

P

# aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

## AutorInnen

im Namen der  
Österreichischen Parkinsongesellschaft



**Sabine Spielberger**

sabine.spielberger@i-med.ac.at



**Klaus Seppi**

klaus.seppi@i-med.ac.at



**Walter Pirker**

walter.pirker@wienkav.at

## **Tetrabenazin in der Therapie hyperkinetischer Bewegungs- störungen – ein Update**

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Wir freuen uns trotz turbulenter Zeiten wieder ein P-Aktuell herausgeben zu können und möchten uns bei den drei AutorInnen Dr. Sabine Spielberger, Univ.Prof. Dr. Klaus Seppi (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck) und Univ. Prof. Dr. Walter Pirker (Neurologische Abteilung, Klinik Ottakring – Wilhelminenspital) herzlich bedanken. Diesmal dreht sich alles um die Abklärung und Therapie des breiten Spektrums hyperkinetischer Bewegungsstörungen. Phänotypisch unterscheidet man Tremor, Dystonien, Chorea, Ballismus, Myoklonien und Tics. Primär idiopathische sowie symptomatische Formen werden unterschieden und bedürfen dementsprechend der weiteren ätiologischen Abklärung.

Die vorliegende Ausgabe bietet einen aktuellen Überblick zu choreatischen Syndromen, allen voran der Huntington Krankheit, anderen hereditären Chorea-Formen sowie symptomatischen Chorea Formen und widmet sich den Tardive Dyskinesien, Tics und dem Gilles de la Tourette Syndrom. Tetrabenazin hemmt den vesikulären Monoamin-2-Transporter (VMAT2) und wirkt damit präsynaptisch antidopaminerg. Mit Tetrabenazin ist eine Substanz mit guter Wirksamkeit auf choreatische Hyperkinesien bei der Huntington Krankheit und auf tardive Dyskinesien verfügbar und seit mehreren Jahren in diesen Indikationen zugelassen, spielt aber „off-label“ auch in der Therapie anderer hyperkinetischen Störungen eine Rolle. Die AutorInnen präsentieren die aktuelle Studienlage zu Tetrabenazin und den neuen VMAT2-Hemmern und fassen den Stellenwert von Tetrabenazin für die Praxis zusammen. Wir danken den AutorInnen für den ausgezeichneten Überblick zum Thema und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre, eine hoffentlich erholsame Weihnachtszeit und einen guten Start in das Neue Jahr!

Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.  
Herzliche Grüße und bleiben Sie gesund!

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian



# Klinik und Diagnostik hyperkinetischer Bewegungsstörungen

Bewegungsstörungen werden klassischerweise in Hypo- und Hyperkinesien unterteilt. Rigor und Bradykinese des Parkinson-Syndroms sind die paradigmatischen hypokinetischen Bewegungsstörungen. Das Spektrum hyperkinetischer Bewegungsstörungen, die durch ein Zuviel an Bewegungen charakterisiert sind, ist breiter. Ihre diagnostische Einordnung ist schwieriger, vor allem, wenn Patienten mehrere Arten von Bewegungsstörungen gleichzeitig zeigen. Zu den hyperkinetischen Störungen zählen Tremor, Chorea, Dystonie, Myoklonien und Tics.<sup>1</sup>

Unter Chorea (vom griechischen choreia = Tanz) versteht man rasche, nicht-rhythmisch auftretende, am Körper regellos verteilte, unwillkürliche Bewegungen, die alle Körperregionen betreffen und von einer Körperregion zur anderen wandern können. Diese haben häufig einen spielerischen Charakter, werden von den Patienten z.T. in den normalen Bewegungsablauf eingebaut und können damit zielgerichtet erscheinen (Parakinesien). Choreatische Bewegungsstörungen werden durch Willkürbewegungen oder kognitive Aktivierung häufig verstärkt. Als Ballismus (vom griechischen ballein = werfen, schleudern) werden unregelmäßige, schleudernde, unwillkürliche Bewegungen vorwiegend der proximalen Extremitätenabschnitte bezeichnet. Mit Athetose (vom griechischen athetos = ungeeignet) wird eine Variante der Chorea bezeichnet, die distal betont und langsamer ist, einen geschraubt-wurmförmigen Charakter aufweist und manchmal an eine dystone Bewegungsstörung erinnert.

Chorea, Ballismus und Athetose bilden ein Kontinuum, wobei der Ballismus als die großamplitudige proximale und die Athetose die kleinamplitudige distale Form der Chorea verstanden werden können. Unter Myoklonien versteht man plötzlich auftretende, rasche, blitzartige („shock-like“) unwillkürliche Muskelzuckungen mit klinischem Bewegungseffekt. Die Bewegung ist dabei durch eine kurzanhaltende Muskelkontraktion (positiver Myoklonus) oder eine kurze Unterbrechung tonischer Muskelaktivität (negativer Myoklonus, Asterixis) bedingt. Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung mit anhaltenden Muskelkontraktionen, die häufig zu stereotypen, repetitiven Bewegungen und abnormen, teilweise schmerzhaften Haltungen und Fehlstellungen führt. Im Gegensatz zur Chorea folgen die Bewegungen häufig einem Muster, sind stereotyper und meist langsamer. Tics sind repetitive, aber nicht rhythmisch auftretende, stereotype Bewegungen, die aus dem Hintergrund eines normalen Bewegungsablaufes auftreten. Sie können für einen gewissen Zeitraum willkürlich unterdrückt werden. Dies führt aber zu einer zunehmenden inneren Spannung, die sich nach Ausführung der Tic-Bewegung löst.<sup>1</sup>

## Choreatische Syndrome

Die paradigmatische Erkrankung mit choreatischer Bewegungsstörung ist die Huntington Krankheit, eine weltweit auftretende, erbliche neurodegenerative Krankheit. Die Differenzialdiagnose choreatischer Störungen

ist jedoch breit und umfasst eine große Zahl hereditärer und sporadischer Erkrankungen (**Tabelle 1 und 2**). Choreatische Störungen können generalisiert, fokal, segmental oder halbseitig (Hemichorea) auftreten. Die Hemichorea spricht wie die Hemidystonie immer für ein symptomatisches Geschehen. Pathophysiologisch wird die Chorea durch Störungen bzw. Läsionen des indirekten, inhibitorischen, striatopallidalen Regelkreises in den Basalganglien erklärt.

## Huntington Krankheit

Die Huntington Krankheit (Morbus Huntington, Huntington's disease, HD) ist eine progressive, zu Behinderung und Tod führende Erkrankung. Sie ist die häufigste erbliche Form von Chorea in westlichen Ländern. Ihre Prävalenz beträgt in den meisten europäischen Ländern 4-8/100.000.<sup>2</sup> Die HD wird autosomal-dominant vererbt und ist durch eine CAG Basen-Triplet-Repeat Expansion im Exon 1 des Huntingtin-Gens auf Chromosom 4 verursacht. Die CAG Triplets kodieren für eine Polyglutamin-Kette. In normalen Chromosomen finden sich 6 bis 26 dieser CAG Triplet-Wiederholungen. Bei Huntington-Patienten ist die Zahl dieser CAG Triplet-Repeats erhöht. Bei 36 bis 39 Triplet-Repeats besteht eine inkomplette, bei  $\geq 40$  Repeats eine volle Penetranz für das Auftreten der Erkrankung. Die Zahl der CAG Triplet-Repeats im Huntingtin-Gen ist bei Repeat-Längen von  $\geq 27$  meiotisch instabil, d.h. es kann im Verlauf der Gametogenese zu einer Repeat-Expansion kommen, insbesondere bei Vererbung von väterlicher

Seite („Antizipation“). Dies bedeutet ein mögliches früheres Erkrankungsalter in der nächsten Generation oder das Auftreten von „Neumutationen“, also von Huntington-Patienten ohne Familienanamnese.

Normales Huntingtin dient als molekulare Stützstruktur für zahlreiche andere Proteine und unterstützt damit vielfältige zelluläre Funktionen wie z.B. den axonalen Transport. Im Fall der HD ist das mutierte Huntingtin-Protein mit dem verlängerten Polyglutaminstrang dysfunktional und führt auf bislang ungeklärte Weise zur Neurodegeneration. Neben einem gain of function durch die Toxizität des Polyglutamin-Strangs könnten auch loss of function-Mechanismen, also eine Unterfunktion des mutierten Huntingtins, pathogenetisch bedeutsam sein. Untersuchungen aus den letzten Jahren weisen darauf hin, dass Allele mit expandierten Huntingtin CAG Triplets somatisch instabil sind und es bei Huntington-Patienten im Lauf des Lebens besonders in Neuronen des Striatums zu einer weiteren Zunahme der Triplet Repeat Länge kommt. Dieser somatischen Instabilität des Huntingtin-Gens könnte eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zukommen. Modifizierende Gene haben erheblichen Einfluss auf die somatische Instabilität des Huntingtin-Gens und damit auf Erkrankungsalter und Verlauf.<sup>3</sup>

Neue Therapieansätze fokussieren zurzeit vor allem auf eine Reduktion der Huntingtin-Genexpression. Mit einem intrathekal verabreichten, gegen Huntingtin mRNA gerichteten Antisense-Oligonukleotid gelang es unlängst erstmals in einer klinischen Studie den Huntingtin-Proteinspiegel im Liquor zu senken.<sup>4</sup> Eine große Phase 3 Studie mit diesem Antisense-Oligonukleotid (GENERATION-HD1) läuft zurzeit, mit Ergebnissen ist 2022 zu rechnen. Dane-

ben ist eine Reihe ähnlicher Strategien in Entwicklung.

Die Erkrankung beginnt am häufigsten in der 3. oder 4. Dekade, kann jedoch bereits in früher Kindheit oder erst im hohen Alter auftreten. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Zahl der Triplet-Repeats und dem Erkrankungsalter. Patienten mit juveniler HD (Symptombeginn vor dem 20. Lebensjahr) haben in der Regel mehr als 55 CAG Triplet-Repeats und die Krankheit fast immer von väterlicher Seite geerbt. Bei Patienten mit 40 bis 50 Triplet-Repeats ist die Korrelation zwischen Repeat-Länge und Erkrankungsbeginn schwach. Die Lebenserwartung nach Krankheitsbeginn beträgt 15 bis 20 Jahre.<sup>5</sup>

Klinisch ist die HD durch die hyperkinetische Bewegungsstörung, psychiatrische Störungen und kognitiven Abbau bis zur Demenz charakterisiert. Eine Ausnahme bilden Patienten mit der Westphal-Variante, bei denen Rigor und Akinese gegenüber den Hyperkinesien dominieren. Dieser Phänotyp ist vor allem bei juveniler Huntington Krankheit zu beobachten. Fast alle Huntington-Patienten leiden unter einem fortschreitenden Gewichtsverlust, der nicht allein durch die Hyperkinesien erklärbar ist.<sup>6</sup>

Zu den typischen Bewegungsstörungen der Huntington Krankheit zählen neben der Chorea, die initial häufig als diskrete motorische Unruhe in distalen Extremitätenabschnitten in Erscheinung tritt, die motorische Impersistenz (die Unfähigkeit Haltungen wie z.B. den Augenschluss zu wahren oder die Zunge länger vorzustrecken), Dystonie, Okulomotorikstörungen und eine Gangunsicherheit. Rigor, Bradykinese, Myoklonien, Tics, Ataxie und Spastik können auftreten. Dysarthrie und Dysphagie sind obligate Symptome der

fortgeschrittenen Erkrankung. In dieser Phase gewinnen Rigor, Akinese und Dystonie häufig gegenüber den choreatischen Bewegungen die Oberhand. Die Patienten werden bettlägerig und versterben meist an Aspirationspneumonie oder anderen Infekten.<sup>5</sup>

Psychiatrisch dominieren Depression und Angst. Daneben können Manien, Wahnstörungen, Zwangsstörungen, Aggression, Reizbarkeit oder Apathie auftreten. Die Suizidrate ist auf das etwa 10-fache der Allgemeinbevölkerung erhöht und für 5% der Letalität der Erkrankung verantwortlich. Die Zeit der Diagnosestellung und das mittlere Krankheitsstadium, in dem die Patienten zunehmend abhängig werden, sind Phasen besonders hoher Suizidgefährdung.<sup>7</sup> Die im Verlauf der Erkrankung auftretende kognitive Störung ist der Prototyp einer subkortikalen Demenz mit Störungen von frontal-exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Konzentration, verlangsamtem Denktempo und Gedächtnisstörung.

