

# Pro Patientenperspektive

Bericht vom 13. GESENT-Kongress, Berlin, 7./8. Dezember 2017

Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Das Programm des 13. GESENT-Kongresses spannte erneut den Bogen von der klinischen Forschung über regulatorische Fragen bei Arzneimittelzulassung und Nutzenbewertung bis zu praktischen Fragen der Patientenversorgung und Ansätzen der Versorgungsforschung. Der Zielsetzung der GESENT (Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Psychopharmako-Therapie) entsprechend, ermöglichte der Kongress einen intensiven Austausch zwischen Klinikern, Repräsentanten der Regulierungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie sowie Patientenvertretern.

*Psychopharmakotherapie 2018;25:195–8.*

## Was will die GESENT?

Therapiefreiheit, patientenrelevanter Zusatznutzen, Versorgungsgerechtigkeit, bürokratische Hürden für klinische Prüfungen sind nur einige Stichworte zu Themen, über welche die GESENT den Diskurs mit allen beteiligten Gruppierungen führen will. Prof. Dr. Gerd Laux, Soyen, stellte die 10 GESENT-Thesen vor, die im Herbst 2017 in dieser Zeitschrift publiziert worden sind (Psychopharmakotherapie 2017;24:230). Das Kongressprogramm bot dazu viele Anknüpfungspunkte.

## Neue Entwicklungen aus regulatorischer Sicht

**Neue Regeln für klinische Prüfungen**  
Ministerialrat Dr. Lars Nickel, Leiter des Referats Arzneimittelrecht im Bundesgesundheitsministerium, gab einen Überblick über aktuelle Entwicklungen im deutschen und europäischen Arzneimittelrecht, die für die Genehmigung klinischer Prüfungen relevant sind. Bereits Mitte 2014 wurde die europäische Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln verabschiedet, mit der unter anderem eine Straffung des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen erreicht werden soll. Die Verordnung kann allerdings noch nicht

umgesetzt werden, weil zunächst ein EU-Portal geschaffen werden muss, über das die europäische Arzneimittelagentur (EMA), die Sponsoren klinischer Prüfungen und die Mitgliedsstaaten Informationen über die klinischen Prüfungen austauschen können. Die Funktionsfähigkeit des Portals wird für das erste Halbjahr 2019 erwartet; die Verordnung tritt sechs Monate später in Kraft. Für eine Übergangsfrist von einem Jahr können Anträge auf klinische Studien auch dann noch wahlweise nach dem bisherigen Recht (Richtlinie 2001/20/EG) gestellt werden.

Mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 soll das Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen gestrafft werden und transparenter werden. Zukünftig soll für multizentrische Studien europaweit nur noch ein Antrag erforderlich sein. Für die Validierung des Antrags soll eine Frist von zehn Tagen gelten, für die anschließende Bewertung eine Frist von 45 Tagen, sodass der Antragsteller üblicherweise nach acht Wochen Gewissheit hat, ob die klinische Prüfung in der beantragten Form durchgeführt werden darf.

Um nationale Regelungen an die europäische Verordnung anzupassen, wurde im Dezember 2016 das Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMG-ÄndG) verabschiedet. Die meisten Re-

gelungen des 4. AMG-ÄndG treten erst gemeinsam mit der EU-Verordnung, also voraussichtlich im zweiten Halbjahr 2019 in Kraft. Bereits seit Dezember 2016 gelten aber die neuen Regeln für die Arbeit von Ethikkommissionen. Deren Rolle bei der Genehmigung klinischer Prüfungen wird durch die EU-Verordnung gestärkt. Künftig dürfen hier aber nur noch öffentlich-rechtliche Ethikkommissionen der Länder mitwirken, und sie müssen sich beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) registrieren lassen (§ 41a Arzneimittelgesetz [AMG]). Eine interdisziplinäre Zusammensetzung sowie die Beteiligung eines Laien sind vorgeschrieben. Die Ethikkommissionen sind jetzt nicht mehr lokal zuständig, sondern bearbeiten die Anträge entsprechend einem Geschäftsverteilungsplan (§ 41b AMG).

