

Die erwarteten Nebenwirkungen (Diarrhö, Nierenfunktionsstörung, Benommenheit, Hypotonie) führten bei 14,3% unter Telmisartan versus 11,1%

unter Plazebo zum Behandlungsabbruch ( $p < 0,001$ ). In einer Post-hoc-Analyse war in den sechs Monaten nach Ereignis kein Behandlungseffekt unter Telmisartan nachweisbar. Nach sechs Monaten bis Studienende war die Blutdrucksenkung unter Telmisartan mit einer nicht signifikanten Risikoreduktion vereinbar mit früheren antihypertensiven sekundärprophylaktischen Studien. Der Blutdruckunterschied war also absolut zu gering und die Studiendauer zu kurz, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen.

### Neuroprotektive Effekte

Drei Monate nach einem erneuten Schlaganfall ließ sich weder unter Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol noch unter Telmisartan ein neuroprotektiver Effekt auf der modifizierten Rankin-Skala (zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall) oder dem Barthel-Index (zur Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten) nachweisen. Die mittleren Mini-Mental-Status-Ergebnisse waren bei Studieneinschluss

Tab. 2. Ergebnisse der PROfESS-Studie bezogen auf die Behandlung mit Telmisartan und Plazebo

	Telmisartan (n = 10 146)	Plazebo (n = 10 186)	Hazard-Ratio, (95%-KI)
Primärer Endpunkt [%] *	8,7	9,2	0,95 (0,86–1,04)
Sekundärer Endpunkt [%] #	13,5	14,4	0,94 (0,87–1,01)
Tertiärer Endpunkt † [%]	1,7	2,1	0,82 (0,65–1,04)
Vorzeitige Beendigung der Studie [%]	14,3	11,1	

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; \* Erneuter Schlaganfall; #Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingtem Tod sowie neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz; † neu diagnostizierter Diabetes mellitus

(im Mittel 28) und bei Studienende (im Mittel 29) in allen Behandlungsgruppen gleich. Auch hier war daher möglicherweise die Nachbeobachtungszeit zu kurz oder das Erfassungsinstrument ungeeignet, um einen möglichen neuroprotektiven Effekt der Behandlung nachweisen zu können.

#### Quellen

- XVII. European Stroke Conference in Nizza, 13. bis 16. Mai 2008:  
 Sacco R, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: Comparison of a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus asa with clopidogrel.

Yusuf S, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: telmisartan versus placebo.

Diener HC, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: cognitive and functional outcomes after stroke.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Weimar,  
 Essen

## Neurochirurgie-Patienten

### Wann welche antikonvulsive Therapie?

Im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen treten immer wieder Fragen zur antikonvulsiven Pharmakotherapie auf, zum Beispiel nach der Notwendigkeit einer Anfallsprophylaxe bei Hirntumoren oder nach der Gestaltung der Antikonvulsiva-Therapie rund um einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Verschiedene regelmäßig auftretende Situationen wurden bei einem Satellitensymposium der Firma UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin diskutiert.

#### Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten?

Bei einem Hirntumor oder nach seiner Entfernung treten nicht selten erstmalig epileptische Anfälle auf, deshalb ist zu überlegen, ob Patienten mit Hirntumoren *prophylaktisch* ein Antikonvulsivum erhalten sollten. Zu dieser Frage wurde eine Metaanalyse von fünf prospektiven randomisierten Studien durchgeführt, in denen insgesamt 403 Patienten für eine Woche (1 Studie) oder 5 bis 12 Monate ein Antikonvulsivum (Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure) erhielten oder nicht. Erstmalige epileptische Anfälle traten ohne Antikonvulsivum bei 39/193 Patienten (20%), mit Antikonvulsivum bei 39/210 Patienten (19%) auf.

Der prophylaktische Einsatz eines Antikonvulsivums ist demnach nutzlos. Andererseits ist er nebenwirkungsbehaftet. Vor allem das Hautausschlag-Risiko war auffällig erhöht, insbesondere in Verbindung mit einer Strahlentherapie. Hautausschlag trat in den Studien bei 14% der Patienten auf (mit Carbamazepin oder Phenytoin bei malignen Gliomen sogar bei 26%). Außerdem wurden bei je 5% Enzephalopathie und Übelkeit/ Erbrechen und bei 3% eine Myelosuppression beobachtet.

Die Metaanalyse ergab also ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine generelle Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten. Sinnvoll könnte allerdings eine *einwöchige Prophylaxe* nach einer *operativen Tumorentfernung* sein, denn es gibt Befunde, dass Carbamazepin und Phenytoin „provozierte (Früh-) Anfälle“ nach einer Kraniotomie oder einem Schädel-Hirn-Trauma reduzieren.

#### Welches Antikonvulsivum für Hirntumorpatienten?

Wenn im Zusammenhang mit dem Hirntumor erstmals epileptische Anfälle auftreten, stellt sich die Frage nach einem geeigneten Antikonvulsivum. Bei der Auswahl spielen unter anderem folgende Faktoren eine Rolle:

Das Antikonvulsivum sollte nicht mit einer gegebenenfalls notwendigen Chemotherapie interagieren. Die *enzyminduzierende Wirkung* von Carbamazepin (z. B. Tegretal®) und Phenytoin (z. B. Phenhydantol®) kann hier problematisch sein. Inwieweit die *Enzymhemmung* durch Valproinsäure (z. B. Ergenyl®) bei Hirntumorpatienten relevant ist, ist unklar. Bei Gabapentin (z. B. Neurontin®), Lamotrigin (z. B. Lamictal®), Levetiracetam (Keppra®) und Topiramaten (Topamax®)

sind keine pharmakokinetischen Interaktionen mit der Chemotherapie zu erwarten.

Die *Eindosierung* sollte möglichst rasch erfolgen können. Das spricht gegen die Wahl von Carbamazepin (2–4 Wochen) oder Lamotrigin (6–9 Wochen). Bei Gabapentin, Levetiracetam, Phenytoin und Valproinsäure ist dagegen höchstens eine Woche zur Eindosierung erforderlich.

Das Antikonvulsivum sollte möglichst einfach zu handhaben sein (standardisierte Eindosierung, keine Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen). Dies ist bei Gabapentin, Levetiracetam und Topiramaten gegeben, während vor allem Phenytoin in dieser Hinsicht Probleme bereitet.

Zur *Wirksamkeit* von Antikonvulsiva in dieser Situation gibt es wenig Daten. Zu Levetiracetam gibt es vier retrospektive Studien mit insgesamt 93 Patienten, die an primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen litten. Unter der Mono- (n=14) oder Zusatztherapie (n=79) mit Levetiracetam erfuhren 83% der Patienten eine mindestens 50%ige Anfallsreduktion, 51% wurden anfallsfrei. Zu Gabapentin liegen zwei retrospektive Studien mit 64 Patienten (davon 50 Kinder) vor. Bei 80% wurden die Anfälle um mindestens 50% reduziert. Zu Topiramaten gibt es eine prospektive Beobachtungsstudie mit 45 Patienten mit primären Hirntumoren. Auf die Zusatz- oder Monotherapie mit Topiramaten sprachen 76% der Patienten an, 56% wurden anfallsfrei.

Unter Berücksichtigung von Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Handhabbarkeit ist an der Universitätsklinik Bonn für Hirntumorpatienten mit neu aufgetretener Epilepsie Levetiracetam Mittel der ersten Wahl, alternativ werden Ga-