Morphologisches Hauptmerkmal der Erkrankung ist die ausgeprägte Atrophie des Nucleus caudatus (gut sichtbar in der kranialen CT oder MRT). Mittlere große GABA-erge striatale Neurone, die Enkephalin exprimieren und in das Globus pallidum externum projizieren, sind frühzeitig vom degenerativen Prozess betroffen. Patienten mit kurzer Krankheitsdauer zeigen in longitudinalen MR-Studien deutlich erhöhte Atrophie-Raten in Striatum, Thalamus, Cortex und weißer Substanz.<sup>(8)</sup> Die Diagnose basiert auf dem Vorhandensein der klinischen Symptomatik bei einem Patienten mit einem Elternteil mit Huntington Krankheit. Sie kann durch genetische Untersuchung mit Bestimmung der Zahl der CAG Triplet-Repeats im Huntingtin-Gen gesichert werden.

## Andere hereditäre Chorea-Formen

Bei einigen Prozent der Patienten mit der Klinik eines Morbus Huntington ergibt die genetische Testung auf eine CAG Triplet-Repeat Expansion im Huntingtin-Gen ein negatives Resultat.<sup>5</sup> Differenzialdiagnostisch kommen eine Reihe von hereditären Erkrankungen, die sich mit einem ähnlichen Phänotyp präsentieren können (Huntington Phänokopien), und andere hereditäre Erkrankungen, die gelegentlich mit einer HD verwechselt werden, in Frage (**Tabelle 1**). Selbst bei eingehender genetischer Diagnostik kann die Diagnose in so einem Fall jedoch nur bei einer kleinen Minderheit der Patienten gesichert werden<sup>9</sup>

Bei positiver Familienanamnese und einer Huntington-artigen Klinik ist in Europa und Nordamerika primär an eine Repeat-Expansion C9orf72-Gen zu denken.<sup>10</sup> Diese Mutation ist mit einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen von einer frontotemporalen Demenz über einen ALS-Phänotyp bis zu Parkinsonismus oder Chorea assoziiert. Bei gleichzeitiger Ataxie sollte auf eine spinocerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA 17) getestet werden. Zum Ausschluss eines Neuroakanthozytose-Syndroms erfolgt obligat eine Akanthozytenbestimmung im Blut, wobei Sensitivität und Spezifität stark von der angewendeten Methodik abhängig sind.<sup>11</sup> Morbus Wilson und Eisenspeicherkrankheiten können in der Regel durch Signalintensitätsveränderungen in der kranialen MRT erfasst werden. Im Falle einer frühkindlich aufgetretenen, nicht-progredienten Chorea ohne schwere psychiatrische und kognitive Störungen sollte an eine benigne hereditäre Chorea gedacht werden.<sup>12</sup>

**Tabelle 1**

## Differenzialdiagnose hereditärer choreatischer Störungen *modifiziert nach Ref. 9*

### Genetische Chorea-Syndrome

Morbus Huntington
Huntington - Phänokopien (HDL - 1, HDL - 2, HDL - 3, HDL - 4/SCA17, SCA1, SCA3/MJD, DRPLA, CHAC, MLS, PKAN und andere NBIAs, C9orf72 Mutationen, bei einigen für ALS/FTD bekannten Gen - Mutationen*, RNF216 Mutation)
Mitochondriopathien (v.a. POLG - Mutationen, Morbus Leigh)
Laurence - Moon - Biedl - Bardet - Syndrom
Friedreich Ataxie
Niemann - Pick C
Zeroidlipofuszinose
FOXG1 - Mutation
GNAO1 - Mutation
Tuberöse Hirnsklerose
Lipidosen, Aminoazidosen und Kohlenhydratstoffwechselstörungen
Paroxysmale Dyskinesien (PKD, PED, PNKD und ICCA)
SCA2
Ataxia telangiectasia und ATDL
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA - 1 und AOA - 2)
Lesch - Nyhan - Syndrom
Morbus Wilson
Benigne hereditäre Chorea (u.a. thyroid transcription factor 1 - Gen (TITF1 / NKX2 - 1)
Benigne hereditäre Chorea durch ADCY5 - Mutation ("familial dyskinesia with facial myokymia")

\* **inkludiert Fallberichte bei VCP - , UBQLN2 - , TARDBP - und SETX - Mutationen**

FTD, frontotemporale Demenz , HDL (- 1, - 2, - 3, - 4), Huntington's disease like, ICCA, paroxysmale Chorea mit infantilen Fieberkrämpfen (infantile convulsions and choreoathetosis); MJD, Machado - Joseph - Krankheit; NBIA, neurodegeneration with brain iron accumulation, Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn; PED, paroxysmale anstrengungsinduzierte Dyskinesie, paroxysmale exercise - induced dyskinesia; PKAN, Pantothenat - Kinase - assoziierte Neurodegeneration; PKD, Paroxysmale kinesigene Dyskinesie (paroxysmale kinesigene Chorea); PNKD, Paroxysmale nicht kinesigene Dyskinesie (Dystonie Typ 8); SCA (- 1, - 3, - 17), Spinocerebelläre Ataxie; TARDBP, TAR DNA binding protein

## Symptomatische Chorea-Formen

Während die dem Spektrum des rheumatischen Fiebers zugehörige Chorea Sydenham in westlichen Ländern nur mehr selten auftritt, ist sie in den Schwellen- und Entwicklungsländern die häufigste Ursache von Chorea bei Kindern.<sup>5</sup> Sie tritt typischerweise 4-8 Wochen nach einer durch beta-hämolyisierende Streptokokken bedingten Pharyngitis/Tonsillitis auf.

Etwa ein Viertel der Patienten mit rheumatischem Fieber entwickelt eine Chorea. 60-80% der Kinder leiden gleichzeitig unter einer Endokarditis, meist mit Beteiligung der Mitralklappe. Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 8. bis 10. Lebensjahr. Selten tritt die Erkrankung vor dem 5. oder nach dem 30. Lebensjahr auf. Mädchen sind häufiger betroffen als Knaben. Motorisch fallen die Patienten durch eine meist generalisierte Chorea (seltener durch eine Hemichorea) und motorische Impersistenz, gelegentlich durch Tics,

Hypotonie oder eine Schwäche auf. Psychiatrische Begleitsymptome (Affektlabilität, Aufmerksamkeitsstörung, Zwangsstörung) sind häufig. Diagnostisch ist die gleichzeitige Erhöhung von ASLO-Titer und antiDNAse B (Sensitivität 95%, Spezifität 90%). Der Pathomechanismus ist eine Kreuzreaktion von Antistreptokokken-Antikörpern mit Epitopen an Basalganglienzellen (Antibasalganglien-Antikörper). Die Langzeitprognose ist günstig mit spontaner Remission innerhalb von Monaten bei zumindest der Hälfte der

**Tabelle 2 (Teil A)**

### Differenzialdiagnose symptomatischer Chorea-Formen

modifiziert nach Ref. 9

#### Erworbene (symptomatische) Ursachen

Autoimmun bedingte choreatische Syndrome	Infektiöse Ursachen
Sydenham Chorea (Chorea minor)	HIV - Enzephalopathie
Autoimmune Basalganglien Enzephalitis	Virale Enzephalitis (Mumps, Masern, VZV, HSV, Viren der ECHO - Gruppe)
SLE und Antiphospholipid - Antikörper - Syndrom	Neuen Variante der Creutzfeldt - Jakob - Erkrankung (vCJE)
Chorea gravidarum	Diphtherie
klassische paraneoplastische Syndrome (AK gegen intrazelluläre Antigene: Anti CV2/CRMP - 5, Anti - Hu, Anti - Yo, Anti - Ma2/Ta)	bakterielle Endokarditis
Autoimmunenzephalitiden fakultativ - paraneoplastischer Genese (AK gegen synaptische Antigene: NMDA - R, GABAB - R, IgLON5, LGI1, GAD65; CASPR2)	Neurobrucellose
PANDAS	Neurolues
Rasmussen - Syndrom	Neuroborreliose
Takayasu - Vaskulitis	Morbus Whipple
Zöliakie	Andere bakterielle Encephalitiden (Haemophilus influenzae, Streptokokkus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila)
SREAT	Zerebrale Toxoplasmose
Postinfektiöse oder postvaksinale Enzephalitis	ZNS Kryptokokkose
Post - HSV - Enzephalitis (bei negativer HSV - PCR, meist assoziiert mit NMDA - R AK)	Neuro - Zystizerkose

**Tabelle 2 (Teil B)**

## Differenzialdiagnose symptomatischer Chorea-Formen

modifiziert nach Ref. 9

### Strukturelle Läsionen der Basalganglien

Ischämische oder hämorrhagische Infarkte
Neoplasien (z.B. ZNS Lymphom, Hirnmetastase)
Abszedierende Läsionen (inkl. Toxoplasmoseabszesse und Tuberkulome)
Demyelinisierende Läsionen (osmotisches Demyelinisierungssyndrom der zentralen pontinen/extrapontinen Myelinolyse oder MS-Plaques)

### Metabolische, endokrine, hämatologische und toxische Ursachen

Nicht - ketotische Hyperglykämie bei Diabetes mellitus	Nierenversagen
Hypoglykämie	Vitamin B12 Mangel
Hypo/Hypnatriämie	Myeloproliferative Erkrankungen (v.a. PRV, ET)
Hypokalziämie	Kohlenmonoxid
Hypoparathyroidismus	Mangan
Hyperthyreose / SREAT	Quecksilber
Akute intermittierende Porphyrrie	Thallium
Leberversagen inkl. chronisch erworbene hepato - zerebrale Degeneration	Organophosphate

### Medikamenten und Drogen -induzierte Chorea

AK, Antikörper; HSV, Herpes simplex Virus; ET, Essentielle Thrombozytämie; MS, Multiple Sklerose; PANDAS, engl. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection; PRV, Polycythaemia (rubra) vera; SLE, Systemischer Lupus erythematodes; SREAT, Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis; vCJE, neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung; VZV, Varizella Zoster Virus; -R, -Rezeptor

Patienten. Allerdings können während der Schwangerschaft oder unter oralen Kontrazeptiva Rezidive auftreten.<sup>5</sup>

Zu den häufigsten Ursachen sporadischer Chorea in westlichen Ländern zählen die vaskulär-bedingte Chorea, die medikamentös-induzierte Chorea, die AIDS-assoziierte Chorea, metabolische Störungen wie Hyperglykämie, Hyponatriämie und Hypoxie.<sup>13</sup> Eine

Hemichorea ist die häufigste Bewegungsstörung bei AIDS. Auslösend sind meist striatale Toxoplasmose-Abszesse, seltener Kryptokokken-Infektionen, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, eine HIV Enzephalitis oder Medikamente.<sup>5</sup> Antipsychotika und L-Dopa sind die Medikamente, die am häufigsten Hyperkinesien auslösen. Ein Überblick über Medikamente, die mit Chorea assoziiert werden, findet sich in

**Tabelle 3.** Tardive Dyskinesien werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

Absetzphänomene („withdrawal emergent syndrome“) können Manifestationen von tardiven Dyskinesien bei Erwachsenen stark ähneln.<sup>14</sup> Diese Dyskinesien treten nach abruptem Absetzen von Antipsychotika nach lang andauerndem Gebrauch auf. Im Gegensatz zur klassischen tardiven

**Tabelle 3**

## Medikamente und Drogen, die Chorea auslösen können *modifiziert nach Ref. 9*

Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Phenothiazin, Butyrophenon, Benzamide und andere FGAs) inkl. Antiemetika (Metoclopramid)
Medikamente zur Behandlung des M. Parkinson (L - DOPA, Dopaminagonisten, Anticholinergika)
NGAs
Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Gabapentin, Lamotrigin)
Kalziumkanalblocker (Cinnarizin, Flunarizin, seltener Verapamil)
Steroide/orale Kontrazeptiva
Lithium
Tricyclische Antidepressiva
Anti - Malaria Medikamente
Antihistaminika (H1 - R und H2 - R)
viele andere Medikamente (Baclofen, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin, ...)
Psychostimulantien (Methylphenidat, Amphetamine, Pemolin, Kokain)

FGA, Antipsychotika der ersten Generation (First Generation Antipsychotic Drug); H1 - R, Histamin 1 Rezeptor; H2 - R, Histamin 2 Rezeptor; NGA, Antipsychotika der neueren Generation (New Generation Antipsychotic Drug); L - DOPA, L - 3,4 - Dihydroxyphenylalanin;

Dyskinesie ist der untere Gesichtsbereich seltener betroffen, die Hyperkinesien betreffen primär die Gliedmaßen, den Hals und den Rumpf. Dyskinesien im Rahmen der Absetzphänomene treten üblicherweise einige Tage nach Absetzen der antipsychotischen Medikation auf.