Für die Arbeit der Ethikkommissionen wurden zudem neue Gebührentatbestände definiert. Für Antragsteller monozentrischer Studien wird es dadurch erst einmal teurer, bemerkte Nickel, wies aber darauf hin, dass nach Landesrecht eine Gebührenermäßigung möglich sei und zudem die Kosten für die Ethikkom-

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Redaktion  
Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44,  
70191 Stuttgart, E-Mail:  
ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

mission nun durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) oder die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden könnten, weil der lokale Bezug entfallen sei.

Mit Inkrafttreten der EU-Verordnung wird dann auch der neue § 40b AMG (Besondere Voraussetzungen für die klinische Prüfung) gelten, der unter anderem Auswirkungen auf die Demenzforschung haben wird; in § 40b Abs. 4 AMG wird konkretisiert, dass gruppennützige klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen nur gestattet sind, wenn die betroffene Person vorab, noch im Stadium der Einwilligungsfähigkeit, ihre Einwilligung schriftlich erklärt hat. Dies wird im konkreten Fall vermutlich zu großer Unsicherheit und rechtlich sehr schwierigen Situationen führen. Auch in einem weiteren Punkt werden die nationalen Schutzregelungen über diejenigen der EU-Verordnung hinausgehen: § 40a Nr. 2 AMG untersagt klinische Prüfungen mit Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind; das gilt auch für Kinder, die auf Anordnung in einem Heim untergebracht sind, was laut Nickel im Einzelfall zu gravierenden Härten führen könne.

### Die Folgen des Brexit

Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat seit Jahren ihren Sitz in London. Infolge der Entscheidung des Vereinigten Königreichs Großbritannien und Nordirland, zum 29. März 2019 aus der Europäischen Union auszutreten, war die EMA gezwungen, einen neuen Standort zu suchen. Am 20. November 2017 fiel die Wahl auf Amsterdam. Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger, Königswinter, erläuterte, wie es dazu kam und warum dies aus seiner Sicht eine gute Entscheidung war. Hier betonte er unter anderem die angekündigte anhaltende fachliche Unterstützung durch das niederländische Medicines Evaluation Board, die den nach seiner Einschätzung bestehenden Mangel der EMA an wissenschaftlichen Mitarbeitern zum Teil kompensieren kann. Insgesamt rechnete Schwerdtfeger aber

damit, dass in der Übergangsphase die Leistungsfähigkeit der EMA durch Personalverluste und Unsicherheit der Beschäftigten beeinträchtigt sein werde. Die EMA rechnet nach seinen Angaben mit einem vorübergehenden Verlust von mindestens 20% der derzeitigen Beschäftigten. Dieser Verlust könne aber auch wesentlich größer sein, da es rund 250 assoziierte Beschäftigte gebe, die nicht im Stellenplan abgebildet seien.

Auch auf die Behörden der einzelnen EU-Staaten wird ein erhöhter Verwaltungs- und Bearbeitungsaufwand zukommen, führte Schwerdtfeger aus. Hierzu nur einige Beispiele: Inhaber einer Arzneimittelzulassung, die ihren Sitz im Vereinigten Königreich (im Folgenden kurz: Großbritannien) haben, müssen die Arzneimittelzulassung vor dem 30. März 2019 auf einen Inhaber mit Sitz innerhalb der EU oder eines der EWR-Staaten Norwegen, Island oder Liechtenstein übertragen. Entsprechendes gilt wenn Großbritannien Referenzmitgliedstaat ist. Zudem müssen Sachkundige Personen für Pharmakovigilanz innerhalb der EU oder des EWR niedergelassen sein und ihrer Aufgabe dort nachgehen, und die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation muss bei einer Zulassungsbehörde innerhalb der EU oder des EWR hinterlegt werden.