Der Verlauf ist kürzer und benigner als bei tardiven Dyskinesien.<sup>14</sup> Sie klingen nach kurzer Zeit – meist innerhalb von 3 Monaten – spontan ab und sind nicht den tardiven Dyskinesien zuzurechnen.

## Tardive Dyskinesien

Antipsychotika sind der Goldstandard in der Behandlung von Schizophrenie sowie akuter Manie und finden auch im Management von nichtpsychotischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz häufig im Off - Label - Bereich breite Anwendung.<sup>14</sup> Entsprechend ihrer Markteinführung kann die Gruppe der Antipsychotika in Antipsychotika der ersten Generation (First Generation Antipsychotic Drugs [FGA]) und der neueren Generation (New Generation Antipsychotic Drugs [NGA]) eingeteilt werden.<sup>14</sup>

Nachdem in den 1950er Jahren die Neuroleptika, wie FGA damals genannt wurden, eingeführt wurden, wurde klar, dass diese, wie alle Dopaminrezeptor-Antagonisten, mit einem erhöhten Risiko für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen vergesellschaftet sind.<sup>14</sup> Tardive Dyskinesien zählen zu den schwerwiegendsten motorischen Nebenwirkungen von Dopaminrezeptor-Antagonisten, da sie häufig irreversibel sind und zu permanenter Behinderung führen können.<sup>14</sup> Möglicherweise wegen ihrer relativ stärkeren Affinität zu Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im Vergleich zu striatalen Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren definieren sich NGAs durch ein deutlich geringeres Risiko für die Induktion extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Allerdings treten extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von NGA (insbesondere bei Risperidon und Amisulprid) bei einer nicht zu vernachlässigenden Zahl von Patienten auf.<sup>14</sup> Ausnahmen stellen Clozapin und Quetiapin dar, deren Affinität zu striatalen Dopamin-Rezeptoren bevorzugt D<sub>1</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptoren und weniger

D2-Rezeptoren betrifft. Daher haben sie ein geringes bis vernachlässigbares Risiko für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Allerdings können Quetiapin mehr als Clozapin in höheren Dosierung, insbesondere bei organisch-psychiatrischer Störungen, auch zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen führen.

Nach längerem Antipsychotika-Gebrauch ausgelöste und nach ihrem Absetzen persistierende Bewegungsstörungen werden unter dem Begriff der tardiven Dyskinesien zusammengefasst.<sup>15</sup> Der Begriff „tardiv“ leitet sich historisch aus dem französischen ab („tardif“) und bedeutet langsam bzw. verzögert, während der Begriff „Dyskinesie“ (griechisch: dys = miss sowie kinesis = Bewegung) abnorme bzw. gestörte Bewegung bedeutet. Unter dem Überbegriff „tardive Dyskinesien“ wurden unterschiedliche Bewegungsstörungen beschrieben.<sup>14</sup> In jüngerer Zeit besteht die Tendenz, den Begriff klassische „tardive Dyskinesie“ für orobuccolinguale Dyskinesien zu reservieren und eine spezifischere Terminologie, die auf der Phänomenologie der einzelnen Subtypen des tardiven Syndroms basiert, zu verwenden.<sup>14</sup> Das Spektrum dieser Bewegungsstörungen umfasst neben der Chorea auch Dystonien, Myoklonien, Tics, Stereotypien, Tremor und tardive okulogyre Krisen.

Prinzipiell können alle Antipsychotika und als Antiemetika verwendete zentral wirksame Dopaminrezeptor-Antagonisten (z.B. Metoclopramid) tardive Dyskinesien auslösen.

## Klassische tardive Dyskinesien

Tardive Dyskinesien betreffen am häu-

figsten die orobuccolinguale Region (klassische tardive Dyskinesien). Risikofaktoren sind unter anderem höheres Alter und weibliches Geschlecht. Die Dyskinesien erscheinen im Gegensatz zu den meisten anderen Chorea-Formen stereotyper, repetitiver und teilweise sogar rhythmisch („rhythmische Chorea“). Es treten komplexe, repetitive Bewegungen von Mund, Zunge und Kieferregion auf. Im Gegensatz zu primären Chorea-Formen sind Stirn- und Augenregion kaum betroffen. Auch das Schlucken ist in der Regel kaum beeinträchtigt. Assoziiert sind häufig Flexion-Extensions-Bewegungen der Finger, Wippbewegungen des Rumpfes und respiratorische Dyskinesien. Anticholinergika führen zu einer Verstärkung klassischer, choreatischer, tardiver Dyskinesien. Die Patienten

leiden häufig gleichzeitig unter anderen Antipsychotika-induzierten Bewegungsstörungen ([Tabelle 4](#)).

## Tardive Dystonie

Tardive Dystonien sind seltener, aber stärker behindernd als klassische tardive Dyskinesien.<sup>16</sup> Risikofaktoren sind jüngerer Alter und männliches Geschlecht. Die durchschnittliche Expositionszeit gegenüber Antipsychotika ist kürzer als für klassische tardive Dyskinesien. Tardive Dystonien können jeden Körperteil betreffen, treten aber am häufigsten in der kraniozervikalen Region, klassischerweise als Retrocollis, in Erscheinung. Wie bei primärer Dystonie sind sensorische Tricks (geste antagonistique) häufig wirksam.

**Tabelle 4**

### Durch Antipsychotika („Neuroleptika“) induzierte Bewegungsstörungen

Frühdyskinesien (akute dystone Reaktionen)

Akathisie

„Neuroleptika“-induziertes Parkinson-Syndrom

„Neuroleptika“-induzierter Tremor

Malignes Neuroleptika-Syndrom

Tardive „Neuroleptika“-induzierte Bewegungsstörungen

- Klassische tardive Dyskinesien
- Tardive Dystonie
- Tardive Akathisie
- Tardive Tics
- Tardive Stereotypien
- Tardiver Tremor
- Tardive Myoklonien
- Tardive okulogyre Krisen



# Tics und Gilles de la Tourette Syndrom

Tics sind meist kurze, repetitiv, aber nicht rhythmisch auftretende, stereotype Bewegungen. Typisch ist ihre kurzzeitige Unterdrückbarkeit. Dies führt aber zu einer zunehmenden inneren Spannung, die sich nach Ausführung der Tic-Bewegung löst. Tics betreffen bevorzugt die Kopf-, Augen-, Hals- und Schulterregion.

Man unterscheidet einerseits einfache und komplexe, andererseits motorische und vokale bzw. phonische Tics. Letztere entstehen durch Luftbewegungen durch Larynx (vokale Tics) bzw. Nase, Mund oder Pharynx (phonische Tics). Einfache Tics betreffen nur eine Muskelgruppe und sind meist rasche, oft flüchtige Bewegungen wie Augenblinzeln, Kopfbewegungen oder Räuspern. Sie können aber auch einen langsameren, Dystonie-ähnlichen Charakter haben, wie z. B. Verdrehen des Rumpfes.

Komplexe Tics ähneln willkürlichen Handlungen, sind aber nicht zielgerichtet und häufig repetitiv. Beispiele sind das wiederholte Berühren von Gegenständen oder Hüpfen.

Tics treten häufig in Clustern auf. Psychische Anspannung kann Tics verstärken. Auf der anderen Seite werden Tics von den Patienten in entspannten, vertrauten Situationen eher zugelassen. Während der klinischen Untersuchung sind bei vielen Patienten keine Tics zu beobachten, während sie im Wartezimmer oder auf Heimvideos ausgeprägt sein können.<sup>1</sup>

Tics sind das Hauptmerkmal des Gilles de la Tourette Syndroms. Definitionsge-

mäß treten dabei vor dem 18. Lebensjahr multiple motorische und zumindest ein vokaler Tic auf. Die Symptomatik muss über mindestens 1 Jahr bestehen und darf nicht durch eine andere neurologische Erkrankung oder durch Drogengebrauch erklärbar sein.<sup>17</sup>

Assoziierte Kopro- und Echo-Phänomene, die in der Öffentlichkeit als typisch für das Tourette-Syndrom angesehen werden, treten nur bei etwa einem Drittel der Patienten auf. Zu diesen Störungen zählen Koprolalie (vokale „Fluch“-Tics), Kopropraxie (Fluch-Gesten als Tics), Echolalie und Echopraxie (Nachsprechen oder Nachahmen anderer), Palilalie (rasche Wiederholung von Wörtern oder Wendungen) und Palipraxie (rasche Wiederholung von Aktivitäten). Sie treten losgelöst vom affektiven und sozialen Kontext aufgrund eines massiven inneren Drangs auf.

Es besteht eine Komorbidität mit dem Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHD), Zwangsstörungen, Impulskontrollstörungen, Depression und Angststörungen.<sup>17</sup> Bei einer Dauer der Tic-Störung von unter einem Jahr spricht man von transienten Tics. Als chronische multiple Tic-Störung wird das isolierte Auftreten multipler motorischer oder multipler vokaler Tics bezeichnet. Das

gemeinsame Vorkommen von Gilles de la Tourette Syndrom und isolierten Tics in denselben Familien spricht für einen gemeinsamen genetischen Hintergrund. Vermutet wird, dass es sich bei isolierten Tics um eine abortive Form des Tourette Syndroms handeln könnte.

Zu den Ursachen sekundärer Tics zählen unter anderem erbliche Erkrankungen wie die Huntington Krankheit, Medikamente, Drogen (besonders Cocain und Amphetamine) und Entwicklungsstörungen (z.B. Autismus).

Tics sind die häufigste Bewegungsstörung bei Kindern. Bei bis zu 10% der Kinder im Grundschulalter zeigen sich vorübergehend Tics. Knaben sind viermal häufiger betroffen als Mädchen. Die Prävalenz des Tourette Syndroms liegt bei etwa 1%.<sup>18</sup> Die Tics treten dabei typischerweise zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr auf und betreffen initial häufig die Kopf- und Halsregion. Sie nehmen über die Zeit an Intensität zu, erreichen ihr Maximum meist zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr und bessern sich häufig in Adoleszenz bzw. Erwachsenenalter.

Erst im Erwachsenenalter auftretende Tics sollten immer Anlass zu einer eingehenden organischen Abklärung geben.<sup>17</sup>

**Tabelle 5**

## Klassifikation von Tic-Störungen

Gilles de la Tourette Syndrom

Transiente Tics

Chronische multiple Tics

Sekundäre Tic-Störung

Andere Tic-Störungen

# Pharmakologie von Tetrabenazin

Tetrabenazin (Ro 1-9569) wurde erstmals in den 1950-er Jahren in den Forschungslabors von Hoffmann-La Roche in Basel als Antipsychotikum mit Reserpin-ähnlicher Aktivität synthetisiert. Initiale klinische Studien bei Schizophrenie-Patienten zeigten eine antipsychotische Wirksamkeit.<sup>19</sup> Die weitere Entwicklung als Antipsychotikum wurde aber wegen des stärkeren Effekts Dopaminrezeptor-blockierender Substanzen wie der Phenothiazine aufgegeben.<sup>19</sup> Über einen antichorea-tischen Effekt wurde erstmals bereits 1960 berichtet.<sup>20</sup>

## Chemie und Pharmakokinetik

Tetrabenazin ist ein Benzoquinolizin-Derivat mit dem chemischen Namen 2-Oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzoquinolizin. Es handelt sich um eine weiße kristalline Substanz mit bitterem Geschmack.<sup>20</sup>

Die Pharmakokinetik von Tetrabenazin ist aufgrund der Entwicklung der Substanz in den 50-er Jahren schlecht untersucht. Zudem gibt es Hinweise für relativ ausgeprägte interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tetrabenazin.<sup>21</sup> Die Substanz liegt als Razemat von 2 Stereoisomeren ((+) und (-) Tetrabenazin) mit unterschiedlicher Chiralität am Kohlenstoffatom 11 vor.<sup>22</sup> Sie wird nach oraler Einnahme rasch aus dem Darm resorbiert und unterliegt einem hohen first-pass-Effekt in der Leber.<sup>21</sup> Die Muttersubstanz wird in hohem Ausmaß zu  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrötetrabenazin, jeweils wieder als (+) und (-) Isomer, metabolisiert. Daneben sind zahlreiche andere Metaboliten bekannt. Nach Einnahme von Tetrabenazin wird der Großteil renal in Form von Metaboliten und nur ein geringer Teil im Stuhl ausgeschieden.

Die Plasma-Halbwertszeit von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrötetrabenazin ist mit 4-8 bzw. 2-4 Stunden länger als jene von Tetrabenazin; die Plasmaspiegel von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrötetrabenazin sind wesentlich höher als jene der Mut-

tersubstanz.<sup>23</sup> Die Muttersubstanz Tetrabenazin ist stärker Plasmaprotein-gebunden (>80%) als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrötetrabenazin (>60%). 11C markiertes  $\alpha$ -Dihydrötetrabenazin wird erfolgreich als Ligand für die Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt, wobei nur das (+) Isomer eine relevante Bindung an den vesikulären Monoamintransporter (VMAT2) aufweist. PET Studien zeigen eine rasche und starke Anreicherung von (+)  $\alpha$ -Dihydrötetrabenazin im Striatum.<sup>24</sup>

Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit muss Tetrabenazin 2- bis 3-mal täglich verabreicht werden. Klinische Studien zeigen, dass der antichorea-tische Effekt einer Einzeldosis 3 bis 8 Stunden (im Mittel 5 Stunden) anhält.<sup>25</sup> In der klinischen Praxis werden im Einzelfall ein verzögertes Ansprechen und eine längere klinische Wirkdauer beobachtet. Dies könnte durch die interindividuell stark variable Biotransformation der Substanz bedingt sein (s.u.).

Tetrabenazin ist Plazenta-gängig, bislang sind aber keine Fälle von Teratogenität bekannt. Da Tetrabenazin auch über die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte die Gabe bei stillenden Müttern unterbleiben.<sup>20</sup>

Bei Patienten mit schwacher Aktivität des Cytochrom P450-Isoenzym CYP2D6 (schwache Metabolisierer) und nach Einnahme starker CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Bopropion) ist mit erhöhten Plasmaspiegeln von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrötetrabenazin zu rechnen. Diese Patienten sollten nur niedrige Dosen von Tetrabenazin einnehmen.<sup>21</sup>

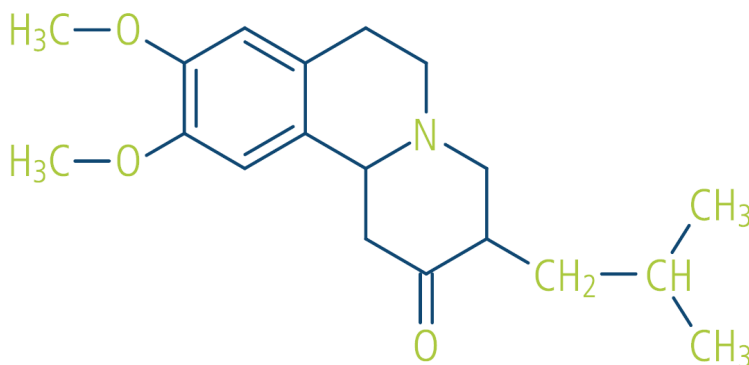


Abbildung 1 – Chemische Struktur von Tetrabenazin

## Wirkmechanismus

Tetrabenazin bzw. seine aktiven (+) isomeren Metaboliten blockieren durch Bindung an den vesikulären Monoamintransporter (VMAT2) den Transport von Dopamin und anderen Monoaminen in präsynaptische Vesikel und führten damit zu einer Monoamin-Depletion im ZNS (**Abbildung 2**).

Klassische Neurotransmitter müssen vor ihrer Freisetzung in präsynaptisch lokalisierte Vesikel verpackt werden. Für Monoamine sind zwei solcher

Transporter bekannt. VMAT1 findet sich bevorzugt in peripheren Geweben und ist besonders für die präsynaptische Speicherung von Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin verantwortlich. VMAT2 ist überwiegend im ZNS exprimiert und transportiert Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin und Histamin in präsynaptische Vesikel. Außerhalb des ZNS findet sich der VMAT2 in hoher Konzentration in den Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas.<sup>26</sup>

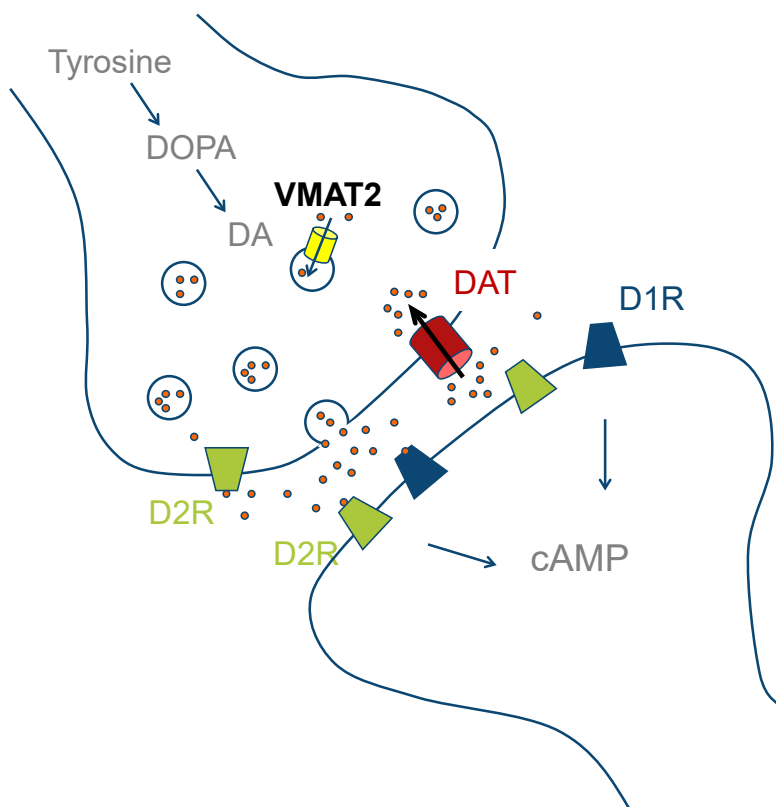
Tetrabenazin bindet mit hoher Affinität selektiv an den VMAT2 und führt damit bei niedriger Dosis zu einer reversiblen Blockade des Transporters. Dies führt

der Literatur nach zu einer präferenziellen Depletion von Dopamin. Ex vivo Studien bei Ratten zeigten unter Tetrabenazin jedoch eine vergleichbare, ca. 40%-ige Reduktion von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn.<sup>27</sup>

Daneben binden Tetrabenazin bzw. Metaboliten mit niedriger Affinität an Dopamin D2 Rezeptoren. Hohe Dosen blockieren die Wirkung des Dopaminagonisten Apomorphin. Es ist von einer zumindest schwachen Blockade prä- und postsynaptischer D2 Rezeptoren unter hohen Dosen auszugehen.<sup>28</sup> Dies könnte für das seltene Auftreten von dystonen Früh dyskinesien unter Tetrabenazin verantwortlich sein.<sup>29</sup> Die präsynaptische Dopamin-Depletion und eine eventuell zusätzliche schwache Blockade von D2 Autorezeptoren unter Tetrabenazin führen zu einer Steigerung des Dopamin-Umsatzes in dopaminergen Zellen.

Die Datenlage hinsichtlich potentieller neuroprotektiver oder -toxischer Effekte ist widersprüchlich. Der vesikuläre Monoamintransporter sequestriert nicht nur Monoamine, sondern auch Exotoxine wie MPP+.<sup>30</sup> Die Blockade des VMAT2 könnte daher theoretisch toxische Effekte haben. Tatsächlich führte die wiederholte Tetrabenazin-Gabe über 7 Tage bei Ratten zu histologischen Veränderungen in der Substantia nigra.<sup>31</sup> Andererseits verzögerte die Tetrabenazin-Behandlung den striatalen Zellverlust in einem transgenen Mausmodell der Huntington Krankheit.<sup>32,33</sup> Dieser neuroprotektive Effekt im Tiermodell wird durch die Blockade eines synergistischen toxischen Effekts von Dopamin (vermittelt über D1 Rezeptoren) und Glutamat in der Pathogenese der HD erklärt.<sup>32</sup>

Reserpin ist die Substanz mit der engsten pharmakologischen Verwandtschaft



**Abbildung 2** – Schema der dopaminergen Synapse im Striatum mit vesikulärem Monoamintransporter (VMAT2; in gelb). Tetrabenazin führt durch reversible Blockade des VMAT2 zur Monoamindepletion. DA: Dopamin; DAT: Dopamintransporter; D1R und D2R: Dopamin D1 und D2 Rezeptor.