In den vergangenen Jahren wurden, so Schwerdtfeger, knapp 20% der Arzneimitteldossiers von Berichterstattern aus Großbritannien bearbeitet. Dies muss zukünftig in den EU- oder EWR-Behörden mit erledigt werden. Für die nächsten ein bis zwei Jahre „wird es eng“, prognostizierte Schwerdtfeger.

### Neue Entwicklungen in der Arzneimittelforschung

Die Entwicklung wirksamer Therapien im Bereich ZNS ist wichtig, denn

- ZNS-Erkrankungen sind häufig – von den globalen Top-30-Ursachen für Lebenszeit mit Behinderungen gehören mehr als 40% zum ZNS-Spektrum –,
- insbesondere neurologische Erkrankungen sind global die größte Ursache für Krankheitsbelastung im Sinne von behinderungsbereinigten

Lebensjahren (DALY) und verursachen ein Sechstel der globalen Gesamtmortalität,

- ZNS-Erkrankungen sind global die Erkrankungsgruppe mit dem höchsten Krankheitskostenanteil (für das Jahr 2020 geschätzt 14,7% aller Krankheitskosten).

Gerade im ZNS-Bereich ist die Arzneimittelentwicklung aber aus verschiedenen Gründen schwierig, erläuterte Dr. Hans-Peter Hundemer, Bad Homburg. Mangelnde Kenntnis der Pathophysiologie erschwert die Entwicklung gezielter Therapien und die Auswahl krankheitsrelevanter Endpunkte. Oft fehlt es an präklinischen Modellen oder an validierten, nichtinvasiven Biomarkern. Zudem gehören die Betroffenen oft zu vulnerablen Populationen, für die hohe regulatorische Voraussetzungen gelten (ältere, psychisch erkrankte, geistig eingeschränkte Patienten). Diese und weitere Gründe tragen dazu bei, dass für ZNS-Arzneimittelentwicklungen die Wahrscheinlichkeit einer Zulassung sinkt.

Erfolgreich war in letzter Zeit vor allem die Entwicklung von Arzneimitteln gegen multiple Sklerose und Migräne. Zur Therapie von Schizophrenie oder Depressionen waren Ende 2017 acht bzw. sieben Wirkstoffe in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Zu den Depressionstherapeutika gehören unter anderem zwei Fixkombinationen bekannter Substanzen (Bupropion/Dextromethorphan und Aripiprazol/Sertralin). Prekär ist die Entwicklungssituation hingegen in Bezug auf die *Alzheimer-Demenz*, zumal es hier wenig Kandidaten in Phase I der klinischen Prüfung gibt (Stand 11/2017: 25 Wirkstoffe in Phase I, 52 in Phase II und 28 in Phase III). Auffällig ist, dass etliche Wirkstoffe aus Phase II oder Phase III der klinischen Prüfung bereits mit anderer Indikation bekannt sind (z. B. Pioglitazon, Methylphenidat, Levetiracetam); für die Entwicklung neuer Indikationen für eingeführte Wirkstoffe hat sich in der Pharmaforschung der Begriff „drug repurposing“ eingebürgert.

Bei der Suche nach spezifischen Alzheimer-Therapien wird sehr häufig das

Beta-Amyloid adressiert. Zur *passiven Immuntherapie* wurden unter anderem die Anti-Amyloid-Antikörper Solanezumab und Aducanumab untersucht. Solanezumab zeigte in Phase II/III bei Patienten mit Amyloid-positiver milder Alzheimer-Demenz keine ausreichende Wirkung auf die Kognition; seine Entwicklung wurde deshalb eingestellt. Mit Aducanumab wurde in einer Phase-Ib-Studie eine dosisabhängige Reduktion von Amyloid beta erzielt. Die exploratorische Auswertung kognitiver Parameter war vielversprechend (siehe auch Psychopharmakotherapie 2017;24:89–90); die Substanz wird deshalb nun in einer Phase-III-Studie untersucht, deren Ergebnisse 2019/2020 erwartet werden. Zur *oralen Anti-Amyloid-Therapie* wurde eine Reihe von Beta-Secretase-1-(BACE-) Hemmern entwickelt. Verubecestat hatte in einer Phase-II/III-Studie allerdings keine überzeugenden Wirkungen bei milder bis moderater Alzheimer-Demenz, weshalb die weitere Entwicklung eingestellt wurde. Insgesamt besteht bei der Prüfung dieser wie auch anderer Wirkstoffgruppen die Tendenz, sie in immer früheren Stadien einzusetzen.