© W. Pirker, Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

zu Tetrabenazin. Reserpin bindet nicht nur an den VMAT2, sondern führt auch zu einer Blockade des in der Peripherie lokalisierten VMAT1. Die Bindung ist im Gegensatz zu Tetrabenazin irreversibel, die Halbwertszeit wesentlich länger. Dies erklärt vermutlich die wesentlich stärkere und länger anhaltende Blutdrucksenkung und die stärkeren gastrointestinalen Nebenwirkungen von Reserpin. Im Gegensatz zu Tetrabenazin bindet Reserpin aber nicht an Dopamin Rezeptoren. Der raschere Wirkungseintritt und die Reversibilität des klinischen Effekts einschließlich von Nebenwirkungen stellen einen Vorteil von Tetrabenazin dar.<sup>20</sup>

In den letzten Jahren wurden zwei Derivate von Tetrabenazin (Valbenazin und Deutetetrabenazin) als VMAT2 Blocker der neueren Generation entwickelt und in umfangreichen klinischen Studien bei verschiedenen hyperkinetischen Bewegungsstörungen getestet. Valbenazin ist eine Prodrug, die durch Kopplung mit der Aminosäure Valin entsteht und nach Resorption durch Hydrolyse zu reinem (+)  $\alpha$ -Dihydrotetrabenazin umgewandelt wird.<sup>22</sup> Infolge der längeren Halbwertszeit dieses Metaboliten ist eine einmal tägliche Dosierung möglich. Deutetetrabenazin entsteht durch Austausch der Wasserstoffatome durch (das schwerere Wasserstoffisotop)

Deuterium in den zwei Methoxy-Gruppen des Tetrabenazin. Diese zwei Methoxygruppen sind die Angriffspunkte der Cytochrom-CYP2D6-Oxidation. Die Deuterierung führt zu einer verlangsamteten Metabolisierung und damit zu einer längeren Wirkdauer der Substanz. Deutetetrabenazin muss daher nur 2-mal täglich verabreicht werden. Deutetetrabenazin ist wie Tetrabenazin ein Razemat von 2 Stereoisomeren mit unterschiedlicher Chiralität am Kohlenstoffatom 11 und wird daher wie Tetrabenazin zu vier Hauptmetaboliten, das (+) und (-) Isomer von deuteriertem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydrotetrabenazin, metabolisiert.<sup>34</sup>

## Studienlage zu Tetrabenazin und den neuen VMAT2-Hemmern

Zum Einsatz von Tetrabenazin in der Behandlung verschiedenster hyperkinetischer Bewegungsstörungen liegen über 30 Fallberichte, 10 retrospektive Übersichten, 24 offene und 10 kontrollierte Studien aus den letzten fünf Jahrzehnten vor. Von Relevanz für die klinische Anwendung ist die Datenlage vor allem in der Behandlung von Patienten mit der Huntington-Krankheit und Patienten mit tardiven Dyskinesien. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Tetrabenazin wurden in den letzten Jahren neue, reversible, selektive VMAT2-Hemmer entwickelt, welche allerdings in Europa nicht erhältlich sind. Während das deuterierte Tetrabenazin (Deutetetrabenazin) sich sowohl bei der Chorea bei der Huntington-Erkrankung als auch bei tardiven Dyskinesien in randomisierten, kontrollierten Studien als wirksam erwiesen hat, war Valbenazin,

eine Prodrug eines Tetrabenazin-Isomers, in der Behandlung von tardiven Dyskinesien wirksam.

### M. Huntington

Die choreatischen Hyperkinesien bei der Huntington-Krankheit sind häufig - insbesondere in den Frühstadien der Erkrankung - nicht sehr beeinträchtigend für den Patienten. Die Indikation zum Beginn einer Behandlung sollte daher zurückhaltend gestellt werden und nur bei schwerer, im Alltag störender Ausprägung der Chorea erfolgen.

Erste Berichte über die Wirksamkeit von Tetrabenazin in der Behandlung von Chorea stammen aus den 1960er Jahren.<sup>35,36,37</sup> Die Wirksamkeit von

Tetrabenazin auf choreatische Hyperkinesien wurde seitdem in einer Vielzahl klinischer Studien nachgewiesen; bei den meisten Berichten handelt es sich aber um retrospektive, offene Analysen an kleinen Patientenzahlen und mit uneinheitlichen Messinstrumenten.<sup>38,39,40</sup> Nur wenige Studien wurden bislang in randomisiertem, kontrolliertem Design durchgeführt. Nach der ersten, Placebo-kontrollierten Studie an 9 Huntington-Patienten im Jahr 1974,<sup>41</sup> in welcher Tetrabenazin bereits als Mittel der Wahl zur symptomatischen Behandlung von choreatischen Hyperkinesien empfohlen wurde, wurde 2008 schließlich eine große, multizentrische Phase-III-Studie zur klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tetrabenazin als antichoreatische Therapie bei Huntington-Patienten von der Huntington

Study Group publiziert (TETRA-HD Studie).<sup>42</sup> 84 Huntington-Patienten wurden hierfür über 3 Monate mit Tetrabenazin (n=54) oder Placebo (n=30) behandelt. Die Dosierung wurde entsprechend der Verträglichkeit um 12,5 mg pro Woche auf eine Maximaldosis von 100 mg pro Tag gesteigert. Die best-verträgliche Dosierung wurde dann über den folgenden Studienzeitraum von 7 Wochen beibehalten, gefolgt von einer 1-wöchigen Ausschleichphase. Tetrabenazin führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Chorea, erhoben als Differenz des „Chorea Subscores“ der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), einer semiquantitativen Skala zur Erfassung der motorischen Behinderung bei M. Huntington.<sup>43</sup> Zudem war in der Tetrabenazin-Gruppe eine deutlichere Verschlechterung der Chorea in der einwöchigen Wash-out-Phase zu beobachten.

Auch der klinische Gesamteindruck, dokumentiert anhand der Clinical Global Impression Scale (CGI), verbesserte sich bei 45,1% der mit Tetrabenazin behandelten Patienten, verglichen mit nur 6,9% der Patienten in der Placebo-Gruppe. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in der Tetrabenazin-Gruppe signifikant häufiger auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 4 Patienten zum Ausscheiden aus der Studie führten (Suizid, Sturz mit konsekutivem intracerebralem Hämatom, Brustkrebs, suizidale Gedanken), während in der Placebo-Gruppe keine schweren unerwünschten Wirkungen zu beobachten waren. Die häufigsten, dosisabhängigen Nebenwirkungen von Tetrabenazin umfassten Sedierung (31,5%), Schlaflosigkeit (25,9%) Abgeschlagenheit (22,2%) und depressive Verstimmung (14,8%). Diese Nebenwirkungen waren nach entsprechender Dosisanpassung in der Regel reversibel.

An die doppelblinde Phase der TETRA-HD wurde eine offene follow-up Studie angeschlossen, in welcher 75 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 80 Wochen mit Tetrabenazin behandelt wurden.<sup>44</sup> Die Dosis wurde nach individueller Verträglichkeit - maximal aber bis zu einer Tagesdosis von 200 mg - titriert. 45 der insgesamt 75 Patienten beendeten die Studie, wobei drei Patienten aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Depression, suizidale Gedanken, vocale Tics) ausschieden. Nach 80 Wochen wurde eine anhaltende, effektive Unterdrückung der choreatischen Hyperkinesen bei den verbleibenden 45 Patienten beobachtet.

Die Ergebnisse der TETRA-HD Studie und der angeschlossenen offenen Langzeitbeobachtung stimmen mit den Ergebnissen der älteren, retrospektiven und offenen Studien überein und dokumentieren eine gute Wirksamkeit von Tetrabenazin auf die Chorea von Huntington-Patienten. Auch in einem vor der Einführung der VMAT2 Blocker der neueren Generation publiziertem Cochrane Review zur symptomatischen Behandlung der Huntington Krankheit wird Tetrabenazin als einziges Medikament mit guter klinischer Evidenz zur symptomatischen Behandlung von Huntington-assoziiierter Chorea angeführt.<sup>45</sup>

Trotz des eindeutigen antichoreatischen Effekts kann der Einsatz von Tetrabenazin bei Huntington-Patienten in der Praxis aufgrund von Nebenwirkungen manchmal limitiert sein.<sup>46</sup> Manche Nebenwirkungen werden hierbei zumindest teilweise auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tetrabenazin mit einer nur kurzen Plasmahalbwertszeit, welche in der Regel eine dreimal tägliche Einnahme erforderlich macht, und starken Fluktuationen in der Plasmakonzentration

zurückgeführt. Durch die bei dem Tetrabenazin-Derivat Deutetabenazin verlangsamte Metabolisierung mit geringeren Schwankungen in der Plasmakonzentration wird nun eine Reduktion von Nebenwirkungen bei unveränderter klinischer Wirksamkeit erhofft.

Tatsächlich konnte die Effektivität von Deutetabenazin in der Behandlung von Huntington-assoziiierter Chorea 2016 in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie der Huntington Study Group (FIRST-HD Studie) bestätigt werden: An einer Kohorte von 90 Patienten mit genetisch gesicherter Huntington-Krankheit zeigte sich nach einer Aufdosierungsphase von 8 Wochen und einer stabilen Einnahmephase von 4 Wochen eine signifikante Besserung der Chorea gemessen anhand des Chorea Subscores des UHDRS im Vergleich zu Placebo (-4.4 Punkte vs. -1.9 Punkte).<sup>47</sup> Auch subjektiv berichteten 51% der Patienten in der aktiven Gruppe über einen Behandlungserfolg (gemessen anhand der Patient Global Impression of Change Scale, PGIC) verglichen mit nur 20% in der Placebogruppe. Als häufigste Nebenwirkung wurde in der Deutetabenazin-Gruppe über Müdigkeit berichtet (5 Patienten bzw. 11%), welche jedoch in den meisten Fällen keine Dosisreduktion erforderlich machte; der Unterschied zur Placebogruppe (2 Patienten, 4,4%) war nicht statistisch signifikant.

Von den Autoren der FIRST-HD-Studie wurde auch die offene ARC-HD-Studie durchgeführt, in welcher 37 Huntington-Patienten unter stabiler Therapie mit Tetrabenazin über Nacht mit einem Umrechnungsfaktor von 2:1 auf Deutetabenazin umgestellt wurden.<sup>48</sup> Die Umstellung führte zu keinerlei Zunahme der Chorea. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 8 Wochen konnte die Dosierung von

Deutetrabenazin im Anschluss durch den Behandler angepasst werden. Während die initiale Tagesdosis von Deutetrabenazin bei 18 mg/Tag lag erhielten die Patienten nach 8 Wochen eine mittlere Tagesdosis von 36 mg, was zu einer weiteren Abnahme des Chorea Subscores des UHDRS führte. Eine von den Autoren der Studie angeführte, mögliche Interpretation dieser Studiendaten ist, dass die Dosierung von Tetrabenazin aufgrund von Nebenwirkungen limitiert war und durch die bessere Verträglichkeit von Deutetrabenazin höhere Tagesdosen mit besserer Chorea-Kontrolle möglich waren. Ebenso kann eine geringe Unterdosierung mit Deutetrabenazin durch den aktuell verwendeten Umrechnungsfaktor von 2:1 nicht ausgeschlossen werden. Auch in ARC-HD wurde am häufigsten über Müdigkeit als Nebenwirkung von Deutetrabenazin berichtet (9 von 37 Patienten).

## Tardive Dyskinesien

Als ersten Schritt im Management von Patienten mit tardiven Dyskinesien ist das Absetzen der antipsychotischen Therapie oder eine Dosisreduktion der auslösenden Substanz in Erwägung zu ziehen. Für Patienten mit einer Langzeittherapie aufgrund von Schizophrenie oder bipolarer Störung sind Absetz- bzw. Dosisreduktionsversuche aber häufig keine Option.

Mehr als 20 Studien befassen sich mit der Behandlung von tardiven Syndromen durch Tetrabenazin. Die erste, doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie an einer kleinen Kohorte von 6 Patienten wurde bereits 1971 von Godwin-Austen et al. durchgeführt. 5 der 6 eingeschlos-

**Tabelle 6**

### Studien zur Effektivität von Tetrabenazin in der Behandlung tardiver Dyskinesien

Referenz	Studiendesign
<b>Kontrollierte Studien</b>	
<b>Godwin - Austen et al. 1971</b>	Doppelblind, placebo und aktiv - kontrolliert (Diazepam)
<b>Kazamatsuri et al. 1972</b>	Einfach verblindet, placebo - kontrolliert
<b>Kazamatsuri et al. 1973</b>	Doppelblind, placebo - und aktiv kontrolliert (Haloperidol)
<b>Asher et al. 1981</b>	Einfach verblindet, Cross - over
<b>Jankovic et al. 1982</b>	Doppelblind, placebo - kontrolliert, Cross - over
<b>Offene pro- und retrospektive Studien</b>	
<b>Jankovic et al. 1988</b>	Prospektiv
<b>Watson et al. 1988</b>	Prospektiv
<b>Jankovic et al. 1997</b>	Retrospektiv
<b>Ondo et al. 1999</b>	Prospektiv; verblindete Videoanalyse
<b>Paleacu et al. 2004</b>	Retrospektiv
<b>Kenney et al. 2007</b>	Retrospektiv

N (Patienten mit tardiven Dyskinesien)	Messinstrument	Prozentsatz d. Patienten mit klinisch deutlicher Besserung
6	Videoaufzeichnungen von Patienten nach jeweils einer Woche Behandlung mit Placebo, Diazepam und TBZ; Beurteilung mit 4 - Punkte Likert - Skala	83 %
24	Frequenz oro - mandibulärer Bewegungen, wöchentlich beurteilt durch verblindeten Rater	58 %
13	Frequenz oro - mandibulärer Bewegungen, wöchentlich beurteilt durch verblindeten Rater	NA
10	Geblindete Analyse von Videoaufzeichnungen nach 3 - wöchiger TBZ - Therapie in optimaler Dosierung	60 %
4	Videoaufzeichnungen unter Placebo und nach 3 - wöchiger TBZ - Therapie in optimaler Dosierung	100 %
44	Likert - Skala	Mittlere Besserung 2.3 Pkte auf 5 - Pkte Likert Skala
23	Likert - Skala	100 %
93 (tardive Stereotypie) 82 (tardive Dystonie)	Likert - Skala	89.3 % 80.2 %
20	AIMS anhand geblindeter Videoanalysen vor und nach Titrierung von TBZ;	54.2 % (nach geblindeten Ratern) 60.4 % (nach Patienten - selbsteinschätzung)
17	Bewertung anhand der CGiC	59 %
149	Likert - Skala	83.5 %

senen Patienten zeigten hierbei eine deutliche Besserung der von Phenothiazin induzierten Dyskinesien.<sup>49</sup> Kazamatsuri et al. verglichen 1973 die Wirksamkeit von Tetrabenazin und Haloperidol in der Behandlung von 18 Patienten mit ausgeprägten, Antipsychotika-induzierten oromandibulären Dyskinesien.<sup>50</sup> Obwohl der initiale Behandlungseffekt in der Gruppe der mit Haloperidol therapierten Patienten besser war, war die Symptomreduktion in der Tetrabenazin-Gruppe nach 18 Wochen noch andauernd, während in der Haloperidol Gruppe nach der Follow-up Periode keine anhaltende Wirkung nachgewiesen werden konnte.

Eine einfach verblindete, randomisierte Studie dokumentierte 1999 anhand von Videoaufzeichnungen eine deutliche Reduktion der modifizierten AIMS-Skala durch Tetrabenazin bei 20 Patienten mit Antipsychotika- oder Metoclopramid-induzierten Dyskinesien. (51) Retrospektive Aufzeichnungen des Baylor College of Medicine über 93 Patienten mit tardiver Stereotypie und 82 Patienten mit tardiver Dystonie zeigten deutliche Verbesserungen bei über 80% der Patienten.<sup>52</sup> Andere, großteils offene und retrospektive Studien erbrachten ähnliche Ergebnisse ([Tabelle 6](#)). Fast immer scheinen dabei schnelle, phasische Komponenten besser und auf kleinere Dosen von Tetrabenazin anzusprechen als tonische, langsame Komponenten. In Zusammenschau der publizierten Literatur scheint Tetrabenazin wirksam in der Behandlung tardiver Dyskinesien zu sein, die Datenlage ist allerdings unzureichend, da große doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien fehlen.

Über die Anwendung von Deutetrabenazin bei Patienten mit tardiven Dyskinesien wurden hingegen 2017 zwei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien publiziert: In der ARM-TD-Studie erhielten Pati-

enten Placebo oder eine Anfangsdosis von 12 mg Deutetrabenazin täglich, welches bis zum Erreichen einer zufriedenstellenden Wirkung, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder dem Erreichen der Maximaldosis von 48 mg/Tag gesteigert wurde; die mittlere Behandlungsdosis nach Ende der Titrierungsphase lag bei 38,8 mg/Tag. Nach einer stabilen Behandlungsphase von 6 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Dyskinesien anhand der Abnormal Involuntary Movement Skala (AIMS) im Vergleich zu Placebo (-3.0 vs. -1.6).<sup>53</sup>

Das Rating erfolgte hierbei jeweils zentralisiert und verblindet anhand von Videoaufzeichnungen. Ähnliche Ergebnisse lieferte die AIM-TD-Studie, in welcher 298 Patienten mit tardiven Dyskinesien in Gruppen mit 12 mg, 24 mg oder 36 mg Deutetrabenazin oder Placebo randomisiert wurden.<sup>54</sup> Nach einer Behandlungsphase von 12 Wochen fand sich eine signifikante Reduktion der Dyskinesien (wiederum gemessen anhand der zentralisiert und verblindet bewerteten AIMS-Skala) in den Behandlungsgruppen mit 24 mg und 36 mg Deutetrabenazin (-3,2 bzw. -3,3 vs. -1,4 in der Placebogruppe); eine Tagesdosis von 12 mg Deutetrabenazin führte nicht zu einer statistisch signifikanten Symptomlinderung gegenüber Placebo.

In beiden Studien wurde über eine gute Verträglichkeit von Deutetrabenazin mit Nebenwirkungsraten unter 4% berichtet; im Speziellen traten psychiatrische Nebenwirkungen unter Deutetrabenazin nicht häufiger auf als in der Placebogruppe. Auch eine an die beiden doppelblinden Studien ange-schlossene open-label Extensionsphase an 368 Patienten über insgesamt 106 Wochen zeigte kein erhöhtes Risiko für Depression oder Suizidalität unter der Behandlung mit Deutetrabenazin

im Vergleich zu Placebo bei anhaltend guter Wirksamkeit.<sup>55</sup>

Neben Deutetrabenazin wurde auch die Anwendung von Valbenazin bei Patienten mit tardiven Dyskinesien in den drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien KINECT, KINECT2 und KINECT3 untersucht.<sup>56,57,58</sup> Die Dosierung von Valbenazin unterschied sich dabei in allen 3 Studien leicht: Während die Patienten in KINECT und KINECT 3 jeweils in Gruppen mit fixierten Dosierungen von Valbenazin randomisiert wurden (50 und 100 mg Valbenazin vs. Placebo in KINECT, 40 und 80 mg Valbenazin vs. Placebo in KINECT 3), wurde Valbenazin in KINECT2 von einer Anfangsdosis von 25 mg/Tag nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit bis zu einer Maximaldosis von 75 mg/Tag gesteigert. Als primärer Outcome-Parameter wurde wieder die AIM-Skala herangezogen, welche anhand von Videoaufzeichnungen zentralisiert und verblindet bewertet wurde. Nach jeweils 6 Wochen zeigte sich in allen 3 Studien eine signifikante Reduktion der Dyskinesien in den Valbenazin-Gruppen versus Placebo, wobei der Therapieeffekt dosisabhängig war. Als Nebenwirkungen wurde über Kopfschmerzen, Akathisie und Müdigkeit/Sedierung berichtet; Depressionen oder Suizidalität wurde in diesen Studien nicht als Nebenwirkungen beobachtet.

An die KINECT3-Studie wurde eine open-label Extensionsphase über 42 Wochen mit einer anschließenden Wash-out Periode von 4 Wochen angeschlossen, wobei eine anhaltende Reduktion der Dyskinesien über die gesamte Behandlungsdauer mit einer neuerlichen Verschlechterung der AIMS-Werte auf Baseline-Niveau nach Absetzen der Therapie bestätigt werden konnte.<sup>59</sup>



Sowohl Valbenazin als auch Deutetrabenazin wurden von der FDA für die Behandlung tardiver Dyskinesien zugelassen; direkte Vergleichsstudien zwischen den drei VMAT2-Hemmern Tetrabenazin, Valbenazin und Deutetrabenazin existieren bis dato nicht.

Abschließend ist zu erwähnen, dass der klinische Subtyp der tardiven Syndrome in keiner der oben angeführten Studien näher definiert wurde; ob die neuen VMAT2-Hemmer bei allen Arten tardiver Dyskinesien dieselbe Wirksamkeit zeigen bleibt somit unklar.

## Gilles de la Tourette-Syndrom und Tics

Mehrere offene und retrospektive Studien berichten über eine gute Wirksamkeit von Tetrabenazin in der Behandlung von Tics und dem Tourette-Syndrom. Die größte retrospektive Analyse wurde 2007 von Kenney et al. publiziert; bei 76,7% der Patienten führte die Therapie mit Tetrabenazin zu einer deutlichen und anhaltenden Symptomreduktion über einen Zeitraum von 2,3 Jahren.<sup>25</sup> In **Tabelle 7** sind weitere offene und retrospektive Studien aufgeführt, die über eine Wirksamkeit von Tetrabenazin in der Behandlung

von Tics und dem Tourette-Syndrom berichten. Große, verblindete und kontrollierte Studien mit standardisiertem Messinstrument fehlen aber.

Für Deutetrabenazin wurde 2016 von Jankovic et al. die erste offene Studie an 23 Jugendlichen mit Tics bei Tourettesyndrom publiziert: nach einem Behandlungszeitraum von 8 Wochen zeigte sich eine Reduktion der Tics um 37,6% anhand der Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), welche von einem verblindeten Rater bewertet wurde. Auch subjektiv stuften 76% der Pati-

enten ihren Zustand unter der Therapie als „viel besser“ oder „sehr viel besser“ im Vergleich zu vor Behandlungsbeginn ein.<sup>60</sup>

Sowohl für Deutetrabenazin als auch für Valbenazin werden nun randomisierte, placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit Tourettesyndrom durchgeführt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452943> // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325010?term=valbenazine&rank=8>); jeweils sind die Ergebnisse noch ausständig.

**Tabelle 7**

### Studien zur Effektivität von Tetrabenazin in der Behandlung des Tourette-Syndroms

Referenz	Studiendesign	Patientenzahl	Prozentsatz der Patienten mit klinisch deutlicher Besserung
Sweet et al. 1974	Offen	5	40%
Shapiro et al. 1978	Offen	9	67%
Jankovic et al. 1982	Doppelblind, Cross-over	1	100%
Jankovic et al. 1984	Offen	9	78%
Jankovic et al. 1987	Retrospektiv	15	93%
Jankovic et al. 1988	Retrospektiv	17	94%
Jankovic et al. 1997	Retrospektiv	47	77%
Paleacu et al. 2004	Retrospektiv	9	33%
Kenney et al. 2006	Retrospektiv	92	77%
Kenney et al. 2007	Retrospektiv	77	83%

## Andere hyperkinetische Bewegungsstörungen

Die Datenlage zur Anwendung von Tetrabenazin bei anderen hyperkinetischen Bewegungsstörungen wie Blepharospasmus, Torticollis, generalisierter Dystonie und Myoclonus beschränkt sich auf kleine, unkontrol-

lierte Studien und Fallberichte.<sup>39,61,62</sup> Insgesamt scheint die Wirksamkeit von Tetrabenazin bei diesen Bewegungsstörungen deutlich geringer zu sein als bei Chorea und tardiven Dyskinesien und stellt deshalb nicht das Mittel der

ersten Wahl dar. Zur Anwendung von Valbenazin und Deutetrabenazin bei Patienten mit Dystonie oder Myoklonien existieren bislang keine Berichte.

## Anwendungssicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen von Tetrabenazin entstehen durch Monoamin-Depletion und sind nach Absetzen des Medikaments vollständig reversibel. Unter anderem zählen hierzu Sedierung und Somnolenz, Parkinsonismus, Depression, Schlaflosigkeit und Akathisie. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Angst, Agitation, Übelkeit und Erbrechen, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Verlängerung der QT-Zeit im EKG, orthostatische Hypotension und Hyperprolaktinämie.<sup>63</sup> Selten wurden unter Tetrabenazin-Therapie schwerwiegende Nebenwirkungen, wie maligne Hyperthermie,<sup>64</sup> akute dystone Reaktionen,<sup>29</sup> schwere Dysphagien,<sup>52</sup> und das maligne neuroleptische Syndrom<sup>65,66</sup> beobachtet. Zudem sind bei Huntington-Patienten Suizid-Fälle unter Einnahme von Tetrabenazin beschrieben.<sup>42,67</sup> Schwere Depressionen und vorbestehende Suizidalität sind

deshalb absolute Kontraindikationen für eine Behandlung mit Tetrabenazin. Die Datenlage hinsichtlich dem Nebenwirkungsprofil von Valbenazin und Deutetrabenazin ist vergleichsweise geringer. Auch wenn direkte Vergleichsstudien der beiden Substanzen mit Tetrabenazin fehlen, suggerieren publizierte Studien niedrigere Nebenwirkungsraten der neuen VMAT2-Hemmer. So wurde zum Beispiel von Claassen et al.<sup>68</sup> ein indirekter Vergleich von Deutetrabenazin und Tetrabenazin anhand der vom Studiendesign ähnlichen Studien FIRST-HD und TETRA-HD vom selben Studien-Konsortium (Huntington Study Group) durchgeführt, welcher eine signifikant niedrigere Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen (Agitiertheit, Akathisie, Depression, Müdigkeit/Sedierung, Insomnie) sowie seltenere Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

unter Deutetrabenazin zeigte. Interessanterweise erbrachte derselbe Vergleich der beiden Studien mit anderen statistischen Methoden von Rodrigues et al. keine signifikanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von Deutetrabenazin und Tetrabenazin.<sup>69</sup> Ergebnisse solcher indirekter Vergleiche sollten dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Beobachtungen aus der alltäglichen Praxis weisen auf eine insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aller VMAT2-Hemmer mit einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil hin. Ob im Speziellen neuropsychiatrische Nebenwirkungen unter den neuen VMAT2-Hemmern tatsächlich seltener auftreten wird sich in der Langzeitanwendung herausstellen.<sup>70</sup>

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson - Gesellschaft  
Priv. - Doz. Dr. Sylvia Boesch  
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria  
www.parkinson.at

#### EditorInnen:

Assoz. - Prof. Priv. - Doz. Dr. P. Schwingenschuh,  
Univ. - Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität  
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria  
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

#### Gestaltung & Druck:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.  
Agentur für kreative Kommunikation.  
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria  
www.goesseringer.at

Priv. - Doz. Dr. Atbin Djamshidian,  
Univ. - Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität  
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria  
atbin.djamshidian - tehrani@i - med.ac.at

## Stellenwert von Tetrabenazin in der Praxis

Bislang ist keine kausal wirksame oder neuroprotektive Therapie der Huntington Krankheit verfügbar. Die Behandlung des M. Huntington ist rein symptomatisch und zielt auf eine Verbesserung der Lebensqualität ab. Für die symptomatische Therapie choreatischer Dyskinesien stehen derzeit einige Substanzen zur Verfügung, die allerdings nur in geringem Maße der Prüfung in Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudien bei Huntington-Patienten unterzogen wurden. Aufgrund der geringen Evidenz für die einzelnen Substanzen basiert der Großteil der Empfehlungen auf offenen Studien, Kasuistiken oder Expertenmeinungen.<sup>71</sup>

VMAT2-Hemmer inkl. Tetrabenazin sind die einzige Substanzklasse mit erwiesenem antichoreatischem Effekt.<sup>45</sup> Bei der Therapie choreatischer Hyperkinesien bei der Huntington Krankheit ist zu berücksichtigen, dass die Chorea für die Patienten, insbesondere in Frühstadien, häufig nicht oder kaum behindernd ist. Aus diesem Grund sollte die Indikation zur medikamentösen Behandlung der choreatischen Hyperkinesien zurückhaltend gestellt und auf subjektiv störende oder schwere, behindernde choreatische Hyperkinesien beschränkt werden.<sup>72</sup> Sollte eine medikamentöse Therapie erforderlich sein, bieten die oben dargestellten Studiendaten eine solide Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von Tetrabenazin in der Behandlung der Chorea bei M. Huntington. Dementsprechend empfehlen auch die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei der Behandlung der Chorea bei der Huntington Krankheit bevorzugt den Einsatz von Tetrabenazin oder von Tiaprid.<sup>71</sup>

Für Tetrabenazin ist eine einschleichende Einstellung, beginnend mit 12,5 mg einmal täglich zu empfehlen, wobei die Dosis alle drei bis vier Tage um jeweils 12,5 mg erhöht werden kann. Bei für Nebenwirkungen besonders vulnerablen Patienten kann eine initiale Einstellung auf 2-3x6,25 mg versucht werden. Die Dosis kann wöchentlich um 12,5 bis 25 mg gesteigert werden. Tetrabenazin wird in Dosen von 2x12,5 mg bis 3x75 mg pro Tag verabreicht, die maximale Tagesdosis beträgt laut Anwendungsbeschreibung 200 mg. Somit liegt die Erhaltungsdosis zwischen 25 und 200 mg, wobei die meisten Patienten mit 50 bis 75 mg gut einzustellen sind.<sup>63</sup>

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird die Tagesdosis in der Regel auf 3 Einzeldosen verteilt. Es sollte immer bedacht werden, dass Pharmakokinetik und Metabolisierung von Tetrabenazin relativ ausgeprägten interindividuellen Schwankungen unterliegen können. Auch die Krankheitsprogression kann spätere Dosisanpassungen erforderlich machen. Tetrabenazin darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Die Verträglichkeit von Tetrabenazin ist im Allgemeinen relativ gut. Typische Nebenwirkungen sind Sedierung, Insomnie, Depression und Parkinsonismus. Studien bei Huntington Krankheit weisen auf eine mögliche Verstärkung der Suizidalität hin. Schwere Depressionen und Suizidalität stellen deshalb absolute Kontraindikationen für eine Behandlung mit Tetrabenazin dar. Nebenwirkungen können häufig durch eine Reduktion der Tetrabenazin-Dosis gebessert werden.<sup>63</sup>

Neben Tetrabenazin ist Tiaprid (2x50 mg bis 4x300 mg pro Tag,

die empfohlene Tagesdosis laut Anwendungsbeschreibung beträgt 300-1000 mg) zur Behandlung von choreatischen Hyperkinesen bei M. Huntington zugelassen, wobei die Evidenzlage von Tiaprid unzureichend ist.<sup>45,73</sup>

Die Kombination der beiden antidopaminerg wirkenden Präparate Tiaprid und Tetrabenazin kann unter Umständen sinnvoll sein, um eine Dosisreduktion der Einzelsubstanzen zur Verringerung von Nebenwirkungen zu erzielen, wobei diesbezüglich keine Studien vorliegen. Alternativ können auch Antipsychotika der neuen Generation wie Sulpirid, Amisulpirid, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Zotepin, Ziprasidon oder Aripiprazol eingesetzt werden, wobei die antichoreatische Wirksamkeit von Aripiprazol ähnlich der von Tetrabenazin zu sein scheint.<sup>71</sup>

In den letzten Jahren wurden unter Aripiprazol jedoch zum Teil schwere Impulskontrollstörungen beschrieben, was dessen Einsatz in der Behandlung der Chorea bei der Huntington Krankheit limitiert.<sup>74</sup> Aufgrund des potentiellen Risikos einer Verstärkung der rigid-akinetischen Symptomatik und des Auftretens tardiver Bewegungsstörungen sollten auch Antipsychotika der neuen Generation nur bei behindernden oder subjektiv störenden Hyperkinesien eingesetzt werden.<sup>75</sup> Clozapin führte bei Huntington-Patienten zu keiner befriedigenden Besserung der Chorea und wird daher nicht empfohlen.<sup>73</sup>

Generell stellen antidopaminerg wirkende Medikamente eine wichtige Option zur symptomatischen Behandlung der choreatischen Bewegungsstörung

bei der Huntington-Krankheit dar, wobei der zu erwartende Effekt von der D2-Rezeptorblockade abhängt. Klassische, hochpotente Antipsychotika haben einen durchwegs positiven Effekt auf choreatische Bewegungsstörungen, jedoch sind Nebenwirkungen wie Antriebsmangel, extrapyramidal motorische Symptome wie akute dystone Reaktionen, Akathisie, tardive Dyskinesien und Parkinsonsymptome sowie die Verschlechterung einer Gang- und Schluckstörung zu berücksichtigen. Auch wenn die Wirksamkeit klassischer, hochpotenter Antipsychotika auf die Unterdrückung choreatischer Bewegungsstörungen allgemein bekannt ist, sollten diese nur als Ultima Ratio (bei schwerer, mit anderen Medikamenten nicht behandelbarer Chorea oder psychiatrischen Ausnahmezuständen) in optimalerweise niedriger Dosierung zum Einsatz kommen.

Ein antichoreatischer Effekt von Benzodiazepinen ist meist nur unter sedierenden Dosen zu erreichen.<sup>75</sup> Zudem findet auch Amantadin Einsatz in der Therapie der choreatischen Hyperkinesien und scheint diesbezüglich einen gering- bis mäßiggradigen Effekt zu haben, auch wenn die Datenlage widersprüchlich ist.<sup>71</sup> Widersprüchliche Datenlagen bestehen auch bezüglich des Einsatzes von Cannabinoiden zur Behandlung der Chorea,<sup>71</sup> obschon in der Erfahrung der Autoren bei therapierefraktärer Chorea bzw. bei Nebenwirkungen unter anderen antichoreatischen Therapien der Einsatz eines THC-Präparats (z.B. Dronabinol oder Nabilone) unter strenger Verlaufsbeobachtung versucht werden kann. Neben der pharmakologischen Therapie stellen ärztliche Gespräche, genetische und klinische Beratung, psychologische Betreuung und ein Stadien-gerechter Einsatz unterstützender Therapien (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie) wesentliche

Bausteine der Behandlung von Huntington-Patienten und ihren Familien dar. Aufgrund der klinischen und vor allem neuropsychiatrischen Komplexität der Erkrankung wurde eine Betreuung durch multidisziplinäre Teams in spezialisierten Huntington-Zentren vorgeschlagen.<sup>72</sup>

Die Therapiegrundsätze zur Behandlung von tardiven Dyskinesien können sich kaum auf Daten aus kontrollierten Studien stützen. Im Hinblick auf das Problem der tardiven Dyskinesien ist die Prävention entscheidend, d.h. Antipsychotika sollten nur bei klarer Indikation, möglichst kurz und in möglichst niedriger Dosis eingesetzt werden. Abhängig von der psychiatrischen Grunderkrankung ist das Absetzen der antipsychotischen Therapie oder eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen, wobei für Patienten mit einer Langzeittherapie aufgrund von Schizophrenie oder bipolarer Störung Absetz- bzw. Dosisreduktionsversuche in der Regel keine Option darstellen. Allerdings kann bei diesen Patienten eine Umstellung der antipsychotischen Therapie auf eine Substanz mit geringerem Risiko für tardive Dyskinesien oder eine symptomatische medikamentöse Therapie der tardiven Dyskinesien empfohlen werden.<sup>14</sup> Sollte die Behandlung der psychiatrischen Grunderkrankung eine Umstellung der Antipsychotika-Therapie erlauben, wird in der Literatur häufig die Umstellung auf Clozapin oder Quetiapin empfohlen. Tatsächlich besteht sowohl für das Absetzen der antipsychotischen Therapie bzw. die Dosisreduktion als auch für den Wechsel auf ein Antipsychotikum mit geringerem Risiko für tardive Dyskinesien eine uneinheitliche Datenlage.<sup>14</sup>

Insgesamt sind über 175 Substanzen auf deren Wirksamkeit bei tardiven Dyskinesien untersucht worden, wo-

bei aufgrund der teils mangelhaften Studienqualität bei den meisten Substanzen eine uneinheitliche Datenlage vorliegt.<sup>14</sup> Aufgrund der geringen Evidenz für die einzelnen Substanzen basiert der Großteil der Empfehlungen auf kleinen kontrollierten oder offenen Studien, Kasuistiken oder Expertenmeinungen. Bei tardiven Dyskinesien kann eine zusätzliche Gabe von Tetrabenazin oder Tiaprid versucht werden; beide Substanzen sind in Österreich für diese Indikation zugelassen, obschon die Evidenzlage für die Wirksamkeit aus kontrollierten Studien für beide Substanzen begrenzt ist.