## Reizthema AMNOG

### Patientenrelevante Endpunkte aus Sicht des G-BA

Vorteile in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte sind ein wichtiger Aspekt bei der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Welche Anforderungen diese Endpunkte aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfüllen müssen, erläuterte *Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Perleth, Berlin*, Leiter der Abteilung Fachberatung Medizin beim G-BA. Bei der Beurteilung legt der G-BA Wert auf qualitativ möglichst hochwertige Daten; diese werden am ehesten bei Ergebnissen randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) angenommen. Neben „harten“ Endpunkten (Mortalität, Morbidität) gelten auch Surrogatendpunkte als valide, wenn in Metaanalysen oder

RCT eine ausreichend hohe Korrelation zwischen dem Surrogat und dem korrespondierenden patientenrelevanten Endpunkt nachgewiesen wurde. Bei patientenberichteten Endpunkten sind deren Validität, Reliabilität, Veränderungssensitivität und klinische Relevanz zu berücksichtigen. Zunehmend wichtig ist auch für patientenberichtete Endpunkte die systematische Erhebung unerwünschter Arzneimittelwirkungen gemäß CTCAE (Common terminology criteria of adverse events).

### Auswirkungen des AMNOG für die ambulante neurologische Versorgung

Welche Auswirkungen hat das AMNOG auf die ambulante Versorgung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen? *Prof. Dr. Thomas Müller, Berlin*, zeichnete hierzu ein eher düsteres Bild. Er beklagte, dass die Vorgaben zu wirkstoffgleichem Präparateaustausch in Verbindung mit dem Regressrisiko zu einer schleichenden Entmündigung von Arzt und Patient führten und die Arzt-Patienten-Beziehung untergruben, und dies selbst zugunsten von Einsparpotenzialen im einstelligen Cent-Bereich. Durch das Wirtschaftlichkeitsgebot werde die ärztliche Therapiefreiheit ausgehebelt.

Müller kritisierte, dass die Nutzenbewertung sich auf Zulassungsstudien stütze, die aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in der Regel relativ gesunde Patienten einschlossen, aber nicht repräsentativ für die heterogene Patienten Klientel in der Praxis sind. Der Zweck des AMNOG-Verfahren ist nach seiner Einschätzung nicht eine objektiv-wissenschaftlich begründete Nutzenbewertung, sondern die sehr aufwendige Schaffung einer Basis für Preisverhandlungen. Eine Folge davon: „Innovation findet woanders statt.“

### Versorgungsforschung und Versorgungsgerechtigkeit

#### Registerstudien, ein unterschätzter Studientyp

Registerstudien sind ein wichtiger, in Deutschland oft unterschätzter Studientyp zur Beantwortung unterschied-

licher Fragestellungen, fasste *Prof. Dr. Peter Heuschmann, Würzburg*, zusammen. Sie seien in Planung und Durchführung anspruchsvoll, also nicht „mal so nebenbei“ mithilfe einer Datentabelle zu erledigen. *Neurologische Erkrankungen* stellen aufgrund ihrer Komplexität eine besondere Herausforderung für Registerstudien dar.

In *epidemiologischen, bevölkerungsbezogenen Registern* wird die Inzidenz einer Erkrankung über das Lebensalter und über die Zeit erfasst (z. B. Krebsregister, Erlanger Schlaganfallregister); sie sind zum Beispiel Grundlage für Bedarfsplanungen.

*Krankheitsbezogene Register* wie das Berliner Schlaganfallregister können dazu dienen, Prognosefaktoren für Komplikationen zu identifizieren und damit mittelfristig die Behandlungsqualität zu verbessern. Unter anderem wurde mithilfe des Berliner Schlaganfallregisters ermittelt, dass eine Pneumonie ein wichtiger Risikofaktor dafür ist, noch im Krankenhaus zu sterben. Weiterführend wurde in der PREDICT-Studie nach Biomarkern für das Pneumonie-Risiko gesucht [1].

Als Register der Versorgungsforschung stellte Heuschmann unter anderem das Projekt der Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Schlaganfall-Register (ADSR; [www.schlaganfallregister.org](http://www.schlaganfallregister.org)) vor, die 1999 als freiwilliger Zusammenschluss regionaler Schlaganfallregister gegründet wurde; inzwischen ist die Teilnahme in vielen Bundesländern verpflichtend für die Zertifizierung von Schlaganfallstationen (Stroke-Units). Die ADSR legt in ihren jährlichen Treffen Qualitätsindikatoren fest (aktuell 20), um die Behandlungsqualität der teilnehmenden Kliniken zu erfassen. Das Register ermöglicht somit der einzelnen Klinik ein Benchmarking. Es hat aber auch, wie Heuschmann verdeutlichte, Steuerungsfunktion: Wenn in der Dokumentation nach einem bestimmten Qualitätsindikator gefragt wird (z. B. Test auf Schluckstörungen), wird er mit höherer Wahrscheinlichkeit auch umgesetzt. Mit Blick auf diese steuernde Funktion ist es wichtig, dass Registerstudien in der Versorgungsforschung standardisierten, evi-

denzbasierten Entwicklungsprozessen folgen, betonte Heuschmann.

Als weiteres, erst unlängst (2016) begründetes Register der Versorgungsforschung präsentierte er das Projekt *QualiPa* (Qualitätssicherung invasiver Verfahren zur Therapie von Parkinsonpatienten in der klinischen Routine in Deutschland; [www.med.uni-wuerzburg.de/epidemiologie/projekte/quali-pa/](http://www.med.uni-wuerzburg.de/epidemiologie/projekte/quali-pa/)). Register sind auf die längerfristige Beobachtung von Patienten angelegt. Diese Nachverfolgung ist in Deutschland kompliziert, weil (anders als z. B. in Dänemark oder Schweden) keine Verbindung mit den Routinedaten besteht. Die Dokumentation für ein Register bedeutet einen Extra-Aufwand, dessen Finanzierung aber nicht von den Krankenkassen übernommen wird, wie in der Diskussion moniert wurde.

### Mehr Arzneimitteltherapiesicherheit für Kinder

*Priv.-Doz. Dr. Dr. Antje Neubert, Erlangen*, stellte Details des Projekts „KiD-Safe“ vor, das vom G-BA im Rahmen seines Innovationsfonds mit 6 Millionen Euro gefördert wird. Ziel des bundesweiten interdisziplinären und sektorübergreifenden Projekts ist es, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit zu verbessern. Das Projekt ist in drei Module gegliedert:

- PaedAMIS (Modul 1): Bereitstellung eines webbasierten Kinderarzneimittel-Informationssystems. Das System startet mit häufig stationär eingesetzten Arzneimitteln; es zeigt u. a. deren Zulassungsstatus in Bezug auf das Lebensalter; Dosierungsempfehlungen für Kinder sind mit Quellen belegt.
- PaedZirk (Modul 2): Qualitätszirkel zur Arzneimitteltherapiesicherheit
- PaedReport (Modul 3): Aufbau eines Systems zur Erfassung von UAW und Medikationsfehlern bei Kindern und Jugendlichen

An dem Projekt nehmen zwölf Universitätskliniken und etwa 240 Arztpraxen teil. Inwieweit die Interventionen die Verordnungspraxis verbessern und die Zahl der unerwünschten Arzneimittel-

ereignisse verringern können, wird mit einer Cluster-randomisierten Beobachtungsstudie im Stepped-Wedge-Design evaluiert.

### Versorgungsrealität aus der Sicht von Parkinson-Patienten

Eine Reihe von Defiziten bei der Versorgung von Parkinson-Patienten formulierte *Friedrich-Wilhelm Mehrhoff*, Geschäftsführer der Deutschen Parkinson-Vereinigung (dPV). So vergingen auch heute noch drei bis fünf Jahre von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung. Im ambulanten Bereich beklagte er die zu seltenen Arzttermine und die zu kurzen persönlichen Arzt-Patienten-Gespräche sowie die Schwierigkeiten bei der Verordnung von Begleittherapien. Die Möglichkeit des ambulanten Rehabilitationssports sei den niedergelassenen Ärzten oft unbekannt. Als weitere Defizite im ambulanten Bereich nannte Mehrhoff:

- Scheu vor der klinischen Einstellung (auch wegen oft großer räumlicher Entfernung zur Fachklinik)
- Unsicherheiten im Umgang mit bestimmten Therapien (tiefe Hirnstimulation [THS], Pumpen)
- Fehlende Hausbesuche und – besonders gravierend – fehlende neurologische Betreuung von Parkinson-Patienten in Seniorenheimen
- „Das Kreuz mit dem (Aut-idem-) Kreuzchen“; Parkinson-Medikamente von der Aut-idem-Substitution auszuschließen, ist nach wie vor ein großes Anliegen der dPV.

Im stationären Bereich fehlen, so Mehrhoff, oft Verständnis oder Einsicht in Bezug auf

- die Parkinson-Symptomatik beim Pflegepersonal auf nichtneurologischen Stationen
- eine nicht am Klinikalltag orientierte Arzneimitteleinnahme („3-mal täglich“ passt oft nicht)
- die Komplexität der Arzneimitteleinstellung und die Austauschbarkeitsproblematik
- die Komplexität einer eventuell notwendigen Anästhesie
- bestimmte Ausprägungen der Erkrankung (z. B. postoperative Halluzina-

tionen, die als Demenz fehlgedeutet werden)

All dies führe dazu, dass Parkinson-Patienten oft Scheu vor stationären Aufnahmen hätten. Verschärft wird dies Problem durch die laut Mehrhoff oft fehlende Bereitschaft zur konsiliarischen neurologischen Betreuung von Parkinson-Patienten.

### Integrierte Versorgung von Parkinson-Patienten in Luxemburg

Den Plan für eine integrierte Versorgung der Parkinson-Patienten in Luxemburg präsentierte *Prof. Dr. Reijko Krüger, Luxembourg*. Das Projekt ParkinsonNet Luxemburg wurde nach dem Vorbild des seit über zehn Jahren in den Niederlanden bestehenden Projekts ParkinsonNet und in Zusammenarbeit mit diesem konzipiert. Das Projekt wurde inzwischen im März 2018 planmäßig begonnen ([www.parkinsonnet.lu](http://www.parkinsonnet.lu)). Das Luxemburger Projekt baut auf den Erfahrungen aus der klinischen Forschung im Rahmen des National Centre of Excellence in Research on Parkinson's Disease (NCER-PD) auf. Ein Forschungsziel des NCER-PD ist es, eine Datengrundlage für die stratifizierte Behandlung von Parkinson-Patienten im Sinne einer Präzisionsmedizin zu schaffen. Dafür wurde das seit März 2015 laufende Forschungsprojekt HELP-PD aufgelegt. Über vier Jahre sollen prospektiv 800 Patienten mit typischer und atypischer Parkinson-Krankheit und 800 Kontrollpersonen rekrutiert und langfristig beobachtet werden. Erfasst werden motorische und nichtmotorische klinische Daten sowie diverse biologische Proben („deep phenotyping“). Bei der Erfassung der klinischen Daten werden auch Smartphones eingesetzt (App „mPower“). Zudem erfolgt eine umfangreiche Genotypisierung mit NeuroChip. Die Hälfte der geplanten Teilnehmerzahl wurde (Stand Oktober 2017) bereits erreicht.

### Literatur

1. Hoffmann S; et al.; PREDICT Investigators. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – The PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:3671–82.