Zur Wirksamkeit von Tetrabenazin bei tardiven Dyskinesien liegen positive Daten aus kleineren Studien vor. Eine Bestätigung seiner Wirksamkeit durch randomisierte, placebo-kontrollierte Studien steht in dieser Indikation jedoch aus.<sup>76</sup> Die bislang größten, kontrollierten Studien zur Behandlung tardiver Dyskinesien mit den Tetrabenazin-ähnlichen Stoffen Deutetabenazin und Valbenazin untermauern allerdings, dass die VMAT2-Hemmung pharmakologisch eine effektive Option zur Behandlung tardiver Dyskinesien darstellt.

Die Dosierungsempfehlungen für Tetrabenazin decken sich bei den tardiven Dyskinesien mit der Indikation Morbus Huntington.

Neben den in Österreich zur Behandlung von tardiven Dyskinesien zugelassenen Substanzen Tetrabenazin und Tiaprid liegt die beste Evidenz zur Behandlung tardiver Dyskinesien entsprechend einer rezenten Übersichtsarbeit für Propranolol, Clonazepam, Amantadin, Levetiracetam, und Ginkgo biloba vor, wobei letzteres nur in einer chinesischen Population untersucht wurde. Eine fokale Therapie ausgewählter Kinn-Zungen-Muskeln bzw.

Kaumuskeln mit Botulinum-Toxin kann erwogen werden, wobei die Evidenzlage für eine symptomatische Wirksamkeit unzureichend ist. <sup>15,16,77,78</sup>  
Zum Einsatz von Tetrabenazin in der Behandlung anderer hyperkinetischer

Störungen wie Tics, Tourette Syndrom und Dystonie liegen positive, aber weniger umfangreiche Studiendaten und keine Daten aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien vor. Evidenz-basierte Empfehlungen kön-

nen zum Einsatz von Tetrabenazin in diesen Indikationen daher nicht gegeben werden.

## Zusammenfassung

Mit Tetrabenazin ist eine Substanz mit guter Wirksamkeit auf choreatische Hyperkinesien bei der Huntington Krankheit und tardiven Dyskinesien verfügbar. Zwei Tetrabenazin-Präparate (Tetmodis 25 mg Tabletten, Dystardis 25 mg Tabletten) sind in Österreich in dieser Indikation seit einigen Jahren verfügbar. Zudem stellt Tetrabenazin eine wichtige Behandlungsoption bei anderen hyperkinetischen Störungen dar, wobei dieser Einsatz einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Tetrabenazin entspricht („off-label-use“, „compassionate use“ bzw. „unlicensed use“).

## Literatur

1. Abdo W.F., van de Warrenburg B.P., Burn D.J. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2010.
2. Harper, P.S. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet.* 1992.
3. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell.* 2019.
4. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med.* 2019.
5. Cardoso, F., Seppi K., Mair K.J., et al., Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006.
6. van der Burg J.M., Bjorkqvist M., Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2009.
7. Paulsen, J.S., Nehl C., Hoth K.F., et al. Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005.
8. Hobbs N.Z., Barnes J., Frost C., et al. Onset and progression of pathologic atrophy in Huntington disease: a longitudinal MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010.
9. Wild E.J., Mudanohwo E.E., Sweeney M.G., et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord.* 2008.
10. Hensman Moss D.J., Poulter M., Beck J., et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology.* 2014.
11. Storch A., Kornhass M., Schwarz J. Testing for acanthocytosis A prospective reader-blinded study in movement disorder patients. *J Neurol.* 2005.
12. Wild E.J., Tabrizi S.J. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol.* 2007.
13. Piccolo I., Defanti C.A., Soliveri P., et al. Cause and course in a series of patients with sporadic chorea. *J Neurol.* 2003.
14. Fleischhacker W. W., Hofer A., Jagsch C., et al. Antipsychotic-induced tardive syndromes. *Neuropsychiatr.* 2016.
15. Bhidayasiri, R., Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J.* 2011.
16. van Harten P.N., Kahn R.S. Tardive dystonia. *Schizophr Bull.* 1999.
17. Rickards H. Tourette's syndrome and other tic disorders. *Pract Neurol.* 2010.

18. Robertson M.M., Eapen V., Cavanna A.E. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res.* 2009.
19. Malik A., Balkoski V. Neurotransmitter depletor tetrabenazine; potential candidate for schizophrenia treatment? *Schizophr Res.* 2007.
20. Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007.
21. Guay D.R. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010.
22. Skor H., Smith E.B., Loewen G. Differences in Dihydro-tetrabenazine Isomer Concentrations Following Administration of Tetrabenazine and Valbenazine. *Drugs R D.* 2017.
23. Roberts, M.S., McLean S., Millingen K.S., et al. The pharmacokinetics of tetrabenazine and its hydroxy metabolite in patients treated for involuntary movement disorders. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986.
24. Koeppe, R.A., Frey K.A., Kume A., et al. Equilibrium versus compartmental analysis for assessment of the vesicular monoamine transporter using (+)-alpha-[11C]dihydro-tetrabenazine (DTBZ) and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997.
25. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord.* 2007.
26. Golland R., Freeby M., Parsey R., et al. 11C-dihydro-tetrabenazine PET of the pancreas in subjects with long-standing type 1 diabetes and in healthy controls. *J Nucl Med.* 2009.
27. Lane J.D., Smith J.E., Shea P.A., et al. Neurochemical changes following the administration of depletors of biogenic monoamines. *Life Sci.* 1976.
28. Reches A., Burke R.E., Kuhn C.M., et al. Tetrabenazine, an amine-depleting drug, also blocks dopamine receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983.
29. Burke R.E., Reches A., Traub M.M., et al. Tetrabenazine induces acute dystonic reactions. *Ann Neurol.* 1985.
30. Guillot T.S., Miller G.W. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Mol Neurobiol.* 2009.
31. Satou T., Anderson A.J., Itoh T., et al. Repetitive administration of tetrabenazine induces irreversible changes in locomotion and morphology of the substantia nigra in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2001.
32. Tang T.S., Chen X., Liu J., et al. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci.* 2007.
33. Wang H., Chen X., Li Y., et al., Tetrabenazine is neuroprotective in Huntington's disease mice. *Mol Neurodegener.* 2010.
34. Schneider F., Bradbury M., Baillie T.A., et al. Pharmacokinetic and Metabolic Profile of Deutetrabenazine (TEV-50717) Compared With Tetrabenazine in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci.* 2020.
35. Sattes, H. The treatment of chorea minor with the monoamine liberator "Nitoman". *J. Psychiatr Neurol (Basel).* 1960.
36. Stumpf, W. Untersuchungen über "Nitoman". *Psychiatr Neurol (Basel).* 1960.
37. Brandrup, E. Reserpin og tetrabenacin ved chorea Huntington. *Nordiske Medecin.* 1961.
38. Jankovic J., Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology.* 1988.
39. Asher S.W., Aminoff M. J. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology.* 1981.
40. Ondo W.G., et al. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. *Clin Neuropharmacol.* 2002.
41. McLellan D.L., Chalmers R.J., Johnson R. H. A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate, and placebo in patients with chorea. *Lancet.* 1974.
42. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006.
43. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord.* 1996.
44. Fasano A., et al. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease. *Clin Neuropharmacol.* 2008.
45. Mestre, T., et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
46. Jankovic J, Roos RA. Chorea associated with Huntington's disease: to treat or not to treat? *Mov Disord.* 2014.
47. Huntington Study Group. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016.
48. Frank S., Stamler D., Kayson E., et al. Safety of converting from tetrabenazine to deutetrabenazine for the treatment of chorea. *JAMA Neurol.* 2017.
49. Godwin-Austen R.B., Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. *Br Med*

- J. 1971.
50. Kazamatsuri H., Chien C.P., Cole J.O. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry*. 1973.
  51. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry*. 1999.
  52. Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997.
  53. Fernandez H.H., Factor S.A., Hauser R.A., et al. Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology*. 2017.
  54. Anderson K.E., Stamler D., Davis M.D., et al. Deutetabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry*. 2017.
  55. Fernandez H.H., Stamler D., Davis M.D., et al. Long-term safety and efficacy of deutetabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 .
  56. NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (KINECT Study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01688037>. [Online]
  57. O'Brien C.F., Jimenez R., Hauser R.A., et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015.
  58. Hauser R.A., Factor S.A., Marder S.R., et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017.
  59. Factor S.A., Remington G., Comella C.L., et al. The effects of valbenazine in participants with tardive dyskinesia: results of the 1-year KINECT 3 extension study. *J Clin Psychiatry*. 2017.
  60. Jankovic J., Jimenez-Shahed J., Budman C., et al. Deutetabenazine in tics associated with Tourette syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2016.
  61. Luciano A.Y., Jinnah H.A., Pfeiffer R.F., et al. Treatment of myoclonus dystonia syndrome with tetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014.
  62. Gautam P., Bhatia M.S., Kaur J., Rathi A. Meige's syndrome. *Ind Psychiatry J*. 2016.
  63. Fasano A., Bentivoglio A.R. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother*. 2009.
  64. Stevens E., Roman A., Houa M., et al. Severe hyperthermia during tetrabenazine therapy for tardive dyskinesia. *Intensive Care Med*. 1998.
  65. Ossemann, M., Sindic C.J., Laterre C. Tetrabenazine as a cause of neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord*. 1996.
  66. Petzinger G.M., Bressman S.B. A case of tetrabenazine-induced neuroleptic malignant syndrome after prolonged treatment. *Mov Disord*. 1997.
  67. Gimenez-Roldan S., Mateo D. Huntington disease: tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. *Neurologia*. 1989.
  68. Claassen D.O., Carroll B., De Boer L.M., et al. Indirect tolerability comparison of Deutetabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. *J Clin Mov Disord*. 2017.
  69. Rodrigues F.B., Duarte G.S., Costa J., et al. Meta-research metrics matter: letter regarding article "indirect tolerability comparison of Deutetabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease". *J Clin Mov Disord*. 2017.
  70. Niemann N., Jankovic J. Real-World Experience With VMAT2 Inhibitors. *Clin Neuropharmacol*. 2019.
  71. Saft C., et al. S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017.
  72. Phillips W., Shannon K.M., and Barker R.A. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008.
  73. Bonelli R.M., and Wenning G. K. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*. 2006.
  74. Napier T.C., and Persons A. L. Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *Eur J Neurosci*. 2018.
  75. Frank S., and Jankovic J. Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. *Drugs*. 2010.
  76. Leung J.G., and Breden E.L. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011.
  77. Soares-Weiser K., and Fernandez H.H. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol*. 2007.
  78. Tarsy D., Kaufman D., Sethi K.D., et al. An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 1997

# TETMODIS®

## Zur Therapie hyperkinetischer Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington



**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Tetmodis 25 mg Tabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 60,8 mg Lactose. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Tetmodis ist für die Behandlung hyperkinetischer Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington angezeigt. **GEGENANZEIGEN:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Tetrabenazin kann die Wirkung von Reserpin hemmen. Daher dürfen diese Substanzen nicht gleichzeitig eingenommen werden. - Anwendung von Monoaminoxidasehemmern. - Bei eingeschränkter Leberfunktion. - Vorliegen eines hypokinetisch-rigiden Syndroms (Parkinsonismus). - Unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Depression. - Patienten, die akut suizidgefährdet sind. - Stillzeit. - Phäochromozytom. - Prolaktin-abhängige Tumoren, z. B. Hypophysentumore oder Brustkrebs. **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** Vorverkleisterte Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **INHABER DER ZULASSUNG:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Wien, Österreich. **ABGABE:** Rezept- und apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Andere Mittel für das Nervensystem, **ATC-Code:** N07XX06. **Weitere Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**  
**STAND DER INFORMATION:** März 2019

TEZH\_04\_112020\_AT

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Wien, Österreich  
[www.aoporphan.com](http://www.aoporphan.com)



**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES