

Ab 2019 in neuem Layout

# NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater

11-12/2018

Acta Cardiol ■ Acta Psychiatr Scand ■ Acta Psychol  
AIDS ■ Akt Dermatol ■ Akt Rheumatol ■ Am J  
Am J Cardiol ■ Am J Clin Oncol ■ Am J Sports Med ■ Am J Ther ■ Anaesth Intensive Care ■ Ann Pharmacother ■ Ann Rheum Dis ■ Antiepileptol ■ Arch Ophthalmol ■ Arch Sex Behav

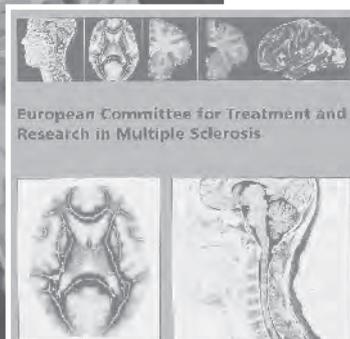
# esche

Neurologen und Psychiater



## Migräne und mehr: DSG-Kongress 2018

Vom gemeinsamen Kongress der DSG und DMKG in Mannheim Neues zu Kopfschmerz und mehr ... *Kongressbericht* **16**



## 34. ECTRIMS in Berlin

Zahlreiche neue Erkenntnisse zur Entstehung, Diagnose und Behandlung der Multiplen Sklerose wurden Ende September auf dem 34. ECTRIMS in Berlin präsentiert. *Kongressbericht* **23**

## ADHS

Planungsfähigkeit: Hilft Studenten eine gezielte Kurzintervention? *J Attend Disord* **9**

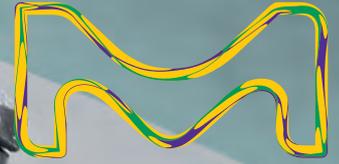
## Schizophrenie

Wirklich weniger Kosten durch Depot-Antipsychotika? *Ther Adv Psychopharmacol* **12**

## Morbus Parkinson

CAVE: Impulskontrollstörungen bei der Hälfte der Patienten *Neurology* **18**





# 20 JAHRE REBIF® 20 JAHRE MEHR ERFAHRUNG

Mehr Power für schöne Momente,  
dank des Fortschritts in der MS-Therapie.<sup>1,2\*</sup>

**Rebif®**  
(interferon beta-1a)

**MERCK**

1. Kappos et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;0:1–6.  
2. F. Auricchio et al. Expert Opinion on Drug Safety. 2017 16:12, 1359–1371.  
\* 86% der mit der hohen Dosis von Rebif® behandelten Patienten hatten nach 15 Jahren einen EDSS<6.

**Bezeichnung:** Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung: Fertigspritzen:** Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. **Patronen:** Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Fertigpen:** Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm, 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) **zusätzlich:** einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70% der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30% der Patienten treten Reaktionen a. d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100 < 1/10$ ; gelegentlich:  $\geq 1/1.000 < 1/100$ ; selten:  $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ; sehr selten:  $< 1/10.000$ , nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **Sehr häufig:** Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. **Häufig:** Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. **Gelegentlich:** Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vasculäre Störungen der Retina (z.B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria. **Selten:** Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Glass Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter, Lupus erythematoses, Nephritisches Syndrom, Glomerulonephritis, Zellulitis an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können. Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklappen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern, im Alter von 2–17 Jahren, die Rebif® 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren **Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen:** Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig. Version 01**

# NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater: Evidenzbasiertes Wissen – Studien – Kongresse

## Liebe Leserinnen und Leser,

ab der kommenden Ausgabe erscheint die **NeuroDepesche** in einem neuen, frischeren Layout. Seien Sie gespannt!



## ADHS

Planungsfähigkeit von Studenten gestärkt? 9

## Schizophrenie

Weniger Kosten durch Depot-Antipsychotika? 12

## DSG-Kongress 2018

Aus Mannheim: Neues zu Schmerz und Migräne 16

## Morbus Parkinson

CAVE: Oft Impulskontrollstörungen durch DA 18

## Vaskuläre Störungen

Hirnatrophie und kognitiver Abbau durch TIA's? 21

## 34. ECTRIMS, Berlin

Diagnose und Behandlung der Multiplen Sklerose 34



Bei Frauen mit Schizophrenie, affektiver Psychose oder bipolarer Störung wurde untersucht, welche Merkmale einen schweren Rückfall vorhersagen können. Ein wichtiger Faktor war die Medikation.

**Seite 24**

Taylor CL et al.: Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. *J Psych Res* 104; 2018: 100-7



In einer prospektiven Bildgebungsstudie wurde geprüft, ob bereits Transiente ischämische Attacken (TIA) zu Hirnatrophie und kognitiven Verschlechterungen führen können.

**Seite 27**

Bivard A et al.: Transient ischemic attack results in delayed brain atrophy and cognitive decline. *Stroke* 2018; 49(2): 384-90

## DIE DRITTE SEITE

Drei Jahre Krieg im Jemen: Hunger und Krankheit als Waffe **6**  
 Wenn die Ernährung krank macht: Die Menschen zur Gesundheit zwingen? **6**

## SCHLAF

Chronotherapie mit retardiertem Melatonin: Zirkadiane Rhythmik wiederherstellen **7**

## KONGRESS

Neurowoche 2018, 28. Nov. – 01. Dez. in Berlin: Neuroprotektiver Lebensstil und präzisere Diagnostik **8**

## ADHS

► **CME:** College-Studenten mit ADHS: Hilft die Kurzintervention beim Studieren? **9**

Jugendliche mit ADHS: PLMS – Marker für neurobiologische Defizite? **9**

## KOPFSCHMERZ

► **CME:** Metaanalyse zur TENS bei Migräne: Werden die monatlichen Kopfschmerztage reduziert? **10**

## SCHIZOPHRENIE

► **CME:** Depottherapie im Therapiealltag: Niedrigere Kosten und geringere Ressourcennutzung? **12**

## KONGRESS

Deutscher Schmerzkongress 2018, 17. – 20. Okt. 2018 in Mannheim: Neues zu Kopfschmerz, Schmerzverarbeitung und Schwindel **16**

## PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** Längsschnittstudie über fünf Jahre: ICD bei der Hälfte der Patienten **18**

Körperliche Aktivität: Parkinson-Risiko bei den Männern reduziert **18**

## KONGRESS

34. ECTRIMS 10. – 12. Sept. in Berlin: Progression der MS verhindern, die Lebensqualität erhöhen **23**

## AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Schwangere mit Psychose oder bipolarer Störung: Welche Prädiktoren für einen Rückfall gibt es? **24**

Mehr als 170 000 Patienten ausgewertet: Demenz-Risiko nach EKT erhöht? **24**

Antidepressiva-behandelte Patienten: Wem hilft die präventive kognitive Therapie? **26**

## VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Bildgebungsstudie: Führen schon TIA's zu Hirnatrophie und kognitivem Abbau? **27**

## EPILEPSIE

► **CME:** Late-Onset-Epilepsie: Modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren **34**

Pharmakotherapie-resistente Epilepsie: Psychiatrische Nebenwirkungen der THS? **34**

## DEMENTIELLE SYNDROME

► **CME:** Kombinierte Quer- und Längsschnittstudie: Sagen die OCT-Befunde kognitive Verschlechterungen voraus? **36**

IM FOKUS **10**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **27**

BESTELLCOUPON **33**

IMPRESSUM **36**

MED-INFO **38**

► **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **39**

## Dran bleiben, Neues integrieren!

Liebe Leserin, lieber Leser,

ECTRIMS- und DGN-Kongress sind vorüber, der DGPPN-Kongress stand bei Drucklegung dieser Ausgabe kurz bevor. Erneut sind wir wieder mit vielen neuen Daten und Erkenntnissen konfrontiert, die nun „verdaut“ werden müssen – intellektuell und ggf. durch Umsetzung in den Behandlungsalltag. Wir bieten Ihnen eine – angesichts des riesigen Umfangs an Sitzungen, Postern und anderen Präsentationen notwendig kleine – Auswahl an Themen von diesen beiden Kongressen.



Auch vom Deutschen Schmerzkongress in Mannheim stellen wir Ihnen einige Beiträge vor. Auf die sich ausweitende Schmerzmedizin und die Bedeutung schmerzmodulierender emotionaler und kognitiver Prozesse hat jüngst der 33. Deutsche Psychotherapeutentag am 17. November in Berlin reagiert und die Aufnahme der „Speziellen Schmerzpsychotherapie“ in die Musterweiterbildungsordnung beschlossen.

Viel weitreichender ist ein weiterer Beschluss der Psychotherapeuten: Sie sprachen sich mehrheitlich für eine zukünftige „Behandlung über Kommunikationsmedien“ aus. Zum einen mehrt sich tatsächlich die Evidenz für die Wirksamkeit von Online-Psychotherapien, zum anderen wird argumentiert, dass angesichts der nach wie vor knappen Ressource jede Form der Therapie besser ist, als gar nicht behandelt zu werden. Und die Krankenkassen? Sie wittern durch die „Fernbehandlung“ riesige Einsparmöglichkeiten. Sägen die Psychotherapeuten nicht vielleicht an ihrem eigenen Ast? Immerhin soll für die Eingangsdiagnostik und die Indikationsstellung weiterhin der persönliche Kontakt zum Patienten vorgeschrieben sein. Ob das auf Dauer reichen wird?

Panta rhei. Wie Ihnen an der Aufmachung des Titelblattes dieser Ausgabe sicher aufgefallen ist, wird die Neuro-Depesche 1-2/2019 in einem neuen Layout und (durch einen veränderten Schriftschnitt) mit noch besserer Lesbarkeit erscheinen. Wiedererkennen werden Sie sie aber trotzdem.

Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen – neben einer interessanten Lektüre dieses Heftes – einen schönen Ausklang des alten Jahres und einen „geschmeidigen“ Start in das neue!

*Jörg Lellwitz*  
Chefredakteur

Diese Anzeige ist  
in der PDF-Version  
nicht verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie  
sich bitte an unsere  
Anzeigendisposition:**  
Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

Drei Jahre Krieg im Jemen

## Hunger und Krankheit als Waffe

Im bettelarmen Jemen tobt seit mittlerweile drei Jahren ein – von Saudi-Arabien und Iran unterhaltener – Bürgerkrieg. Dass dabei nicht nur Bomben und Granaten, sondern auch Hunger und Krankheit als Waffen eingesetzt werden, ist offenkundig. Zur aktuellen Situation äußerten sich jetzt Ärzte der Harvard Medical School in Boston im *NEJM*.

Wie die zwei Mediziner des Department of Global Health and Social Medicine schreiben, lag das Gesundheitssystem im Jemen schon vor dem Krieg am Boden. Eines von 25 Kindern hat das fünfte Lebensjahr nicht erreicht.

Ihnen erscheint dieser Krieg besonders „toxisch“: Nach zahlreichen Bombardierungen von Krankenhäusern und Klärwerken durch die – von den USA, aber auch Großbritannien und Frankreich unterstützten –



Saudis breiten sich zunehmend Infektionskrankheiten aus. Es wird vermutet, dass bereits 1,1 Mio. Jemeniten an Cholera erkrankt sind. Außerdem greifen laut WHO Diphtherie und Masern um sich – und jetzt wird auch noch ein Polio-

Ausbruch befürchtet.

Hilfsorganisationen können sich nur sehr eingeschränkt bewegen. Durch die Blockade der Häfen ist die Versorgung mit medizinischer

Ausrüstung einschließlich Impfstoffen und mit Nahrungsmitteln äußerst schwierig. Laut UN droht 14 Mio. Menschen der Hunger. Dass die Angriffe auf die (klar gekennzeichneten) Krankenhäuser kein Versehen ist, belegen die Ärzte ohne Grenzen damit, dass die GPS-Koordinaten den saudischen Behörden übermittelt wurden. Die moralische Verantwortung ist kollektiv, so die Autoren, im Jemen wird gerade eine ganze Generation geopfert. **JL**

**5** Mohareb AM, Ivers LC: Disease and Famine as Weapons of War in Yemen. *N Engl J Med* 2018 [Epub 21. Nov.; doi: 10.1056/NEJMp1813831]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181509](http://www.neuro-depesche.de/181509)

### Eradikation von Polio

## Rückschläge auf den letzten Metern?

Mit Impfungen lassen sich Krankheiten im Prinzip weltweit vollständig auslöschen, wie bei den Pocken gezeigt wurde. Dies sollte im Fall der Kinderlähmung erreicht werden, doch die Skepsis steigt.

Vergangenes Jahr wurden nach Angaben der Global Polio Eradication Initiative (GPEI) dank der weltweiten Impfung nur 22 Fälle von Infektionen mit dem Polio-Wildvirus registriert, ein Rückgang gegenüber 1998 um 99,9%. Die Bemühungen um eine vollständige Auslöschung von Polio sind laut *Michel Zaffran*, Direktor des Polio-Eradikationsprogramms der WHO, jedoch ins Stocken geraten.

Das Polio-Wildvirus ist noch endemisch in Afghanistan, Pakistan und Nigeria. Sorgen macht vor allem eine Mutante, die von dem abgeschwächten Typ-2-Lebendvirus im Impfstoff stammt. Seit dem Jahr 2000 hat es bereits knapp 760 derartiger Infektionen in 21 Ländern gegeben.

Im Jahr 2016 war der Typ 2 aus dem trivalenten oralen Impfstoff herausgenommen worden. Dessen Mutante scheint sich dennoch weiter auszubreiten. In Problemländern wie Pakistan gibt es hartnäckige Widerstände gegen Impfkampagnen. Die Erfolge könnten größer sein, wenn die Helfer von Einheimischen gestellt würden. In jedem Fall muss das Eradikationsprogramm intensiviert und vorangetrieben werden. **WE**

**5** Devi S: Setbacks in the fight to eradicate polio. *Lancet* 2018; 392, 201-2

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181500](http://www.neuro-depesche.de/181500)

### Wenn die Ernährung krank macht

## Die Menschen zur Gesundheit zwingen?

Die Fettsucht hat in den USA einen Rekordstand erreicht – 2015/2016 waren 39,6% der Erwachsenen und 18,5% der Jugendlichen adipös. Eine Experten-Gruppe suchte nun nach Wegen, diese verhängnisvolle Entwicklung zu bremsen.

Studien zufolge stellen ernährungsbezogene Faktoren heute in den USA die häufigste Todesursache dar. Eine Untersuchung mit 827 Probanden, deren 24-h-Urin analysiert wurde, ergab einen mittleren Natriumverbrauch von 4000 mg/d (empfohlene Höchst-dosis: 2300 mg). Zu viel Natrium (bzw. Kochsalz) erhöht bekanntlich das Risiko für Hypertonie, Herzinfarkt und Apoplex. Drei Experten präsentierten angesichts dieser Sachlage kürzlich im *JAMA* Vorschläge, wie die Politik reagieren sollte.

Der Faktor zuckersüße Getränke könnte angegangen werden, indem man diese mit einer Zuckersteuer belegt. Die FDA könnte auch einen hohen Zuckergehalt offiziell als gesundheitsschädlich erklären und eine Obergrenze vorschreiben. Beim Natrium ist die Lage ähnlich. Freiwillige Begrenzungen wurden in anderen Ländern wenig beachtet. Auch hier sollte es gesetzliche Obergrenzen in Fertigprodukten geben.

Weitere Vorschläge sind: Lebensmittel sollten leicht verständliche Etiketten mit den Ingredienzen tragen. Für Produkte, die für Kin-



der besonders schädlich sind, sollte die Werbung untersagt werden. Menschen mit geringem Einkommen sollten Beihilfen zum Kauf von Obst und Gemüse bekommen. Restaurants sollten bekömmlichere Gerichte anbieten. Über die Massenmedien sollte eine gesunde Ernährung propagiert werden.

Die Autoren sind sich durchaus darüber im Klaren, dass die Lebensmittelindustrie gegen solche Maßnahmen opponieren würde. Den Politikern sollte es zu aller Wohl dennoch ein Anliegen sein, sie in die Tat umzusetzen. **WE**

**5** Jacobson MF et al.: Potential policy approaches to address diet-related diseases. *JAMA* 2018; 320:341-2

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181499](http://www.neuro-depesche.de/181499)

## Chronotherapie mit retardiertem Melatonin

### Zirkadiane Rhythmik wiederherstellen

Das Chronotherapeutikum Melatonin in retardierter Form kann die zirkadiane Rhythmik wiederherstellen und so eine effektive Behandlung ermöglichen. Über die Therapieoptionen diskutierten Spezialisten auf einer von Medice unterstützten Session im Rahmen des DGSM-Kongresses in Nürnberg.

Der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im ventralen Hypothalamus reguliert biologisch die Zeiten für die Freisetzung von Melatonin und Kortisol, die Kernkörpertemperatur sowie den Schlaf-Wach-Rhythmus, erläuterte *Prof. Dr. Peter Young*, Münster. Die retinalen Ganglienzellen nehmen die im Tagesverlauf unterschiedlichen Lichteinflüsse wahr, senden das Signal zum SCN und setzen die zirkadiane Periode immer wieder auf den 24-h-Rhythmus zurück. Fehlt diese Weiterleitung, fallen die zirkadianen Taktgeber zurück auf ihren eigenständigen Rhythmus, der etwas länger als 24 h dauert.

Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie Demenz ist die zirkadiane Rhythmik gestört, es kann zu einer starken Fragmentierung des Nachtschlafes und zur vollständigen Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus kommen, erläuterte *Prof. Dr. Hans Förstl*, München. Epidemiologische Daten belegen, dass ein gestörter Schlaf das Risiko für die Entwicklung kognitiver Störungen bis zur Demenz erhöht. Als Erklärung dafür dienen Erkenntnisse zum glialen Lymph(gLymph)-System, das physiologischerweise die nächtliche Entsorgung unerwünschter Stoffwechselprodukte wie beta-Amyloid reguliert. Voraussetzung für diese „Selbstreinigung“ ist eine intakte, „nicht durch Schlafmittel korrumpierte Schlafarchitektur, so Förster. Hier hilft retardiertes Melatonin, indem es die endogene nächtliche Melatonin-Freisetzung hinsichtlich der Plasmakonzentration und des zeitlichen Musters normalisiert.

Ursache für Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit blinder und sehbehinderter Menschen ist vor allem die beeinträchtigte Lichtwahrnehmung der retinalen Ganglienzellen. Den Hell-Dunkel-Wechsel nehmen vollblinde Menschen gar nicht und die meisten Sehbehinderten kaum wahr. Ihnen fehlt so das wichtigste Rhythmussignal der inneren Uhr, berichtete *Dipl.-Psych. Werner Cassel*, Marburg. Auch wird die Melatonin-Produktion bei Blinden während des Tages nicht effektiv unterdrückt. Daher liegen deren Werte nachts häufig unter denen sehender Menschen; zudem ist der Unterschied zwischen den Tages- und Nachtwerten geringer. Blinde haben einen längeren inneren Rhythmus, so dass sich der Anstieg der Melatonin-Konzentration täglich verzögert. Dies führt zur Non-24-Schlaf-Wach-Rhythmusstörung, unter der über 50% der vollblinden Menschen leiden.

Durch die Einnahme von retardiertem Melatonin ca. eine Stunde vor der geplanten Schlafenszeit kann der nächtliche Melatonin-Spiegel deutlich erhöht werden und ein physiologisches Verlaufsmuster annehmen. Das natürliche synchronisierende Signal für den Nachtbeginn im SCN wird auf diese Weise ersetzt, so dass der biologische Rhythmus auch von Blinden im Einklang mit der Umwelt gehalten werden kann. **GS**

#### LUNCHSESSION

„Melatoninerge Therapie in der Schlafmedizin“ 26. Jahrestagung der DGSM, Nürnberg, 12. Oktober 2018. Veranstalter: Medice  
retardiertes Melatonin: Circadin®  
Mehr Infos:  
[www.neuro-depesche.de/181407](http://www.neuro-depesche.de/181407)

Diese Anzeige ist  
in der PDF-Version  
nicht verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte an unsere Anzeigendisposition:**  
Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

Neurowoche 2018, 28.-Nov. bis 1. Dez. in Berlin

## Neuroprotektiver Lebensstil und präzisere Diagnostik

Die Neurowoche hat sich als Format für den Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bereits zum fünften Mal bewährt. Dieses Jahr waren erstmalig die Jahreskongresse der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) integriert. Ort des Geschehens vom 30. Oktober bis 3. November war Berlin.

Neurodegeneration, Multiple Sklerose, Migräne und mehr – hier eine Auswahl aus dem umfangreichen Themenspektrum.

### Bewegung und Neuroprotektion

Ein Lebensstil, der zur Vermeidung von Übergewicht, hohem Blutdruck oder Diabetes beiträgt, scheint sich auch protektiv gegenüber neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer auszuwirken. „Eine gesunde Ernährung und ausreichende körperliche Aktivität sind als protektiv einzustufen“, erklärte *Prof. Daniela Berg*, Klinik für Neurologie, Uni Kiel. Die Studie TREND (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) habe nun bestätigt, dass bei gesunden Probanden, die regelmäßig körperlich aktiv und kognitiv flexibel waren, seltener Frühwarnsymptome eines neurodegenerativen Prozesses auftraten, nämlich depressive Stimmungsauslenkungen und Traum-(REM)-Schlaf-Verhaltensstörungen [*Lerche et al. Clin Neurol Neurosurg 2018; 165: 88-93*].

### Lebensstil auch für das MS-Risiko relevant?

„Umweltfaktoren machen zwei Drittel des MS-Risikos aus“, sagte *Prof. Ralf Gold*, Neurologische Universitätsklinik, Bochum. Zu den bereits – anhand großer internationaler Kohortenstudien – überführten Delinquenten gehören Rauchen, Übergewicht und übermäßiger Salzkonsum. Es gibt nun auch immer mehr Hinweise darauf, dass Mikrobiota und Immunzellen im Darm die Entstehung und den Verlauf der MS maßgeblich beeinflussen. *Gold* zufolge scheinen dabei kurzkettige Fettsäuren, wie sie etwa aus pflanzlichen Ballaststoffen

gebildet werden, sowie die damit chemisch verwandten Propionate, über die Induktion regulatorischer T-Zellen immunmodulatorisch zu wirken.

### Langzeitsicherheit von CGRP-Antikörpern unklar

„Von einer Revolution der Migräneprophylaxe kann noch nicht die Rede sein“, so *Prof. Hans-Christoph Diener*, Neurologe, Uniklinik Essen, Pressesprecher der DGN. Zwar hätten sich die Antikörper gegen CGRP als vergleich-



bar wirksam und besser verträglich als etablierte medikamentöse Prophylaktika erwiesen, die Langzeitsicherheit der neuen Substanzen könne man aber noch nicht beurteilen. „Bei aller Euphorie über die neuen Prophylaktika sollte nicht vergessen werden, dass nicht-medikamentöse Ansätze – wie Verhaltenstherapie und Lebensstilanpassungen – genauso wirksam sind wie eine medikamentöse Prophylaxe“, betonte *Diener*.

### MRT als Zeitfenster-Uhr

Patienten im akuten Schlaganfall, bei denen nicht geklärt werden kann, wie lange der Beginn des ischämischen Ereignisses bereits

zurückliegt, konnten bislang nicht thrombolytisch behandelt werden. Nun zeigte die WAKE-UP-Studie, eine randomisierte plazebokontrollierte Studie mit über 500 Patienten, dass diejenigen, bei denen die ischämische Läsion bereits in der diffusionsgewichteten Sequenz, nicht aber in der T2-gewichteten FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz des MRT sichtbar ist, von einer Lyse profitieren. 53% der lysierten Patienten und 42% der Placebogruppe hatten einen günstigen Krankheitsverlauf. Mortalität und Blutungsrisiko waren in der Lysegruppe numerisch aber nicht statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe [*Thomalla et al. N Engl J Med 2018; 379: 611-622*].

### Eklatante Fehldiagnose

*Prof. Dr. Christian G. Bien*, Epilepsie-Zentrum Bethel, schilderte diesen Fall: Eine 35-jährige Frau wirkt immer wieder abesend und lethargisch. Sie fühlte sich in diesen Phasen, die mehrmals am Tag auftreten, wie in einer Blase, von der Außenwelt abgeschnitten. Diese Zustände werden als Epilepsie interpretiert, und aufgrund erhöhter CASPR2-Antikörper im Serum, nicht aber im Liquor, diagnostizieren die behandelnden Ärzte eine Autoimmunenzephalitis. Darauf folgt eine einjährige Behandlung mit Antikonvulsiva, wiederholten Immunadsorptionen, intravenösen Kortikosteroiden, sowie dem anti-CD20-Antikörper Rituximab. Insgesamt verbringt die Patientin fast sieben Wochen in stationärer neurologischer Behandlung. In dieser Zeit nehmen die depressiven Symptome, die schon einige Jahre zuvor bestanden hatten, zu, klingen aber nach Ende der Immuntherapien ab. Schließlich wird die Diagnose Autoimmunenzephalitis verworfen und die Phasen von „Abwesenheit“ als Derealisations-symptome im Rahmen einer depressiven Episode eingeordnet. *Bien* sah den Fall als exemplarisch für die Gefahr, die mit einer Überinterpretation von Laborbefunden einhergeht [*Bien et al. Front Immunol 2018; 9: 703*].

### Das nächste Mal in in Stuttgart

Die nächste Neurowoche inkl. dem 92. Kongress der DGN findet vom 25. bis 28. Sept. 2019 in Stuttgart statt.

## College-Studenten mit ADHS

## Hilft Kurzintervention beim Studieren?

Kann eine auf die Planungsfähigkeit ausgerichtete kognitive Verhaltensintervention die Studierfähigkeit von College-Studenten mit ADHS verbessern? Dies wurde jetzt in einer randomisierten kontrollierten Studie in Flandern untersucht.

In drei Studentenberatungsstellen wurden 58 Personen mit ADHS zu einer Interventions- oder Kontrollgruppe („Warteliste“) randomisiert. Die verhaltenstherapeutische Kurzintervention bestand aus sechs einstündigen Sitzungen über sechs Wochen. Ihr Fokus lag auf der Verbesserung der Planungs- und Organisationsfähigkeiten im universitären Kontext.

Die Wirksamkeit wurde primär anhand der Veränderungen der ADHS-Symptome nach der ADHD Rating Scale (ADHD-RS) und der Studierfähigkeit nach dem Learning and Study Strategies Inventory (LASSI) beurteilt. Sekun-



der Fall Weitere Analysen waren aufgrund der vielen Abbrecher nicht möglich. **JL**

**R** Van der Oord S et al.: A randomized controlled study of a cognitive behavioral planning intervention for college students with ADHD: an effectiveness study in student counseling services in Flanders. *J Atten Disord* 2018 [Epub 1. Juli; doi: 10.1177/1087054718787033]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181486](http://www.neuro-depesche.de/181486)

## Frage 1: Was verbesserte sich nur durch die Intervention?

- A Unaufmerksamkeit (ADHD-RS)
- B Studierfähigkeit (LASSI)
- C Planungsfähigkeit (D-KEFS)
- D alle Studienparameter
- E kein Studienparameter

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## KOMMENTAR

Junge Erwachsene mit ADHS bleiben beruflich meist unterhalb ihrer eigentlichen geistigen Fähigkeiten. Eine Verbesserung ihrer Ausbildungsbewältigung wäre dringend not.

## Jugendliche mit ADHS

## PLMS – Marker für neurobiologische Defizite?

Angesichts einer hohen Komorbidität zwischen ADHS und periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) stellt sich die Frage, ob bei Jugendlichen mit ADHS eine Assoziation mit neurokognitiven bzw. Verhaltensauffälligkeiten besteht.

In klinischen Kohorten reicht die PLMS-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS von 26% bis 64%. Umgekehrt erfüllten bis zu 91% mit PLMS die Kriterien für eine ADHS. Jedoch ist nur sehr wenig über die PLMS-Prävalenz bei Jugendlichen mit ADHS in der Allgemeinbevölkerung bekannt – und noch weniger über Zusammenhänge von ADHS und PLMS mit neurokognitiven und Verhaltensauffälligkeiten.

In die aktuelle US-Studie wurden 421 Jugendliche (17,7 ± 2,3 Jahre alt; 53,9% männlich), eine zufällige Bevölkerungsstichprobe aus der Penn State Child Cohort, aufgenommen. Sie unterzogen sich einer Polysomnographie und neurokognitiven Tests. Angewendet wurden außerdem die Child or Adult Behavioral Checklist (C/ABCL). Die PLMS wurden anhand des PLM-Index (PLMI; ≥ 5 Ereignisse pro Stunde Schlaf) quantifiziert.

103 Teilnehmer waren von PLMS betroffen. Die 98 Jugendlichen mit ADHS wiesen eine PLMS-Prävalenz von 35% und einen PLMI von 5,4 ± 7,3 auf. Bei den Kontrollpersonen lag die PLMS-Prävalenz mit 21% ( $p = 0,004$ ) ebenso signifikant darunter wie der PLMI von 3,4 ± 5,6 ( $p = 0,006$ ).

Im Vergleich zu den Kontrollen wachten die Jugendlichen mit PLMS nach dem Einschlafen signifikant häufiger auf. Ihre Gesamtschlafzeit war kürzer, ihr Schlaf nicht so erholsam. Außerdem berichteten sie häufiger, ein „Eulentyp“ zu sein und Aufwachprobleme zu haben. Dagegen unterschieden sich die Schlafparameter der 63 Jugendlichen mit ADHS ohne PLMS meist nicht signifikant von denen der Gesunden. Die 35 Jugendlichen mit ADHS plus PLMS zeigten gegenüber allen anderen Gruppen eine längere Einschlafzeit.

Erwartungsgemäß war eine ADHS signifi-

kant mit schlechteren Scores in allen Tests zu den neurokognitiven und Verhaltensfunktionen assoziiert. Die PLMS korrelierten bei den ADHS-Patienten mit schlechteren Werten im C/ABCL, z. B. mit einem stärkeren internalisierenden Verhalten. Signifikante Wechselwirkungen zwischen ADHS und PLMS zeigten sich u. a. daran, dass die 35 Jugendlichen mit beiden Erkrankungen durch Kontrollstörungen (ermittelt mit dem Stroop-Test) auffielen. Ansonsten zeigte die nächtliche Bewegungsstörung keine signifikanten Assoziationen mit den neurokognitiven Funktionen.

Die ADHS-Schwere und das externalisierende Verhalten standen bei allen Patienten in einer Art Dosis-Wirkungs-Beziehung. **GS**

**S** Freye SS et al.: Neurocognitive and behavioral significance of periodic limb movements during sleep in adolescents with attention-deficit/hyperactivity ... *Sleep J* 2018 [Epub 7. Juli; doi: 10.1093/sleep/zsy129]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181467](http://www.neuro-depesche.de/181467)

## KOMMENTAR

Diese Studienresultate deuten darauf hin, dass PLMS bei Jugendlichen mit ADHS ein Marker für schwerere neurobiologische Defizite ist, die u. a. auch das Risiko für Angststörungen und Depression erhöhen können.



**Die Wirkung von Guanfacin** auf die präfrontale Leistung, die globale Funktion und die Lebensqualität wurde bei 123 gesunden Älteren (> 75 Jahre) untersucht. Sie erhielten 12 Wochen lang täglich 0,5 mg, 0,1 mg oder Placebo. Gegenüber Placebo verbesserte keine Dosis des alpha-2A-Adrenoceptor-Agonisten den PEF6-z-Score. Die durchschnittliche Veränderung des z-Scores betrug für Placebo 0,270, für 0,1 mg Guanfacin 0,121 ( $p = 0,06$ , Vergleich mit Placebo) und für 0,5 mg 0,213 ( $p = 0,47$ ). Auch auf die Lebensqualität oder die globalen Funktionen zeigte Guanfacin keine Wirkung.

**B** Barcelos NM et al.: Guanfacine treatment for prefrontal cognitive dysfunction in older participants: a randomized clinical trial. *Neurobiol Aging* 2018; 70: 117-24

**Das Cannabinoid Dronabinol** (2,5 mg/d oder 10 mg/d) verringerte bei 27 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) dosisabhängig: Die Substanz reduzierte den AHI um 10,7 (2,5 mg/d;  $p = 0,02$ ) bzw. 12,9 (10 mg/d;  $p = 0,003$ ) Ereignisse pro Stunde. Die Tagesmüdigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale ging unter 10 mg/d Dronabinol im Vergleich zu Baseline um 3,8 Punkte zurück ( $p < 0,0001$ ), versus Placebo um 2,3 Punkte ( $p = 0,05$ ). Unter der höheren Dronabinol-Dosis zeigten die Patienten versus Placebo die höchste Zufriedenheit mit der Medikation ( $p = 0,04$ ). In weiteren Studien soll die optimale Dosis für die OSAS-Therapie ermittelt werden.

**B** Carley DW et al.: Pharmacotherapy of apnea by cannabinomimetic enhancement ... *Sleep* 2018; 41 [doi: 10.1093/sleep/zsx184]

**Fünffähriges Follow up:** Von 755 Patienten mit Internet Gaming Disorder (IDG) hatten zwei Drittel eine achtwöchige Psychotherapie abgeschlossen. Ebenfalls zwei Drittel waren nicht remittiert. Ihnen wurde zusätzliche Hilfe angeboten. Unabhängige Prädiktoren für ein erweitertes Hilfsangebot waren höhere Baseline-Scores auf der Young Internet Addiction Scale, dem Beck Depression Inventory und der Korean-Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale K-ADHD-RS). Nach 1-5 Jahren zeigten 33,5% der Patienten mit kompletter Psychotherapie eine ‚Recovery‘ von der IG. Signifikante Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie waren unter anderem höheres Alter, frühere Klinikeinweisung sowie niedrigere Basis-Scores im BDI und im K-ADHD-RS.

**B** Han DH et al.: A cohort study of patients seeking Internet gaming disorder treatment. *J Behav Addict* 2018 [doi: 10.1556/2006.7.2018.102]

## Metaanalyse zur TENS bei Migräne

### Werden die monatlichen Kopfschmerztage reduziert?

Die nichtinvasive transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) wird bei Migrärepatienten zur Akutbehandlung der Attacken und zu deren Prophylaxe eingesetzt, ist aber im Therapieschema der aktuellen DGN-Leitlinien nicht berücksichtigt. In einer Metaanalyse geeigneter randomisierter kontrollierter Studien (RCT's) wurde nun die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des Verfahrens geprüft.

Die Recherche in den einschlägigen Datenbanken (PubMed, Embase, der Cochrane Library und des Cochrane Central Register of Controlled Trials) ergab knapp 300 Publikationen, von denen aber insgesamt nur vier RCT's (2013-2017) metaanalytisch auswertbar waren. In ihnen hatten 161 Migrärepatienten mit  $\geq 2$  Attacken/Monat eine TENS und 115 eine Scheinstimulation erhalten. Stimuliert worden waren u. a. der N. supraorbitalis, N. vagus und N. okzipitalis.

Outcome-Parameter waren die Veränderungen in der Zahl der monatlichen Kopfschmerztage, der Tage mit Schmerzmitteleinnahme und die Responderrate (Reduktion  $\geq 50\%$ ) sowie die Nebenwirkungen und die Therapiezufriedenheit – ausgedrückt als „Standardized Mean Difference“ (SMD) bzw. als „Relative Risk“ (RR).

Durch die generell gut vertragene TENS ergab sich gegenüber der Scheinintervention – mit moderater Heterogenität unter den Studien ( $I^2: 40\%$ ) – eine signifikante Verringerung der monatlichen Kopfschmerztage (SMD: -0,48; 95%-KI: -0,73 bis -0,23;  $p < 0,001$ ) und der – nur in zwei Studien erhoben – Tage mit Schmerzmitteleinnahme (SMD: -0,78; 95%-KI: -1,14 bis -0,42;  $p < 0,001$ ).

Im Vergleich mit der Scheinstimulation ging die TENS außerdem mit einer signifikant höheren Responderrate (32,9% vs. 7,8%; RR: 4,05;



95%-KI: 2,06–7,97;  $p < 0,001$ ) und ( $n = 104$ ; in drei Studien erhoben;  $I^2: 0\%$ ) einer größeren Therapiezufriedenheit (RR: 1,85; 95%-KI: 1,31 – 2,61;  $p < 0,001$ ) einher. **JL**

**B** Tao H et al.: Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 42 [Epub 29. Mai; doi: 10.1186/s10194-018-0868-9]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181487](http://www.neuro-depesche.de/181487)

#### Frage 2: Welcher Parameter wurde signifikant positiv beeinflusst?

- A nur monatlichen Kopfschmerztage
- B nur Tage mit Schmerzmitteleinnahme
- C nur Responderrate
- D nur Therapiezufriedenheit
- E alle genannten Parameter

#### Frage 3: Wie hoch war in der TENS-Gruppe die Responderrate?

- A 7,8%
- B 8,7%
- C 32,9%
- D 39,2%
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Dieser Metaanalyse zufolge könnte die nicht-invasive TENS eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsalternative für Migrärepatienten sein. Angesichts der geringen Zahl der Patienten in nur vier Studien kann die Evidenz allerdings nicht als besonders hoch bewertet werden. Um die Ergebnisse zu bestätigen oder zu erweitern, bedarf es größerer, gut konzipierter, randomisierter und kontrollierter Studien.

## Detaillierte Hormon-Bestimmung bei Migräne

### Spielt Östrogen auch bei Männern eine Rolle?

Wie die menstruelle oder menstruationsassoziierte Migräne zeigen, sind Geschlechtshormone bei vielen Frauen wesentliche Einflussfaktoren. Nach einigen klinischen Hinweisen untersuchten jetzt niederländische Forscher die Rolle weiblicher Geschlechtshormone bei Männern mit Migräne. Kann Östrogen auch bei ihnen die Attacken triggern?

In einer Gruppe von 17 medikamentös un- behandelten Männern mit episodischer Migräne ohne Aura (durchschnittl. 2,8 Attacken/Monat) und 22 alters- und Body Mass Index-gematchten Kontrollen ohne Migräne wurde im Serum u. a. die Konzentration an  $17\beta$ -Östradiol (E2) bestimmt und das freie Testosteron (Tf) errechnet. Die Blutentnahmen erfolgten bei allen Teilnehmern an einem einzigen Tag (um 9, 12, 15 und 18 Uhr), an dem die Migräne-Patienten kopfschmerzfrei waren. Im Anschluss wurden sie bei den Patienten an jedem folgenden Tag (drei bis vier Mal) solange wiederholt, bis eine Migräneattacke auftrat.



Gegenüber den Kontrollen wiesen die Männer mit Migräne erhöhte E2-Spiegel auf – sowohl absolut als auch in Relation zu Tf: Interiktal (an den attackenfreien Tagen) war die Tf/E2-Rate bei ihnen signifikant niedriger (3,9 vs. 5,0;  $p = 0,03$ ). Dies ging bei vergleichbaren Tf-Serumwerten (357,5 vs. 332,6 pmol/l,  $p = 0,35$ ) auf ihre erhöhten E2-Konzentrationen (96,8 vs. 69,1;  $p = 0,001$ ) zurück.

Interessanterweise waren die präiktalen Tf- und E2-Werte bei jener Subgruppe von Männern mit Migräne, die üblicherweise Vorboten-symptome erlebten, signifikant höher ( $p = 0,03$  bzw.  $p < 0,001$ ) als bei jenen ohne Prodromi.

Die Patienten wiesen außerdem nach dem Androgen Deficiency of Ageing Men (ADAM)-Fragebogen mit 61,1% vs. 27,3% signifikant häufiger einen Androgen-Mangel auf ( $p = 0,031$ ) als die Kontrollen. Nach der Aging Males' Symptoms (AMS)-Skala waren ihre Mangelsymptome deutlich häufiger schwerer Natur ( $p = 0,006$ ). Auch nach Adjustierung auf Alter und BMI fielen die AMS-Scores bei ihnen höher aus (27,0 vs. 21,0 Punkte;  $p = 0,002$ ). **HL**

**S** van Oosterhout W et al.: Female sex hormones in men with migraine. *Neurology* 2018, 4; e374-e381 [Epub 27. Juni; doi: 10.1212/WNL.0000000000005855] Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181501](http://www.neuro-depesche.de/181501)

#### KOMMENTAR

Nicht übergewichtige Männer mit Migräne wiesen interiktal erhöhte Östrogen-Spiegel sowie klinische Zeichen eines relativen Testosteron-Mangels auf. Nun sollte die Bedeutung des weiblichen Geschlechtshormons für die Modulation der Migräne-Suszeptibilität und -Aktivität weiter erforscht werden. Im Tiermodell war Östrogen mit der Cortical spreading depression (CSD) und der Aktivierung im trigeminovaskulären System assoziiert.

## Deutscher Schmerzkongress 2018

### Migräne-Prophylaxe mit CGRP-Antikörpern

Die Migräne beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten oft massiv – besonders wenn sie häufig auftritt oder gar chronisch ist, aber nur wenige werden adäquat behandelt. Wie sich diese Unterversorgung im Lichte der zur Migräneprophylaxe indizierten monoklonalen Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) darstellt, berichteten renommierte Kopfschmerzexperten beim Deutschen Schmerzkongress (DGSS) in Mannheim auf einem Satellitensymposium von TEVA. Der CGRP-Antikörper Fremanezumab des Unternehmens ist in den USA bereits zugelassen und im Einsatz.

Chronische Kopfschmerzen und Migräne begleiten viele Menschen seit ihrer Kindheit. Die International Burden of Migraine Study (IBMS) zeigt, dass ca. 23% der Patienten mit episodischer und 78% mit chronischer Migräne angeben, in ihrer Lebensqualität schwer oder sehr schwer eingeschränkt zu sein, schilderte PD Dr. Stefanie Förderreuther, München. Die Neurologin hob die große Relevanz einer effektiven prophylaktischen Behandlung hervor, um der drohenden Chronifizierung frühzeitig entgegenzuwirken.

Derzeit erhalten nur etwa 15% der Patienten mit Migräne eine Therapie zur Prophylaxe der Attacken, obwohl Studien zufolge um die 40% der Migränepatienten davon profitieren könn-

ten. Angesichts von 1% – 2% der Weltbevölkerung, die unter täglichen oder fast täglichen Migräneattacken leiden, ist der Bedarf an neuen wirksamen Prophylaktika hoch. Der neue Ansatz mit den CGRP-Antikörpern eröffnet daher weitreichende Perspektiven.

Bei der Migräne spielt das Neuropeptid CGRP eine pathophysiologisch maßgebliche Rolle. Es erweitert die Gefäße und ist an der Schmerzauslösung sowie der neurogenen Entzündung beteiligt. Wie Prof. Dr. Dr. Stefan Evers, Coppenbrügge, erläuterte, existieren in der Klasse der CGRP-Antikörper mit Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab vier Präparate, die in Europa zugelassen sind oder sich im Zulassungsprozess befin-

den. „Die Studienergebnisse der vier Kandidaten waren im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit sehr konsistent und überzeugten vor allem durch die wenigen Nebenwirkungen, die in den Studien teilweise auf Placebo-Niveau lagen“, sagte Evers. Die Antikörper werden als prophylaktische Behandlung monatlich oder – nur mit einem einzigen Präparat mit sehr langer Halbwertszeit, Fremanezumab, möglich – vierteljährlich s.c. injiziert.

Auch für Patienten, die bereits mit unterschiedlichen medikamentösen Prophylaxen erfolglos behandelt wurden, sind CGRP-Antikörper aufgrund der Gabe pro Monat oder Quartal und der guten Verträglichkeit ein vielversprechender Ansatz, so Dr. med. Astrid Gendolla, Essen. Sie wies darauf hin, dass die bei der Migräneprophylaxe wichtige Adhärenz „bei den bisherigen Therapiemöglichkeiten nicht zufriedenstellend ist und durch die prophylaktische Therapie mit CGRP-Antikörpern verbessert werden könnte.“ **JL**

#### SATELLITENSYMPOSIUM

„Chronische Kopfschmerzen: Herausforderungen und neue Perspektiven in den Behandlungsstrategien?“ Deutscher Schmerzkongress (DGSS) 18. Okt. 2018 in Mannheim. Veranstalter Teva

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181502](http://www.neuro-depesche.de/181502)



## Gelbfieber in Äthiopien

**7-11-2018:** Die WHO meldet, dass sie mehr als 1 Mio. Gelbfieber-Impfdosen nach Äthiopien liefert. In der südlichen Region des afrikanischen Landes (Offa Woreda) sind seit Ende August bereits zehn Menschen an der Infektionskrankheit gestorben. Äthiopien liegt geographisch im „Gelbfiebergürtel“ und hatte in der Vergangenheit häufiger mit Epidemien zu kämpfen. Der jetzige Ausbruch ist aber der erste seit fünf Jahren, 2013 waren mehr als 140 Menschen gestorben.

## Alkohol Übeltäter Nr. 1

**12-11-2018:** Australische Forscher untersuchten die weltweite Häufigkeit von Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (Substance use disorders, SUD). Mit geschätzten 100 Mio. Menschen rangierte Alkohol auf der Liste ganz oben, gefolgt von Opioiden mit knapp 27 Mio. und Cannabis mit etwa 22 Mio. Betroffenen. Demnach war Alkohol für nahezu 100 Mio. Disability adjusted life-years (DALYs) verantwortlich und die übrigen Drogen für 32 Mio. mit Behinderung verbrachten Tagen.

## Unternehmen im Menschenrechtstest

**13-11-2018:** Die Menschenrechtsstandards der United Nations werden von vielen großen Unternehmen nicht erfüllt. Dies ergab ein kürzlich durchgeführter „Test“ der Corporate Human Rights Benchmark (CHRB), London, bei 100 Unternehmen. Häufigste Gründe dafür waren Zwangsarbeit, Kinderarbeit und Geschlechterbenachteiligung. Von 100 möglichen Punkten erreichten etwa zwei Drittel der Unternehmen nicht einmal 30. Während z. B. ADIDAS sehr gut abschnitt, landeten bekannte Firmen wie Starbucks, Prada und Hermes sowie einige chinesische Unternehmen unter den Verlierern.

## Mehr Feuerwaffen-Tote in USA

**14-11-2018:** Einem US-Regierungsbericht zufolge nehmen die Todesfälle durch Feuerwaffen nach jahrelangem Rückgang wieder zu. In den Jahren 2012–2013 wurden knapp 23 000 Menschen durch Feuerwaffen getötet, 2015–2016 waren es mehr als 27 000. Dies entspricht einer Mortalität von 4,4 pro 100 000 US-Bürger. Auch die Selbsttötungen mit Pistole, Gewehr etc. stiegen an: Einen Suizid verübten 2012–2013 etwa 42 000 Personen, 2015–2016 waren es fast 45 000. Von 2006 bis 2016 betrug die Zunahme 21%. Dieser Trend nahm auch die Jugendlichen (in den großen) Städten nicht aus.

## Depottherapie im Therapiealltag

# Niedrigere Kosten und geringere Ressourcennutzung?

**In einer landesweiten prospektiven Kohortenstudie prüften kanadische Mediziner, inwieweit sich eine früh eingeleitete Therapie mit injizierbaren Depot-Antipsychotika (Long-acting injectable Antipsychotics, LAI-AP) unter Alltagsbedingungen auf die Ressourcennutzung im Gesundheitswesen auswirkt. Können wirklich Kosten eingespart werden? Offenbar werden die höheren Medikamentenkosten durch geringere Ausgaben für stationäre oder ambulante Behandlungen in der Tat ausgeglichen.**

In einer kürzlich publizierten Studie wiesen die Autoren nach, dass die Kosten im Gesundheitssystem im Jahr nach Einführung der LAI-AP für Schizophrenie-Patienten deutlich verringert werden konnten. Jetzt wurden die Datensätze des allgemeinen Gesundheitssystems von Quebec (RAMQ) aller 3957 Patienten berücksichtigt, denen zwischen 2008 und 2012 mindestens einmal ein LAI-AP verschrieben worden war. Neben Schizophrenie bzw. schizoaffektiven Störungen (n = 1996) umfasste dies eine jeweils beträchtliche Anzahl von weiteren Diagnosen wie bipolare Störung, Major Depression, Angststörungen und Substanzmissbrauch.

Im Vergleich zum Vorjahr wurde die Anzahl der Krankenhauseinweisungen im Gesamtkollektiv unter LAI-AP halbiert (1,8 vs. 0,9) und die durchschnittliche Dauer des Klinikaufenthaltes mit 48,0 s. 16,4 Tagen um fast zwei Drittel reduziert. In der Schizophrenie-Gruppe fiel der Unterschied mit 2,0 vs. 0,9 Aufhalten sowie 52,4 vs. 17,3 Kliniktagen gegenüber dem Vorjahr noch größer aus. Dementsprechend betrug die jährliche Gesamtkosteneinsparung für alle 3957 Patienten 20 069 C\$ pro Kopf (53 262 vs. 23 386) und für die 1996 Schizophrenie-Patienten 29 876 C\$ (57 790 vs. 24 313)

Zusätzlich wurden in der Schizophrenie-Gruppe die Kosteneinsparungen der Patienten, die Depot-Antipsychotika der ersten Generation (First generation, FG; n = 976) wie Haloperidol, Fluphenazin, Zuclopenthixol, Flupentixol) erhalten hatten, mit jenen verglichen, die mit einem Zweitgenerations-Präparat (Second generation, SG; n = 1020) wie Risperidon und Paliperidon behandelt worden waren. Im Vergleich zum Vorjahr ging die Anzahl der Krankenhaustage unter den FGA-LAI um 31,5, unter den SGA-LAI aber um 38,8 zurück. Die Kosteneinsparungen beliefen sich dabei im FGA-LAI-Kollektiv auf 31 924 C\$, im SGA-LAI-Kollektiv sogar auf 39 100 C\$.

Tendenziell hatten vor allem jüngere Patienten signifikant häufiger ein SG-LAI-AP als ein FG-LAI-AP erhalten (29% vs. 13%). Unter den verschreibenden Ärzten waren 80% Psychiater, die eher SGA-LAI bevorzugten (86,6%; vs. 79,5%;  $p = 0,00$ ), während die 19% Allgemeinmediziner eher FGA-LAI als SGA-LAI verschrieben (20% vs. 13%;  $p = 0,00$ ). **GS**

**█** Stip E, Lachaine J: Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8(11): 287-301

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181461](http://www.neuro-depesche.de/181461)



## KOMMENTAR

Die Einsparungen durch Depot-Antipsychotika, insbesondere durch Atypika, sind dieser Auswertung zufolge eindeutig. Die Autoren fordern, dass die Verschreibung von Depot-Antipsychotika immer mit Interventionsstrategien einhergehen sollten, mit denen die Compliance gefördert werden kann. Sie empfehlen weitere Studien über einen längeren Therapiezeitraum, mit neuen Medikamenten und neuen Formulierungen.

## Frage 4: Wie hoch war die Einsparung unter LAI-AP in der Schizophrenie-Gruppe vs. Vorjahr?

- A 20 069 C\$
- B 23 386 C\$
- C 29 876 C\$
- D 53 262 C\$
- E 57 790 C\$

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,

Tel.: 089/436630-293,

E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

## Schizophrenie bei Jugendlichen

## Hirnveränderungen und präfrontale Funktionen im Verlauf

Kognitive Beeinträchtigungen sind bekanntlich ein Kernmerkmal der Schizophrenie. Um deren Entwicklung im Krankheitsverlauf zu untersuchen, helfen Studien an älteren Patienten nicht weiter. Jetzt wurden in einer naturalistischen MRT-Längsschnittstudie bei Jugendlichen in den beiden ersten Krankheitsjahren Unterschiede und Gemeinsamkeiten gegenüber gesunden Altersgenossen aufgedeckt.

Die aus einer Kognitionsstudie im kalifornischen Sacramento stammende Stichprobe umfasste Patienten im Alter zwischen 12 und 25 Jahren, die vor längstens zwei Jahren neu an einer Psychose erkrankt waren. Von den 180 Teilnehmern (66,1% männlich) im Durchschnittsalter von 19,2 ( $\pm$  3,2) Jahren zu Baseline hatten 87 schizophrene Symptome entwickelt. 93 gesunde Jugendliche vergleichbaren Alters dienten als Kontrollpersonen.

Zu Baseline sowie nach 6, 12 und 24 Monaten wurde mittels funktionellem Blood oxygen level-dependent (BOLD-fMRT) die Aktivität in vorab festgelegten Regions of Interest (ROI), insbesondere im für die Kognition wichtigen dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) während der Durchführung des AX Continuous Performance Task (AX-CPT) erfasst. Primäre Studienendpunkte waren die Gruppenunterschiede zu allen Zeitpunkten in Verhaltensaspekten (nach dem d'-context des AX-CPT) und in der DLPFC-Aktivität während des Cue B-A Trial des AX-CPT.

Gegenüber der Kontrollgruppe im gleichen Alter zeigten die Schizophrenie-Patienten nach d'-context wie erwartet zu allen Zeitpunkten



schlechtere Ergebnisse ( $p < 0,001$ ). Bei den Patienten wurde gegenüber den Gesunden während der Aufgabenlösung zu Baseline auch eine bilateral geringere Aktivierung im DLPFC und im parietalen Kortex ( $p < 0,05$ ) festgestellt, die im rechten DLPFC signifikant ausfiel.

Das Schicksal der DLPFC-Aktivitätsminderung entwickelte sich im Verlauf aber wie die d'-context-Resultate auch parallel zu den Veränderungen bei den Gesunden. Das Fehlen signifikant unterschiedlicher Trajektorien spricht eher für das Modell der Hirnentwicklungsstörung als für eine neurodegenerative Ätiologie.

Zwischen Erkrankungsalter und präfrontaler Dysfunktion ergab sich bei den schizophren erkrankten Jugendlichen keine Assoziation. Mit den schlechteren Resultaten in der Patientengruppe korrelierten u. a. die klinischen Symptome und das globale Funktionsniveau. Interessanterweise schnitten die antipsychotisch behandelten Patienten signifikant besser ab als die unbehandelten, doch blieben die Unterschiede gegenüber den Gesunden auch bei ihnen signifikant. Immerhin scheinen sich die Antipsychotika nicht negativ auszuwirken. **HL**

**S** Niendam T et al.: Association of age at onset and longitudinal course of prefrontal function in youth with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2018 [Epub 3. Okt.; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2538]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181488](http://www.neuro-depesche.de/181488)

ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension/ABILIFY MAINTENA® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Durchstechfl. ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. 1 Fertigspr. ABILIFY MAINTENA® 400 mg enthält 400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA® wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, extrapyramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, muskuloskeletale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle (Auftreten häufiger bei Injektionen in Delta-im Vergleich zu Glutealmuskel), Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht. **Gelegentlich:** Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperprolaktinämie, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zähneknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Diplopie, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Schluckauf, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, anomaler Leberfunktionstest, erhöhtes Leberenzym, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Aspartataminotransferase, Alopecie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brustschmerzempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbschmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle (Auftreten häufiger bei Injektionen in Delta- im Vergleich zu Glutealmuskel), Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Taillenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. **Häufigkeit nicht bekannt:** Leukopenie, allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsoedem, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, vollendeter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Störungen der Impulskontrolle, Essattacken, zwanghaftes Kaufverhalten, Poriomanie, Nervosität, Aggression, malignes neuroleptisches Syndrom, Grandmal-Anfall, Serotoninsyndrom, Sprachstörung, unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelzuggussyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande.

**Örtliche Vertretung in D:** Otsuka Pharma GmbH, Europa-Allee 52, 60327 Frankfurt am Main.

**Stand:** Oktober 2018. **Weitere Einzelh. u. Hinweise siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig.**

## KOMMENTAR

In dieser Untersuchung zeigten die schizophren erkrankten Jugendlichen gegenüber den Gesunden zu Baseline und im Follow-up Defizite in den präfrontalen Funktionen (DLPFC-Aktivierung und kognitive Kontrolle). Allerdings waren die Entwicklungslinien anschließend vergleichbar mit denen der Gesunden. Diese Resultate sprechen den Autoren zufolge für eine fortgesetzte Hirnreifung. Entgegen anderen Studienergebnissen legen die Resultate nahe, dass das sich noch entwickelnde Gehirn junger Patienten – zumindest in den ersten zwei Krankheitsjahren – nicht progressiv geschädigt wird. Dies könnte sich nicht zuletzt positiv auf die Aussichten einer (kognitionsfokussierten?) Frühbehandlung auswirken.

ECNP 2018: Patientenwünsche in den Fokus stellen

## Flexibel bleiben dank Depot-Therapie

Eine Schizophrenie manifestiert sich meist im frühen Erwachsenenalter, einer von Selbstverwirklichung und Zukunftsplanung bestimmten Lebensphase. Die Erkrankung resultiert zumeist in einer starken Beeinträchtigung des sozialen und beruflichen Lebens. Das eigene Leben bei guter Symptomkontrolle möglichst uneingeschränkt weiterleben zu können ist gerade für junge Patienten ein Traum.<sup>1,2</sup> Wie man sich diesem Ziel Schritt für Schritt nähern kann, wurde auf einem Satellitensymposium beim diesjährigen Kongress des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) in Barcelona diskutiert.

Nicht nur die Diagnose einer chronischen Erkrankung wie der Schizophrenie kann für junge Patienten niederschmetternd sein. Auch die damit verbundene, voraussichtlich lebenslange Medikamenteneinnahme ist ein belastender Faktor. Dabei spielt neben der täglichen Verpflichtung auch das unschöne Gefühl eine große Rolle, nicht altersgemäß unabhängig von Medikamenten zu sein.

Ein nur einmal im Monat verabreichtes Depot-Antipsychotikum wie z. B. Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®) kann dabei helfen, einen möglichst normalen Alltag zu erhalten. Der Patient bleibt so flexibel und „unabhängig von Medikamenten-Blistern“. Auch lästige, wenn auch gut gemeinte Erinnerungen des persönlichen Umfeldes an die regelmäßige Medikamenteneinnahme entfallen und entspannen so die Beziehung zu nahen Angehörigen und engen Freunden.

### Depot-Therapie: Mehr als Adhärenz-Sicherung

Neben persönlicher Freiheit kann eine Depot-Therapie die Erreichung von Therapiezielen unterstützen: So spielen für die Patienten nicht nur klinische Aspekte wie Symptomkontrolle, seltenere Hospitalisierungen und ein gutes Funktionsniveau eine Rolle, sondern auch persönliche Ziele wie die Verbesserung sozialer Beziehungen, die Möglichkeit, eine regelmäßige berufliche Tätigkeit auszuüben und die volle Bandbreite an Emotionen zu empfinden.<sup>1,2</sup> Eine Depot-Therapie kann helfen, genau diese Ziele zu erreichen.

Die QUALIFY-Studie\* zeigte bei Patienten, die mit Aripiprazol-Depot behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (Abb. 1) und der klinischen Symptome im Vergleich zu Paliperidonpalmitat (1 x mtl.). Eine explorative

Gruppenanalyse zeigte, dass die Verbesserung bei jungen Patienten (≤ 35 Jahre) besonders ausgeprägt war.<sup>4</sup> Zudem besserten sich die klinischen Symptome signifikant stärker, als unter 1 x mtl. Paliperidonpalmitat.

Weitere Studien wiesen darauf hin, dass nicht nur das Rückfallrisiko, sondern auch die Rehospitalisierungsrate gesenkt werden kann.<sup>5</sup> So zeigte ein Vergleich mit oraler Therapie, dass das Rehospitalisierungsrisiko unter Aripiprazol-Depot nach drei Monaten um das Zehnfache gesenkt werden konnte.<sup>5</sup> In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde nach einem Jahr unter Aripiprazol-Depot eine Rückfallfreiheit bei neun von zehn Patienten berichtet.<sup>6</sup>

### Früh handeln für langfristig mehr Lebensqualität

Eben diese Faktoren sind es, die den Patienten ein möglichst stabiles und nicht von der Krankheit bestimmtes Leben ermöglichen. Beim diesjährigen ECNP-Kongress plädierte Prof. José Manuel Olivares, Santiago de Compostela, für einen raschen Einsatz von Depot-Präparaten, um die Patienten möglichst früh im Krankheitsverlauf von den Vorteilen dieser Therapieform profitieren zu lassen. Nicht nur für „Tabletten-Muffel“ und Menschen, die von einer regelmäßigen Einnahme überfordert sind, stellt Aripiprazol-Depot eine Chance dar. Die langfristige Symptomkontrolle und ein seltener durch Krankenhausaufenthalte unterbrochenes Leben bergen für Schizophrenie-Patienten neue Möglichkeiten, ihr privates wie berufliches Leben zu gestalten.

#### Literatur

1. Bridges JF et al., Patient Prefer Adherence 2018; 12: 63-70;
2. Beillat M et al., J Psychiatry Psychiatric Disord 2017; 1: 108-26;
3. Naber D et al., Poster ASCP annual meeting Miami, FL, 2015;
4. Naber D et al., Schizophr Res 2015; 168: 498-504;
5. Kane JM et al., J Med Econ 2015; 18(2): 145-54;
6. Kane JM et al., J Clin Psychiatry 2012; 73: 617-24

#### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Satellitensymposium „Can increased focus on patient perspectives improve outcomes in the treatment of schizophrenia?“, 06. 10. 2018, 31. ECNP-Kongress in Barcelona. Veranstalter: Otsuka und Lundbeck  
Berichterstattung: J. Engelen, signum | pr GmbH, Köln  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Otsuka Pharma GmbH und Lundbeck GmbH

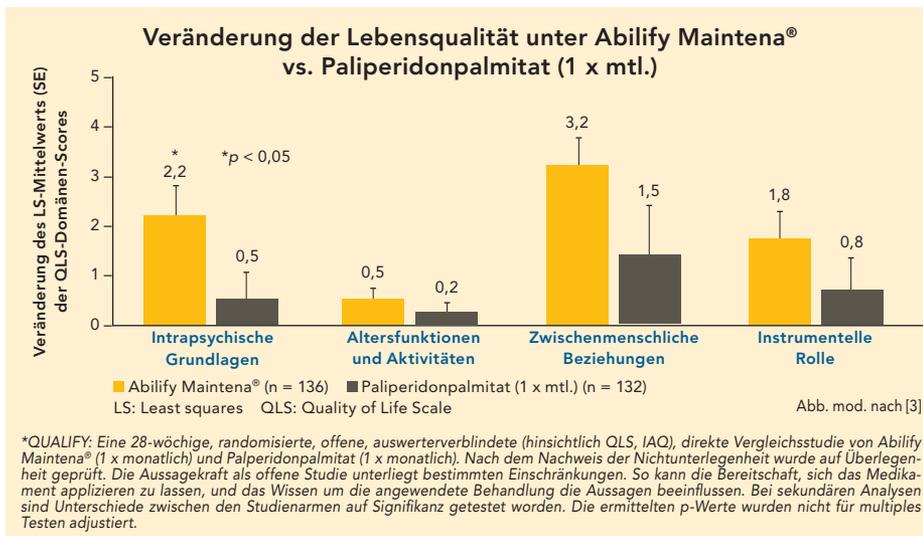


Abb. 1: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität besserte sich in der QUALIFY-Studie\* unter Aripiprazol-Depot stärker als unter ebenfalls einmal monatlich verabreichtem Paliperidonpalmitat

Deutscher Schmerzkongress 2018, 17.–20. Okt. 2018 in Mannheim

## Neues zu Kopfschmerz, Schmerzverarbeitung und Schwindel

Der gemeinsame Kongress der Deutschen Schmerzgesellschaft (DSG) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) in Mannheim, bot eine Vielzahl spannender Themen, Forschungsergebnisse und Diskussionen. Hier einige Highlights, die für das Verständnis, die Prävention und Therapie neurologischer Erkrankungen und psychischer Störungen relevant sein können.

Die Verursachung des Schmerzes ist in weiten Bereichen noch ein Rätsel, so die Experten. Unter den vielen verschiedenen Schmerzformen nahm der Kopfschmerz in Mannheim einen breiten Raum ein.

### Drei Krankheitsbilder – oder nur eines?

Studien zu den klinischen Begleitcharakteristika von Spannungskopfschmerzen lieferten in den letzten Jahren viele Hinweise darauf, dass es breite pathophysiologische Überlappungen dieses Krankheitsbildes mit Migräne auf der einen und idiopathischen chronischen Schmerzkrankungen auf der anderen Seite gibt. Eine Studie zeigte kürzlich, dass die Zahl der Triggerpunkte in der perikraniellen Muskulatur mit erhöhter Druckempfindlichkeit an Punkten korreliert, die über die gesamte Skelettmuskulatur verstreut sind. Diese Korrelation war unabhängig von der Kopfschmerzepisoden-Frequenz [Palacios-Cena M et al., *Cephalgia* 2018]. Weitere Begleit- und Risikofaktoren für Spannungskopfschmerz und idiopathische chronische Schmerzkrankungen, wie Fibromyalgie oder chronische unspezifische Rückenschmerzen, sind unter anderem Schlafstörungen sowie psychische Komorbidität wie Depression oder Angststörungen. Spannungskopfschmerz und Migräne haben Ähnliches gemein. In einer großen Zwillingsstudie erwiesen sich unter anderem ängstliche Depression, gelegentlicher häuslicher Stress sowie ein- und dieselbe genetische Disposition als Risikofaktoren für beide Kopfschmerzkrankungen [Ligthart L et al. *Twin Res Hum Genet* 2018].

### Längere Nachbilder bei Migräne mit Aura

Forschende der Universität Rostock haben Folgendes herausgefunden, dass Nachbilder,



die nach längerem Fokussieren eines kontrastreichen schwarzweißen Bildes beim darauf folgenden Betrachten einer weißen Fläche aufscheinen, bei Personen, die eine Migräne mit Aura haben, um einige Sekunden länger anhalten als bei solchen mit Migräne ohne Aura und als bei gesunden Kontrollen. Das kann als Hinweis auf eine kortikale Hyperexzitabilität bei Patienten mit Aura interpretiert werden, wie sie auch bereits bei der Ableitung visuell evoked Potenziale demonstriert wurde.

### Abschied vom phobischen Schwindel?

Es ist das Ergebnis eines langwierigen Konsensprozesses: Im bislang nur in der englischsprachigen Version vorliegenden ICD-11 werden die umstrittenen Begriffe „phobischer Schwindel“ oder „Attackenschwindel“ und „subjektiver chronischer Schwindel“ abgelöst durch den persistierenden postural-perzeptiven Schwindel (Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) (ICD-11 AB32.0). Diese Dia-

gnose ist dem Kapitel „chronische vestibuläre Syndrome“ (ICD-11 AB32.-) zugeordnet. Zu den Diagnosekriterien zählen unter anderem Schwindel, Gangunsicherheit oder beides, die an den meisten Tagen auftreten und über drei Monate oder länger anhalten. Die Symptome sind nicht von spezifischen Auslösern abhängig, können aber durch unterschiedliche Faktoren verstärkt werden, z. B. durch aufrechte Körperhaltung, aktive oder passive Eigenbewegungen oder komplexe visuelle Reize. Wie seine „Vorgänger“ ist der PPPD als Ausschlussdiagnose konzipiert und entsprechende Symptome erfordern eine sorgfältige neurologisch-vestibuläre Diagnostik. Zu den wichtigen Differenzialdiagnosen zählt beispielsweise der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel, aber auch die wesentlich seltenere Vestibularismigräne.

### Stimmung und Kognition modulieren Schmerzverarbeitung

Depressivität, Stress und Schmerz-katastrophisierende Kognitionen, besonders Grübeln und Hilflosigkeit, zusammen mit einer reduzierten endogenen Schmerzhemmung erhöhen das Risiko für die Entwicklung von Hyperalgesie und Allodynie. Das bestätigten jetzt Forscher der Universität Mannheim-Heidelberg, indem sie Menschen mit Depression und gesunde Probanden standardisiert einer konditionierten Schmerzmodulation mittels Eintauchen der Füße in Eiswasser und elektrischer Stimulation aussetzten.

### Medienkonsum – Risikofaktor für wiederkehrende Kopfschmerzen?

Im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie des Projekts CHAP (CHronic Pain in Adolescents in Primary care) wurden 2288 Jugendliche zwischen 10 und 18 Jahren zu ihrem Medienkonsum an Schultagen, sowie zu Schmerzsymptomen befragt. Der durchschnittliche Medienkonsum, das heißt die Verwendung von Smartphone, Tablet oder PC, betrug 3,5 Stunden pro Tag. Mehr als ein Viertel der Jugendlichen berichtete über Kopfschmerzen, die mindestens einmal im Monat auftraten und seit drei Monaten oder länger bestanden. Obwohl Jungen hier einen ausgeprägteren Medienkonsum zeigten, korrelierte die Kopfschmerzprävalenz lediglich bei den Mädchen signifikant mit der Dauer des Medienkonsums.

TH





Längsschnittstudie über fünf Jahre

**CAVE: ICD bei der Hälfte der Patienten**

Bei Patienten mit langjährig bestehender Parkinson-Erkrankung können sich Impulskontrollstörungen (ICD) einstellen – insbesondere unter der Therapie mit einigen Dopaminagonisten (DA) wie Pramipexol. Jetzt untersuchte die DIGPD Study Group die ICD-Inzidenz in Abhängigkeit von der Dosis der dopaminergen Therapie in einer Längsschnittstudie. Über fünf Jahre stieg die ICD-Prävalenz massiv an.

Unter 411 Patienten (Durchschnittsalter 62,3 Jahre; 40,6% Frauen, durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 3,3 Jahre) hatten 356 (86,6%) seit Krankheitsbeginn mindestens einmal einen DA eingenommen. Fast alle (93,7%) standen in den letzten zwölf Monaten unter einer dopaminergen Therapie. 20,2% der Patienten nahmen L-Dopa allein und 29,4% einen DA allein, 44,0% beides.

Unter den 306 Patienten ohne ICD zu Baseline betrug die kumulative Fünfjahres-Inzidenz an ICD 46,1%. Sie lag bei den jemals mit DA-Behandelten bei 51,5% und bei den „Never users“ bei 12,4%. Die Betroffenen war u. a. jünger und länger erkrankt. Die ICD-Prävalenz stieg von 19,7% zu Baseline auf 32,8% nach fünf Jahren und war ebenfalls assoziiert mit den DA: Die Prävalenz-Verhältnissrate betrug vs. den niemals mit DA behandelten Patienten 4,23 und vs. den Patienten ohne DA in den letzten 12 Monaten 2,23.

Außerdem standen die über die Lebenszeit gemittelte DA-Tagesdosis und die Behandlungsdauer in einem unabhängigen, signifikanten Zusammenhang mit den ICD. Die für die L-Dopa durchgeführten Analysen ergaben dagegen keine maßgebliche Assoziation mit den DA.

Wie die Autoren anmerken, gingen die ICD nach Absetzen der DA bei 30 Patienten zunehmend zurück, waren nach einem Jahr bei 50% der Patienten nicht mehr diagnostizierbar. **JL**

**K** Corvol JC et al. für die DIGPD Study Group: Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 91(3): e189-e201 [Epub 20. Juni; doi: 10.1212/WNL.0000000000005816]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181489](http://www.neuro-depesche.de/181489)



Körperliche Aktivität

**Parkinson-Risiko bei den Männern reduziert**

Männer, die eine mindestens mäßige bis starke körperliche Aktivität ausüben, reduzieren ihr Risiko, an einem Morbus Parkinson zu erkranken, deutlich. Frauen profitierten dagegen nicht so stark – so eine kürzlich publizierte Metaanalyse.

Trotz zahlreicher Hinweise fehlt eine umfassende Bewertung des quantitativen Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko einer Parkinson-Erkrankung. Diese Lücke sollte nun eine Metaanalyse schließen, für die acht prospektive Studien mit 2192 Parkinson-Patienten und 544 336 Kontrollpersonen berücksichtigt wurden. Die Patienten wurden im Mittel zwölf Jahre (6,1–22 Jahre) lang beobachtet.

Das gepoolte relative Risiko (RR) für eine Parkinson-Erkrankung wurde sowohl bei moderater als auch bei ausgeprägter körperlicher Aktivität deutlich reduziert. Es betrug insgesamt 0,79 (95%-KI: 0,68–0,91) bei jeglicher und 0,71 (95% CI, 0,58-0,87) bei mindestens mittelgradiger Aktivität. Teilnehmer in der höchsten Aktivitätskategorie hatten also ein um 29% niedrigeres Parkinson-Risiko als diejenigen mit der niedrigsten Aktivitätskategorie. Der Zusammenhang war bei den Männern ausgeprägter als bei den weiblichen Patienten.

Im Gegensatz dazu korrelierte eine nur leichte körperliche Aktivität mit dem Parkinson-Risiko nicht signifikant (RR 0,86; 95-KI: 0,60–1,23).

**Frage 5: Die kumulative Fünfjahres-Inzidenz an ICD betrug in der Gesamtgruppe**

- A 46,1%
- B 12,4%
- C 51,5%
- D 44,0%
- E 93,7%

**Frage 6: Die ICD-Prävalenz veränderte sich über die fünf Jahre wie folgt:**

- A Anstieg von 12,4% auf 32,8%
- B Anstieg von 19,7% auf 32,8%
- C Keine Veränderung
- D Abnahme von 32,8% auf 12,4%
- E Abnahme von 32,8% auf 19,7%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Eine Dosis-Response-Analyse (aus sechs Studien) ergab, dass für jeden Anstieg der metabolisch definierten Trainingsanstrengung (10 Äquivalente/h/Woche) das Parkinson-Risiko der Männer sank: insgesamt um 10% und bei moderater bis starker Aktivität um 17%. Bei den Frauen ergab sich auch in diesem Parameter kein signifikanter Zusammenhang.

Geographische Region, Follow-up-Dauer, Populationsgröße oder Studienqualität beeinflussten die Ergebnisse übrigens nicht. **GS**

**S** Fang X et al.: Association of levels of physical activity with risk of Parkinson disease. A systematic review ... *JAMA Network Open* 2018; 1(5): e182421 [Epub: 21. Sept.; doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.2421]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181466](http://www.neuro-depesche.de/181466)

KOMMENTAR

Die Erkenntnisse aus dieser Studie bestätigen weitestgehend die Studienlage und die klinischen Erfahrungen. Angesichts der hohen kumulativen ICD-Inzidenz über fünf Jahre von 46% sollten Parkinson-Patienten regelmäßig auf Symptome der ICD untersucht werden. Für den Behandlungsalltag sollten, so die Autoren, spezifische ICD-Screening-Instrumente entwickelt werden..

KOMMENTAR

Eine relevante körperliche Aktivität stellt nach diesen Ergebnissen einen wichtigen Schutzfaktor vor einer Parkinson-Erkrankung dar – vor allem bei Männern. Die Autoren fordern nun prospektive Studien zu diesem Zusammenhang. Außerdem sollten die Faktoren erforscht werden, die für den beobachteten Unterschied zwischen den Geschlechtern verantwortlich sind.

DGN 2018: Safinamid-Wirkungen in Studien und der Real World

## Motorik und NMS: Hohes Potenzial bei unterschiedlichen Herausforderungen

Die Kontrolle von Fluktuationen, Dyskinesien und Komplikationen kennzeichnet die Therapie der Parkinson-Krankheit in mittleren und fortgeschrittenen Stadien. Dafür hat sich Safinamid (Xadago®) als Add-on zu L-Dopa inzwischen im Therapiespektrum als fester Baustein etabliert. Das dual – dopaminerg und anti-glutamaterg – wirkende Safinamid kann motorische und belastende nicht-motorische Symptome (NMS) wie Schmerz und Depressivität sowie die Lebensqualität bessern. Dass sich die in klinischen Studien belegten anhaltenden Wirkungen auch im Praxisalltag einstellen, berichteten Parkinson-Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon auf dem 91. DGN-Kongress in Berlin. Neuere Untersuchungen und klinische Erfahrungen belegen das hohe Potenzial von Safinamid bei ganz unterschiedlichen klinischen Herausforderungen in der „Real World“.

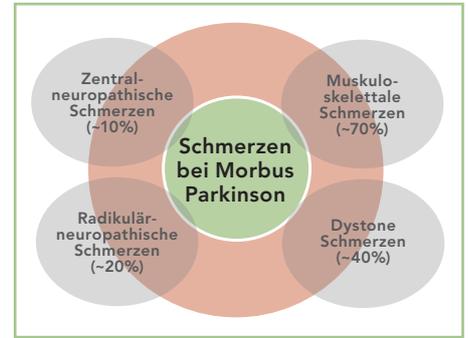
Das einmal täglich oral einzunehmende Safinamid hat in den klinischen Studien die motorischen Kardinalsymptome verbessert und die tägliche On-Zeit der Parkinson-Patienten signifikant verlängert, ohne maßgebliche Dyskinesien zu induzieren, erläuterte Prof. Heinz Reichmann, Dresden. Bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren L-Dopa-induzierten Dyskinesien kann Safinamid darüber hinaus sogar als Antidyskinetikum wirken, betonte der Experte in Berlin.

### Nicht-motorische Symptome stärker beachten

„Mit seiner zusätzlichen antiglutamatergen Wirkkomponente stellt das dopa-

minerge Safinamid ein innovatives Wirkprinzip dar, so Reichmann. Dies erklärt, warum es nicht nur effektiv motorische Symptome und Komplikationen, sondern auch die NMS der Parkinson-Patienten verringern und ihre Lebensqualität verbessern kann.

„NMS wie Depressivität, Schlafstörungen, Müdigkeit, Harnblasenprobleme, Schmerzen etc. müssen beachtet und adäquat behandelt werden, um für den Patienten eine akzeptable Lebensqualität zu erhalten“, betonte Reichmann. Dies gilt vor allem für Schmerzen, unter denen nach seinen Erfahrungen bis zu 80% der Patienten leiden. Da bei der Schmerzentstehung u. a. eine fehlende Balance der Neurotransmitter Dopamin und Gluta-



mat eine ursächliche Rolle spielt, stellt Safinamid, das neben seiner dopaminergen Wirkung auch die übermäßige Glutamat-ausschüttung reguliert, einen interessanten Therapieansatz dar. Aus der umfangreichen (Langzeit-)Studienlage zu Safinamid hob Reichmann die Ergebnisse mehrerer Subgruppen- bzw. post-hoc-Analysen zu Schmerzen, depressiven Symptomen und emotionaler Befindlichkeit hervor.

### Schmerzen bei Parkinson-Patienten verringert

Laut Studien sind Schmerzen bei Parkinson-Patienten mit einer Prävalenz von 30% bis 85% ein häufiges Phänomen.<sup>1</sup> Sie beeinträchtigen den Schlaf und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität bei Parkinson-Patienten, darüber hinaus begünstigen sie auch depressive Verstimmungen, erläuterte Reichmann. Die verschiedenen Schmerzformen und ihre relative Häufigkeit zeigt das Schaubild oben. Eine neue Post-hoc-Auswertung<sup>2</sup> der zweijährigen Studie 018<sup>3</sup> belegt die langfristige Wirkung von Safinamid als Add-on auf die Schmerzsymptomatik: Die mit 100 mg/d Safinamid behandelten Patienten erreichten gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikante und anhaltende Verbesserung in zwei von drei schmerzbezogenen Items des Fragebogens Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ)-39, so im Item 37 „schmerzhafte Muskelkrämpfe“ und im Item 39 „unangenehme Hitze- oder Kältegefühle“ (Abb. 1).

Parallel dazu ging die Anzahl der begleitenden Schmerztherapien in der Safin-

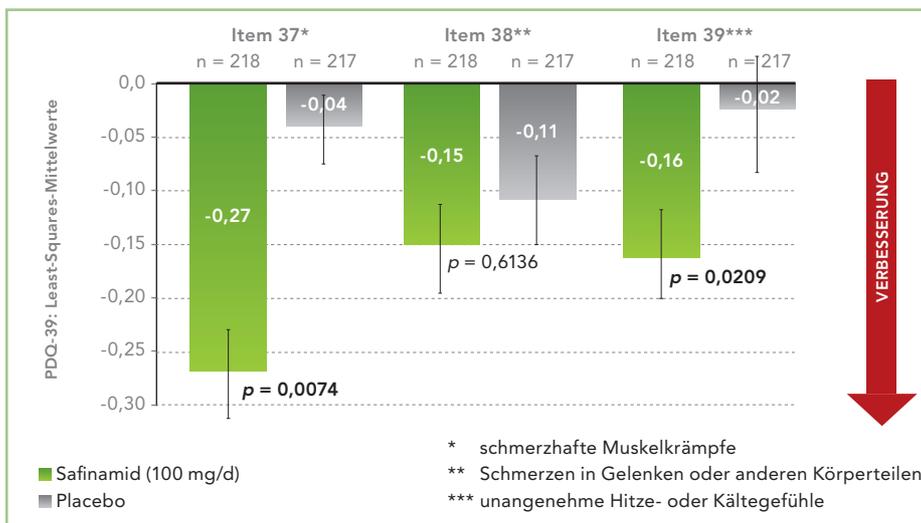


Abb. 1: Zwei der drei schmerzbezogenen Items des PDQ-39 besserten sich in der Studie 018 über insgesamt zwei Jahre unter 100 mg/d Safinamid signifikant. Mod. nach [3]

Fortsetzung auf Seite 3 ►

Safinamid-Wirkungen bestätigen sich auch in der Praxis

## In der Real World bessern sich Motorik, Dyskinesien, NMS und die Lebensqualität

**Safinamid ist seit mehr als zehn Jahren das erste neue Parkinson-Medikament. Über die traditionellen klinischen Studien hinaus wurden mittlerweile auch schon mehrere Phase-IV-Studien zu den Behandlungseffekten im Therapiealltag durchgeführt, auch in Deutschland. Sie belegen, dass sich die Fluktuationen, die motorischen Kardinalsymptome insgesamt und relevante Dyskinesien durch Safinamid auch in der Real World verbessern lassen. Auch nicht-motorische Symptome (NMS) und die Lebensqualität werden in der Real World positiv beeinflusst.**

Neben den unverzichtbaren randomisierten, kontrollierten Studien, die aufgrund zahlreicher Ausschlusskriterien nicht die in der Praxis behandelten Patienten repräsentieren, werden zur Beurteilung eines Medikamentes immer häufiger Studien an nicht-selektierten Patienten aus der Real World herangezogen.

### Aktuelle Real-World-Analyse

„Wir wollten in der Klinik sehen, was uns die neue Substanz gegenüber den herkömmlichen MAO-B-Hemmern bringt“, sagte Prof. Wolfgang Jost, Wolfach, „und ob sich der duale Wirkmechanismus auch in der Praxis abbildet“. Erste Auswertungen mehrerer Phase-IV-Studien an insgesamt mehr als 2000 Patienten belegen das hohe Potenzial von Safinamid im Therapiealltag – sowohl auf die Motorik als auch auf NMS und die Lebensqualität. „Ja“ so Jost, „wir sehen Unterschiede“.

### Dosiserhöhungen in der Praxis?

Bei 347 Patienten der Parkinson-Klinik Ortenau, die 2015 bis 2016 erstmals mit Safinamid behandelt wurden, erhielt mit 193 (56%) die Mehrheit 100 mg/d und 133 (39%) die niedrigere Dosis.<sup>7</sup> Bei 57 dieser Patienten war die Dosiserhöhung auf 100 mg geplant, während eine Dosisreduktion von 100 auf 50 mg nur in 4 Fällen (1%) erfolgte. „Angesichts des dualen Wirkmechanismus ist die Dosiserhöhung in der Regel sinnvoll“, sagte Jost, „vor allem wegen der antidyskinetischen Effekte“. Eine gute Verträglichkeit wurde bei 326 Patienten (94%) festgestellt, nur

17 (5%) beendeten – aus verschiedenen Gründen, so Jost – die Therapie.

Ähnliches ergab sich in dem auf 725 Patienten erweiterten Kollektiv dieser Klinik: Hier wurden 338 Patienten mit 100 mg/d

### Umfassende Wirkung durch dualen Ansatz

Im Praxisalltag deutscher Neurologen bestätigte sich die umfassende Wirksamkeit des dual wirkenden Safinamid. Unter der Add-on-Therapie ergaben sich in der Real-World-Studie X-TRA bei einer typischen Parkinson-Population diese Effekte:

- Die **motorischen Symptome** nach MDS-UPDRS Teil III nahmen um 6,8 Punkte ab.
- Die **Dyskinesien** (nach AIMS) wurden um 0,9 Punkte reduziert.
- Die **nicht-motorischen Symptome** nach NMSS verringerten sich um 9,3 Punkte.
- Die **Lebensqualität** (nach PDQ-8) stieg mit -4,3 Punkten signifikant an.

und 241 mit 50 mg/d Safinamid behandelt. Eine Dosisreduktion wurde lediglich bei neun Patienten durchgeführt. Kosten spielten dabei keine Rolle, betonte der Experte, denn beide Safinamid-Dosen kosten exakt gleich viel. Ein Absetzen erfolgte nur in 37 Fällen.

### Interimsresultate aus SYNAPSES

Aus der noch laufenden europaweiten Studie SYNAPSES (1614 Teilnehmer, darunter 190 aus Deutschland) liegen Zwischenergebnisse vor.<sup>8</sup> Hier ging es uns

um die Patienten, die wir in der täglichen Praxis sehen, betonte Jost. „Wir wollten wissen, ob wir Safinamid auch geben können, wenn die Patienten andere Krankheiten und psychische Störungen aufweisen.“ So sind 26% der Teilnehmer über 75 Jahre alt, 67% haben eine relevante Komorbidität (u. a. Hypertonie/kardiale Krankheiten in 36%), und 40% leiden unter psychiatrischen Krankheiten. „In kontrollierten Studien gibt es solche Patienten in der Regel nicht“, betonte der Neurologe.

Von den bislang auswertbaren 493 Patienten begannen 454 (92%) die Therapie mit 50 mg/d Safinamid, und 128 (26%) steigerten die Dosis auf 100 mg/d. Nur sechs Patienten (1,2%) stoppten temporär die Therapie. Ende Okt. 2018 waren 161 Parkinson-Patienten über vier Monate behandelt worden. Von ihnen hatten nur 17 Patienten (11%) die Behandlung abgebrochen, darunter lediglich elf aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchrate waren weder das Alter noch die allgemeine Komorbidität entscheidend (9%–13%), bei psychiatrischen Problemen fiel sie höher aus (17% vs. 5%).

### Die X-TRA-Studie in Deutschland

In die jüngst abgeschlossene, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie X-TRA<sup>9</sup> wurden konsekutiv 299 Patienten aus deutschen Parkinson-Schwerpunktpraxen mit Ersteinstellung auf Safinamid eingeschlossen. Sie waren durchschnittlich 72,7 Jahre alt (65,9% männlich), befanden sich in der mittleren bis späten Krankheitsphase (zu 91% im Hoehn & Yahr-Stadium II-IV) und litten (bei einer Basistherapie mit L-Dopa in stabiler Dosierung) unter Fluktuationen. Autonome und Schlafstörungen wiesen je knapp die Hälfte der Patienten auf, neuropsychiatrische Symptome und Schmerzen je etwa ein Drittel.

Die Analyse erfolgte bei 275 Teilnehmern, zum 3. Follow-up nach etwa sechs Monaten waren 203 Patienten auswertbar. 108 (39,3%) hatten eine Kombination von L-Dopa erhalten, vor allem mit Dopaminagonisten (59,3%), NMDA-Rezeptorantagonisten (21,3%) und/oder einem COMT-Hemmer (8,3%).

**Erneut umfassende Wirksamkeit**

Im Durchschnitt verringerten sich die motorischen Symptome nach MDS-UPDRS Teil III beim Ausgangswert von 48,2 Punkten um 6,8 Punkte. Wie Jost hervorhob, ist die Reduzierung um 6,8 Punkte „fast schon spektakulär“, entspricht dem, „was wir in den Zulassungsstudien unter Dopaminagonisten gesehen haben“. Die Dyskinesien nach dem Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) wurden von 4,6 um 0,9 Punkte zu Beobachtungsende reduziert. Auch in den Einzel-Items wurde eine Besserung beobachtet.

Die nicht-motorischen Symptome nach Non-Motor Symptom Scale (NMSS) verringerten sich bei einem Baseline-Wert von 57,6 um 9,3 Punkte. Von den 30 Items zeigten 24 eine Besserung im Verlauf und nur sechs (Sturz, Halluzinationen, Täuschungen, Doppelbilder, übermäßiges Schwitzen) eine leichte Zunahme. Die Lebensqualität nach PDQ-8 stieg mit einer Reduktion des Summenwerts um 4,3 Punkte vs. initial 39,4 Punkte und einer Besserung in allen Einzelfragen deutlich an. Auch der Schlaf besserte sich, so Jost.

„Damit wurde bei allen untersuchten Parametern durch die Behandlung mit Safinamid eine Verbesserung erzielt“, fasste Jost zusammen. Am Ende zeigte der größte Teil der Patienten (> 55%) eine leichte bis sehr starke Verbesserung der Symptomatik und nur ca. 30% keine Veränderung. Dabei bewertete die Mehrheit der Patienten (63,4%) die Verträglichkeit der Safinamid-Therapie als „sehr gut“ oder „gut“ und 22,0% als „befriedigend“ oder „ausreichend“.

**Fazit: In der Praxis so wirksam wie in den Studien**

„Bei der Anwendung in der Praxis konnten die Ergebnisse der kontrollierten Studien mit Safinamid bestätigt werden“, so das Fazit von Jost. Sowohl die monozentrischen Erfahrungen als auch die Beobachtungsstudien zeigen, dass Safinamid bei einer geringen Nebenwirkungsrate die motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die Lebensqualität deutlich verbessern kann. ■

► Fortsetzung von Seite 1

amid-Gruppe um 26,2% ( $p = 0,005$ ) zurück – und in Woche 102 benötigten signifikant mehr Patienten keine Schmerzmittel mehr als in der Placebo-Gruppe (61,1% vs. 50,9%;  $p = 0,0478$ ).<sup>2</sup> „Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik ist für die Patienten bedeutsam, weil sie sich direkt auf ihr Wohlbefinden auswirkt und dem Entstehen von Depressivität entgegenwirken kann“, betonte Reichmann. Schmerzen werden von den Betroffenen selbst oftmals nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang gebracht. Daher riet er: „Fragen Sie Ihre Patienten nach Schmerzen!“

**Emotionales Wohlbefinden und Depression/Stimmung**

In einer weiteren Post-hoc-Analyse<sup>5</sup> der Studien 016 und 018 wurden die klinischen Effekte von 100 mg/d Safinamid auf weitere NMS untersucht. Bei diesen Patienten im mittleren bis späteren Parkinson-Stadium mit Fluktuationen verbesserte Safinamid (100 mg/d) schon nach sechs Monaten (in Studie 016) die Depressivität nach dem GRID-HAMD-Score gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo signifikant ( $p = 0,0408$ ). Dieser Effekt war auch im Langzeitverlauf über zwei Jahre (Ende von Studie 018) anhaltend ( $p = 0,0027$ ) (Abb. 2). Zudem wurden neue depressive Verstimmungen verringert. Gleiches galt auch für den PDQ-39-Score für „Emotionales Wohlbefinden“ nach sechs Monaten ( $p = 0,0067$ ) und – ausgeprägter – nach zwei Jahren ( $p = 0,0006$ ).

**Neue Studie zu den NMS**

Speziell zu den nicht-motorischen Wirkungen von Safinamid wurde jetzt von den Professoren Per Odin, Lund, Ray Chaudhuri, London, Pablo Martinez-Martin, Madrid und Heinz Reichmann, Dresden, eine IIT-Studie konzipiert: In drei Studienzentren sollen mit L-Dopa und anderen Dopaminergika vorbehandelte Männer und Frauen zwischen 30 und 80 Jahren im mittleren bis späten Parkinson-Stadium (Hoehn & Yahr-Stadium I-IV im Off) Safinamid erhalten. Außer Verände-

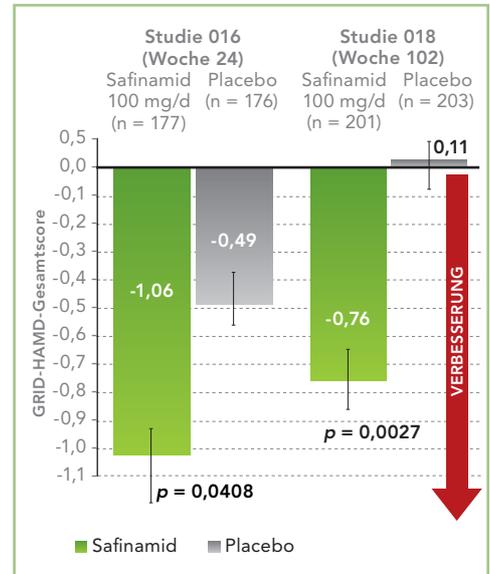


Abb. 2: Post-hoc-Analyse: Als Add-on führte Safinamid (100 mg/d) über 24 Wochen und über zwei Jahre gegenüber Placebo nach den GRID-HAMD-Scores zu einer jeweils signifikanten Reduktion der Depressivität. Mod. nach [5]

rung der Parkinson-Symptomatik nach UPDRS Teil III (Motorik) und Teil IV (Therapiekomplikationen) sollen NMS mit der NMSS, Schmerzen mit der King’s PD Pain Scale, Angst/Depression mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und die Schlafqualität mittels PDSS-2 erfasst werden. Für die Lebensqualität sollen EQ-5D-3L und (Parkinson-spezifisch) PDQ-8 eingesetzt werden. Zusätzlich sollen Ärzte und Patienten die globale Krankheitsbesserung nach CGI bzw. PGI beurteilen.

**Fazit: Safinamid ist eine wertvolle Option für viele Patienten**

Aufgrund der Wirkungen von Safinamid sowohl auf motorische als auch nicht-motorische Symptome ergeben sich für die Patienten mit verschiedenen klinischen Erfordernissen vielfältige Verbesserungsmöglichkeiten. Wie die praktischen Erfahrungen und die Ergebnisse nicht-interventioneller Studien zeigen, kann das Medikament im Therapiealltag zur Lösung ganz unterschiedlicher Problemkonstellationen beitragen. Dass unter dem gut verträglichen, interaktionsarmen Safinamid kein ausgedehntes Monitoring (u. a. kein EKG) notwendig ist, „macht die Substanz im Handling einfach“. ■

### Mehr On-Zeit unter Safinamid

In Berlin stellte *Reichmann* die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien zu Safinamid vor. In der Sechsmontatsstudie 016 (n = 669) kam es bei den Patienten im mittleren bis späten Parkinson-Stadium mit motorischen Fluktuationen nach 24 Wochen unter 50 und 100 mg Safinamid zu einer deutliche Zunahme der täglichen On-Zeit (ohne störende Dyskinesien) um 1,23 bzw. 1,28 h/Tag. Der Unterschied zu Placebo war signifikant ( $p = 0,0223$  bzw.  $p = 0,0130$ ). Die Zunahme der täglichen Zeit mit guter Beweglichkeit von 9,5 auf 11 h ist „ein hochrelevanter Befund“, betonte *Reichmann*. Zugleich verbesserten sich die motorischen Symptome der Teilnehmer „maßgeblich“, so der Experte: Der durchschnittliche UPDRS-III-Wert sank unter beiden Dosierungen um 6,1 bzw. 6,8 Punkte – und auch dieser Effekt war gegenüber Placebo signifikant ( $p = 0,0138$  bzw.  $p = 0,0006$ ). Zudem besserte sich u. a. auch die Lebensqualität (nach PDQ-39). Die Nebenwirkungsrate lag dabei „auf Placebo-Niveau“.

In der doppelblinden Placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie 018 (n = 544) blieben das günstige Verträglichkeitsprofil von Safinamid und die Therapieeffekte auf die täglichen On-Zeiten, auf die Motorik und die Lebensqualität über die gesamten zwei Jahre erhalten. Dabei konnten deutlich mehr Patienten unter Safinamid als unter Placebo ihre L-Dopa-Dosis reduzieren. „Safinamid unterstützt die L-Dopa-Therapie maßgeblich, sagte *Reichmann*, „die Patienten bleiben gut“. In der Subgruppe von Patienten (n = 242) mit anfänglich moderaten bis schweren Dyskinesien (Dyskinesia Rating Scale: > 4) nahm deren Schwere unter 100 mg/d Safinamid gegenüber Placebo signifikant ab ( $p = 0,0317$ ).<sup>6</sup> Basierend auf seiner dualen Wirkweise – MAO-B-Hemmung plus Reduktion der Glutamatfreisetzung – hat Safinamid bei Parkinson-Patienten im Therapiealltag einen klaren Nutzen, so *Reichmanns* Fazit in Berlin.

Kasuistiken belegen breite Einsetzbarkeit im Therapiealltag

## Safinamid: Eine Option für viele Fälle

Dass Safinamid bei Parkinson-Patienten mit höchst unterschiedlichen Problemkonstellationen eine vorteilhafte Therapieoption darstellen kann, demonstrierte Prof. Dirk Voitalla, Essen, anhand mehrerer Fallbeispiele aus seiner Behandlungspraxis. Deutliche Besserungen konnten durch die Safinamid-Therapie beispielsweise bei Wearing-off-Patienten mit ausgeprägter On-Off-Symptomatik und Freezing erzielt werden, bei Umstellungen aufgrund von COMT-Hemmer bedingten Diarrhöen sowie bei Patienten mit dominierendem Rigor und Krämpfen in Kombination mit Parkinson-assoziierten Schmerzen.

Ein von *Voitalla* geschilderter Fall betraf einen 1963 geborenen Geschäftsführer (Parkinson-Diagnose 2009), der unter Tremor und Gangstörung mit Sturzneigung litt. Er entwickelte unter der anfänglich erfolgreichen Therapie mit dem Dopaminagonisten Pramipexol (PRX; 2,1 mg/d) eine Impulskontrollstörung (ICD). Hinzu kam eine dystone Fehlstellung des rechten Fußes mit Gangstörung und Schmerzen.

### L-Dopa-Dosis mit Safinamid verringert

Der Mann wurde wegen der ICD von PRX auf L-Dopa/Entacapon (LCE) umgestellt. Um die unter einer Tagesäquivalenzdosis von 600 mg L-Dopa bestehenden motorischen Fluktuationen zu verringern, wurde Safinamid gegeben: einerseits um die L-Dopa-Dosis zu reduzieren und andererseits – wegen dessen antiglutamaterger Wirkkomponente – die Schmerzen zu lindern. Zusätzlich wurde wegen der ICD-Gefahr ein ergoliner Dopaminagonist mit niedrigerer D2/D3-Affinität als PRX eingesetzt. Damit war die Symptomatik gut kontrolliert. Gerade bei jungen Patienten, so *Voitalla*, sollte diese Möglichkeit genutzt werden, L-Dopa einzusparen.

### Schmerz und Schlaf gebessert

Eine deutliche Schmerzreduktion und Abnahme der schmerzbedingten Schlafstörungen nach Umstellung auf Safinamid berichtete *Voitalla* aus weiteren Fällen.

Bei einer L-Dopa-behandelten 50-Jährigen mit dystonen Fußschmerzen trat diese Besserung – nach erfolglosen Behandlungsversuchen mit Diclofenac und Ibuprofen, Mirtazepin und Baclofen – erst ein, nachdem sie von Selegilin auf Safinamid umgestellt worden war. ■

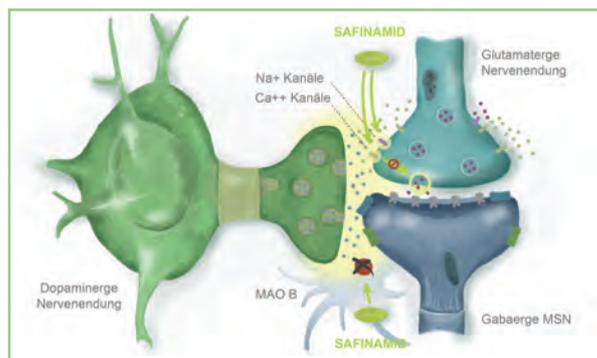


Abb. 3: Schematische Darstellung des dualen (dopaminergen und glutamatergen) Wirkmechanismus von Safinamid.

#### Literatur:

1. Beiske AG et al., *Pain* 2009; 141(1-2): 173-7; 2. Cattaneo C et al., *Adv Ther* 2018; 35(4): 515-522; 3. Borgohain R et al., *Mov Disord* 2014; 29: 229-37; 4. Borgohain R et al., *Mov Disord* 2014; 29: 1273-80; 5. Cattaneo C et al., *P.280, 20. Int. Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 19.-23. Juli 2016, Berlin; 6. Anand R et al., *P05.287, Annual Meeting of the American Academy of Neurology*, 9.-16. April 2011, Honolulu/Hawaii; 7. Mod A et al., *Basal Ganglia* 8 (2017) 8-9; 8. Data on file, Wolfgang Jost; 9. Jost W et al., *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 624-34

#### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Dr. med Christian Bruer  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Quelle u. a.: Satellitensymposium „Klinische Daten und Real World Experience beim fortgeschrittenen M. Parkinson: Erfahrungen mit Safinamid“, 1. Nov. 2018, 91. DGN-Kongress/Neurowoche 2018 in Berlin.  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH, Berlin



## 34. ECTRIMS, 10. bis 12. Oktober in Berlin

# Progression der MS verhindern, die Lebensqualität erhöhen

Ende Oktober fand der 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Berlin statt. Neben neuen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit etablierter Medikamente bildeten kognitive Probleme, Depression und Fatigue einen Schwerpunkt, neue Behandlungsansätze einen anderen.

Hier einige Beiträge, zumeist nach den Late Breaking News am letzten Kongresstag.

## Neue Evidenz für EBV: 100%

Es gibt eine überwältigende Zahl von Hinweisen, dass eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) eine ursächliche Rolle für die MS spielt. Dagegen spricht die Existenz von Patienten, die EBV-Antikörper-negativ sind, diese Infektion also offenbar nicht durchgemacht haben. *Klemens Ruprecht*, Charité Berlin, und Kollegen haben nun in einer groß angelegten Studie bei 901 Patienten mit CIS oder RRMS genauer hingeschaut: Seropositiv für das EB-nukleäre Antigen-1 (EBNA-1) waren im ersten Test (Chemilumineszenz-Assay, CLIA) 839 der 901 Patienten. Unter den 62 EBNA-1-Ak seronegativen Patienten fanden sich in einem weiteren CLIA bei 45 Ak gegen das Viral Capsid Antigen (VCA). Und bei den jetzt noch verbleibenden 17 Patienten schlug der Immunoblot zu EBV-IgG aus. Somit waren 100% dieser CIS-/RRMS-Patienten EBV-seropositiv. Dies impliziert *Ruprecht* zufolge u. a., bei allen EBV-seronegativen Patienten mit entzündlichen ZNS-Veränderungen eine andere Erkrankung als die MS in Betracht zu ziehen.

## MS-SMART endet negativ

Wie *Jeremy Chataway*, University College London, berichtete, konnte die mehrarmige multizentrische Phase-IIb-Studie MS-SMART zur Hirnatrophie bei 445 Patienten mit einer sekundär-progressiven MS erfolgreich durchgeführt werden – die Ergebnisse waren aber allesamt negativ. Keiner der potenziell protektiven Wirkstoffe – das kaliumsparende Diuretikum Amilorid, der SSRI Fluoxetin und das bei ALS eingesetzte Riluzol – konnte den Hirnparenchymverlust gegenüber Placebo über 96 Wochen signifikant bremsen. Auch in keinem der zahlreichen sekundären Endpunkte wie neuen MRT-Läsionen oder den kognitiven Leis-



tungen der Patienten waren die Prüfsubstanzen Placebo überlegen.

## Depression und Lebensqualität

Für mehr psychotherapeutische Interventionen bei MS-Patienten spricht eine kleine türkische Studie (n = 80): Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) entscheidend waren der Regressionsanalyse zufolge Behinderung (EDSS), Selbstwertgefühl (Rosenberg Self-Esteem Scale) und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale). Zusammen erklärten sie 41% der Varianz für eine schlechte HRQoL. Dass dabei der Selbstwert die Relation zwischen Depression und HRQoL moderierte, spricht für die Beeinflussbarkeit durch Psychotherapien (und dafür, dass eine Antidepressiva-Behandlung möglicherweise nicht reicht).

## BTKI in Phase II erfolgreich

Die Hemmung der Brutontyrosinkinase (BTK) führt zu einer verminderten B-Zell-Aktivierung und B-Zell-/T-Zell-Interaktion. Für den hochspezifischen oralen BTK-Inhibitor (BTKI) Evobrutinib (Merck) ergab sich in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger MS (RMS) ein erster klinischer Proof-of-Concept, wie *Xavier Montalban*, Toronto, berichtete.

Von den 267 randomisierten Patienten schlossen 244 (91%) die 24-wöchige Behandlung der 48-wöchigen Studie ab. Die durchschnittliche Zahl an Gd++T1-Läsionen/Scan (= primärer Endpunkt) betrug 3,85 (Placebo), 4,06 (25 mg/d), 1,69 (75 mg/d) und 1,15 (150 mg/d). Das „Läsionsraten-Verhältnis“ für Gd++T1-Läsionen betrug in den beiden höheren BTKI-Dosen 0,30 ( $p = 0,0015$ ) und 0,44 ( $p = 0,0313$ ). Zudem ergaben sich Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Trend:  $p = 0,0011$ ). Die ARR-Reduktion verfehlte dabei die Signifikanz ( $p = 0,090$  bzw.  $p = 0,063$ ). Von Leberenzym-Erhöhungen (unter 1 x/2 x tägl. 75 mg/d) abgesehen war Evobrutinib gut verträglich, so *Montalban*, starke Lymphopenien oder Infektionen traten nicht auf.

## Satralizumab bei NMOSD

Gute Neuigkeiten für Patienten mit einer Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): *Takashi Yamamura*, Tokio, präsentierte die Ergebnisse der Doppelblindstudie SakuraSky zu einem neuen monoklonalen Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper. Bei den 41 zu Satralizumab (120 mg s.c.) als Add-on (zu Kortikosteroiden, Azathioprin etc.) randomisierten Patienten wurde die jährliche Schubrate gegenüber Placebo signifikant verringert. Nach 48 Wochen waren ohne einen neuen Schub 88,9% vs. 66,0% und nach 96 Wochen 77,6% vs. 58,7%. Letzteres entspricht einer signifikanten Reduktion um 62% ( $p = 0,0184$ ). In der Subgruppe mit Antikörpern gegen Aquaporin 4 (n = 55) war das relative Risiko für einen Schub um 79% verringert, und in der Gruppe der AQP4-negativen Patienten (n = 28) immerhin noch um 34%. Die Nebenwirkungen lagen weitgehend auf Placebo-Niveau. Die Ergebnisse sind umso wichtiger, so *Yamamura* in Berlin, als für die NMOSD bislang keine spezifischen Behandlungen existieren.

## McDonald-Kriterien 2017

Mehrere Vergleiche der McDonald-Kriterien 2010 und 2017 zeigen, so *Jaqueline Palace*, Oxford, auf der Clinical Highlights Session, dass die Sensitivität für eine MS-Diagnose bei KIS-Patienten nun deutlich erhöht und die Spezifität – vor allem durch Einschluss der Oligoklonalen Bande (OCB) – vertretbar gering reduziert ist. Um die 20% mehr KIS-Patienten, so einige Studien, können jetzt eine MS-Diagnose erhalten – und ggf. früher behandelt werden.



## Schwangere mit Psychose oder bipolarer Störung

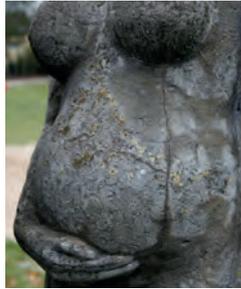
### Welche Prädiktoren für einen Rückfall gibt es?

Eine Schwangerschaft ist bei Frauen mit einer schweren psychischen Erkrankung mit negativen Folgen für Mutter und Kind verbunden. In einer Studie mit historischen Kohorten wurde jetzt bei Müttern mit Psychose oder bipolarer Störung untersucht, welche Faktoren einen schweren Rückfall vorhersagen können.

Rezidive einer schweren psychischen Erkrankung wie Schizophrenie, affektive Psychosen und bipolare Störung können für Mutter und Kind zerstörerische Folgen haben. Derzeit liegen nur wenige Daten zur deren Prävalenz bei Schwangeren und Prädiktoren vor.

Für die vorliegende britische Kohortenstudie wurden Krankenakten aus der sekundären psychiatrischen Versorgung in Verbindung mit den nationalen Mutterschaftsdaten (2007–2011) ausgewertet.

Unter 389 Frauen (454 Schwangerschaften) hatten 186 (47,8%) eine affektive Erkrankung einschließlich bipolarer Störung (n = 138; 35,9%), depressiver Psychose (n = 41, 10,5%) und einer postpartalen Psychose (n = 7; 1,8%). Von den 203 Frauen (52,2%) mit nicht-affektiver psychischer Erkrankung hatten 112 (28,8%) eine Schizophrenie oder wahnhaftige Störung, 27 (6,9%) eine schizoaffektive Erkrankung, 64



(16,5%) andere nicht-affektive Störungen einschließlich akuter und transientser Psychosen. Als schwerer Rückfall der zu Beginn der Schwangerschaft remittierten Frauen wurde eine Akutversorgung oder Selbstverletzung definiert.

Während der 454 Schwangerschaften wurden 83 Rezidive (18,3%) beobachtet. Bei den Frauen mit affektiven psychotischen oder bipolaren Störungen wurden 25 Rückfälle (12%) verzeichnet, bei den Frauen mit nicht-affektiven Psychosen mit 58 Rückfällen (24%) mehr als das Doppelte.

Zu den unabhängigen Prädiktoren für ein Rezidiv gehörten laut multivariabler Regressionsanalyse u. a. die Diagnose einer nichtaffektiven Psychose (adj. Odds ratio [aOR]: 2,03,  $p = 0,013$ ), Zahl der Klinikaufnahmen in den letzten zwei Jahren (aOR: 1,37;  $p = 0,033$ ), kürzliche Selbstverletzung (aOR: 2,24;  $p = 0,017$ ), Substanzkonsum (aOR: 2,15;  $p = 0,019$ ),

#### KOMMENTAR

Vor allem Frauen mit nicht affektiven Psychosen und häufigeren Akutaufnahmen in jüngster Vergangenheit haben ein erhebliches Risiko für einen schweren Rückfall während der Schwangerschaft. Die zu beeinflussenden Risikofaktoren wie Substanzmissbrauch etc. sollten beachtet werden.

Rauchen (aOR: 2,52;  $p = 0,009$ ) und schwarze bzw. gemischte/andere Ethnie (aOR: 2,37;  $p = 0,010$  bzw. 2,94;  $p = 0,008$ ).

Frauen, die im ersten Trimenon keine regelmäßige Medikation erhalten hatten, wiesen während der Schwangerschaft ein doppelt so hohes Rückfallrisiko auf (aOR: 1,99). **GS**

**K** Taylor CL et al.: Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. *J Psych Res* 104; 2018: 100-7

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181464](http://www.neuro-depesche.de/181464)

#### Frage 7: Wie hoch war die aOR für ein Rezidiv bei Substanzmissbrauch?

- A 1,37
- B 2,15
- C 2,37
- D 2,52
- E 2,94

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Mehr als 170 000 Patienten ausgewertet

### Demenz-Risiko nach EKT erhöht?

Die bei schweren affektiven Episoden als am wirksamsten geltende Elektrokrampftherapie (EKT) kann mit vorübergehenden Gedächtnisproblemen einhergehen, und es werden langfristige kognitive Beeinträchtigungen diskutiert. Jetzt wurde das Demenz-Risiko nach einer EKT in einer Kohortenstudie bei fast 170 000 Patienten untersucht.

In die Studie aufgenommen wurden alle  $\geq$  10-Jährigen des Dänischen Nationalen Patientenregisters nach einem ersten Klinikkontakt (2005–2015) aufgrund affektiver Erkrankungen (ICD-10: F30.0–F39.9). Von den 168 015 Patienten wurden 5901 (3,5%) mit (mind. einer Sitzung) einer EKT behandelt. 31 754 Patienten (17,6%) verstarben im Follow-up-Zeitraum (Mortalitätsrate 35,7/1000 Personenjahre).

Im Follow-up über median 4,9 Jahre (872 874 PJ) entwickelten 217 (3,6%) der EKT-behandelten Patienten eine Demenz, während von den übrigen 162 114 nur 4987 (3,1%) an einer Demenz erkrankten. Die entsprechende Inzidenz

betrug 70,4 vs. 59,2 pro 10 000 Personenjahre (PJ). Altersstratifiziert fand sich eine Demenz unter den 5901 EKT-Patienten bei 111 (0,1% von 99 045 Patienten) zwischen 10 und 49,

#### KOMMENTAR

Die bei schweren affektiven Episoden indizierte EKT ging in dieser großen dänischen Auswertung unter Berücksichtigung der Effekte von Patientenselektion und Mortalität mit keinem signifikant erhöhten Demenzrisiko einher. Die Autoren befürworten die EKT auch bei älteren Patienten.

965 (2,7% von 35 945) zwischen 50 und 69 und 4128 (12,5% von 33 025) zwischen 70 und 108 Jahren.

Bei den < 50- und den 50- bis 69-Jährigen war die EKT mit keinem signifikant erhöhten Demenzrisiko verbunden: Die altersadjustierte Hazard Ratio (HR) betrug 1,51 (95%-KI: 0,67–3,46,  $p = 0,32$ ) bzw. 1,15 (95%-KI: 0,91–1,47,  $p = 0,22$ ).

Bei den  $\geq$  70-Jährigen ging die EKT sogar mit einer geringeren Demenzrate einher: Insgesamt signifikant (0,68;  $p < 0,0001$ ) und in einer Propensity-Score-Matched-Stichprobe tendenziell (HR: 0,77;  $p = 0,062$ ).

Auf das Mortalitätsrisiko adjustiert war das Demenzrisiko nach EKT gegenüber den übrigen Patienten nicht signifikant erhöht (HR: 0,98; 95%-KI: 0,76–1,26;  $p = 0,24$ ). **JL**

**K** Osler M et al.: Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(4): 348-56

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181490](http://www.neuro-depesche.de/181490)

## Melatonerges Antidepressivum und Internet-basierte Psychotherapie

# Die Therapiechancen umfassend nutzen

Bei depressiven Patienten die richtige Therapieentscheidung zu treffen, stellt oft eine Herausforderung dar. Durch den Einsatz von effektiven und gut verträglichen Antidepressiva, die wie Agomelatin (Valdoxan®) neben den Kernsymptomen der Depression auch das Funktionsniveau und das Gefühlsleben normalisieren, sowie durch die Einbeziehung des interaktiven Online-Therapieprogramms **deprexis® 24** lässt sich die patientenindividuelle Versorgung verbessern.

Nur ein Drittel der Patienten profitiert vom ersten verschriebenen Antidepressivum. Mit der Zahl der medikamentösen Therapieversuche sinkt die Chance auf eine Remission, und das Rückfallrisiko steigt.<sup>1</sup> Hinzukommt die Non-Adhärenz: „Über die Hälfte der depressiven Patienten setzten die Antidepressiva innerhalb von drei Monaten ab“, sagte Prof. Koen Demyttenaere, Leuven/Belgien, beim ECNP-Symposium in Barcelona. Bei der Psychotherapie sehe es keineswegs besser aus: „30% der Patienten hören nach drei und 50% nach sechs Sitzungen auf.“

## Die Therapiestrategie optimieren

Um Remission und Recovery zu fördern, sollten patientenindividuelle Erfordernisse und Präferenzen bei der Wahl der Therapiestrategie berücksichtigt werden. Besonderes Augenmerk sei auf funktionale und emotionale Aspekte zu richten, betonte Prof. Ellen Frank, Pittsburgh/USA. Die Patienten „erwarten von einer effektiven Behandlung, dass sie morgens wieder motiviert aufstehen und ihren Alltagsaktivitäten nachgehen können – und auch in Zukunft möglichst keine neuen Episoden erleiden müssen“.

Viele Patienten werden durch Antidepressiva-Nebenwirkungen in ihrem Wohlbefinden zusätzlich beeinträchtigt, ergänzte Prof. David Castle, Melbourne. Ein Verlust an positiver Emotionalität und Freudlosigkeit (Anhedonie) sind unter SSRI und SNRI häufig. Agomelatin habe bei einer mit serotonergem Antidepressiva vergleichbaren Wirksamkeit ein günstigeres Verträglichkeitsprofil. Im Vergleich zu Venlafaxin XR und Escitalopram führt Agomelatin zu einer schnell einsetzenden Verbesserung der für die Patienten belas-

tenden Anhedonie<sup>2</sup> (Abb. 1) und normalisiert das psychosoziale Funktionsniveau.<sup>3</sup> Während z. B. bis zu 80% der mit SSRI/SNRI Behandelten sexuelle Dysfunktionen entwickeln, beeinträchtigt das melatonerge Antidepressivum die Sexualfunktionen nicht.<sup>4</sup> In einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse wies es unter 21 Antidepressiva das geringste Risiko für nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche auf – geringer noch als unter Placebo.<sup>5</sup>

## Psychotherapie ohne Wartezeiten

Das interaktive Online-Therapieprogramm **deprexis® 24** bietet depressiven Patienten einen sofortigen und niederschweligen Zugang zu einer effektiven Psychotherapie, so Dr. Elif Cindik-Herbrüggen, München. Es besteht aus verschiedenen, meist auf der KVT basierenden Modulen, die der Nutzer jederzeit, ortsunabhängig und beliebig oft bearbeiten kann. Durch eine Cockpit-Funktion kann der Therapeut die Fortschritte des Patienten verfolgen und in die Face-to-Face-Therapie einfließen lassen. In kontrollierten Studien zeigte **deprexis® 24**

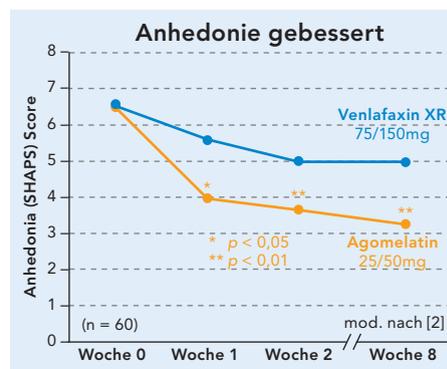


Abb. 1: Agomelatin war Venlafaxin XR in der Besserung der Anhedonie nach der Snaitch Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) überlegen.<sup>2</sup>

## Steckbrief: deprexis® 24

- Interaktives, webbasiertes CE-zertifiziertes Medizinprodukt
- Effektiv bei unipolarer Depression und depressiver Verstimmung
- Zugangsschlüssel erlaubt Registrierung und Nutzung für 90 Tage
- Nutzbar auf Computer, Laptop und Smartphone
- Optimale Anwendung: 2-mal/Woche für 30 Minuten
- Selbstständige Nutzung oder Pilotierung durch Arzt/Psychotherapeut
- Kosten werden derzeit übernommen von DAK-Gesundheit, IKK Südwest, Barmenia Versicherungen und Hallesche
- Aktuelles zu neuen Partnern unter [www.deprexis24.de](http://www.deprexis24.de)

eine mit der Face-to-Face-Psychotherapie vergleichbare Wirksamkeit. Nach dreimonatiger Anwendung bleibt die Symptombesserung über mindestens 6 Monate erhalten.<sup>6</sup> Bei Therapeuten-gestützter Anwendung ist die Wirksamkeit noch höher.

Gute Erfahrungen mit **deprexis®24** hat Cindik-Herbrüggen u. a. bei Patienten gemacht, die in den persönlichen Therapiegesprächen anfangs verschlossen und gehemmt wirkten. Durch die vom Programm vermittelten Übungen seien sie optimal auf die Face-to-Face-Therapie vorbereitet. Auch beruflich stark geforderte Patienten können von der flexiblen Online-Therapie besonders profitieren.

## Literatur

1. Rush AJ et al., *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 1905-17;
2. Martinotti G et al., *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487-91;
3. Corruble E et al., *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 2219-34;
4. Serretti A, Chiesa A: *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 259-66;
5. Cipriani A et al., *Lancet* 2018; 391: 1357-66;
6. Klein JP et al., *Psychother Psychosom* 2016; 85: 218-28

## Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Satellitensymposium „Integrating patient's expectations into management of their depression“, 7. 10. 2018, ECNP-Kongress, Barcelona, 7.10.2018, Veranstalter: Servier  
Berichterstattung: Abdol Ameri  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der SERVIER Deutschland GmbH

Antidepressiva-behandelte Patienten

## Wem hilft die präventive kognitive Therapie?

Welche Patienten mit einer Major Depression sollten nach der Erholung von der akuten depressiven Episode eine präventive kognitive Therapie (PCT) erhalten? Nur jene, die ihr Antidepressivum absetzen wollen? Dies war eine der Fragestellungen der dreiarmligen randomisierten, kontrollierten Studie Disrupt the Rhythm of Depression (DRD).

In diese einfach verblindete, multizentrische Studie in den Niederlanden wurden Menschen eingeschlossen, die bisher mindestens zwei depressive Episoden erlebt hatten und sich aktuell – unter einer seit mindestens sechs Monaten durchgeführten Antidepressiva-Therapie – in Remission oder Erholung befanden.

289 Patienten wurden zu einer von drei Gruppen randomisiert; 104 erhielten eine PCT plus ein Antidepressivum, 100 ein Antidepressivum allein und 85 eine PCT unter Ausschleichen des Antidepressivums. Die PCT bestand auch acht Sitzungen, in denen dysfunktionale Haltungen erkannt und emotional positive Gegenstrategien entwickelt wurden. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit ei-

nem depressiven Rückfall oder Rezidiv über 24 Monate. 209 Patienten waren auswertbar.

Nach zwei Jahren betrug die kumulative Rate an Patienten mit neuen depressiven Episoden 55,1% im Gesamtkollektiv. Dabei lag die Gruppe mit Antidepressiva allein und die mit PCT plus Ausschleichen mit 60,0% bzw. 63,3% auf ähnlichem Niveau, während die kumulative Rate unter PCT plus Antidepressiva mit 42,6% deutlich niedriger ausfiel.

In der Regressionsanalyse waren Antidepressiva allein der PCT beim Ausschleichen des Antidepressivums in der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls/Rezidivs nicht überlegen (Hazard Ratio [HR]: 0,86; 95%-KI: 0,56–1,32;  $p = 0,502$ ). Die Kombination von PCT und Anti-

depressivum ergab aber eine signifikante relative Risikoreduktion gegenüber Antidepressiva allein um 41% (HR: 0,59; 0,38–0,94;  $p = 0,026$ ). Zudem fanden sich Vorteile in sekundären Parametern wie die geringere Anzahl neuer Episoden und eine kürzere Dauer. **JL**

**█** Bockting CLH et al.: Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence ... *Lancet Psychiatry* 2018; 5(5): 401-10  
 Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181503](http://www.neuro-depesche.de/181503)

### KOMMENTAR

Wurde eine Antidepressiva-Erhaltungstherapie durch eine PCT ergänzt, ergab sich in dieser Studie über zwei Jahre eine Reduktion für die Rückfall-/Rezidivate um 41%. Die Autoren empfehlen, eine PCT vor allem Antidepressiva-behandelten Patienten mit zahlreichen Depressionsrezidiven als Add-on anzubieten sowie sie (als Alternative zur Pharmakotherapie) bei jenen anzuwenden, die ihr Antidepressivum nach ihrer akuten Episode partout absetzen möchten.

Depressionsbehandlung in Deutschland 2018

## Patienten werden zu Phytopharmaka zu wenig informiert

In der Depressionstherapie gehen die Therapiewünsche der Patienten und die ärztliche Vorstellung davon, was die Betreuten wollen, auseinander: Während Ärzte annehmen, dass die meisten depressiven Patienten chemische Antidepressiva favorisieren, bevorzugen Kranke mit leichten bis mittelschweren Depressionen vor allem eine Behandlung mit pflanzlichen Präparaten wie dem in den aktuellen S3-Leitlinien empfohlenen hochdosierten Johanniskraut. Diese Widersprüche zeigte eine von Bayer Vital organisierte Umfrage zu „Depression behandeln. Natürlich“ (DeBeNa) auf, die nun auf einer Pressekonferenz des Unternehmens in Frankfurt am Main vorgestellt wurde.

Die Resultate stammen aus der repräsentativen Befragung „DeBeNa-Monitor: Depressionsbehandlung in Deutschland 2018“, die Ärzte bei der Behandlung von Patienten mit leichten und mittelschweren Depressionen unterstützen soll. Es geht u. a. um die Bedeutung einer frühen Therapie zur Prävention schwerer Verläufe und den Stellenwert von Phytopharmaka im Behandlungsalltag, erläuterte *Erwin Filter* von Bayer Vital. Immerhin könnte ein Behand-

lungsstart mit einer pflanzlichen Medikation leichter fallen.

Für die Befragung absolvierten 100 Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen und 120 Ärzte, zu je 50% Allgemeinmediziner (APIs) und Neurologen/Psychiater, ein Online-Interview. Bei einem so sensiblen Thema, betonte *Dr. Stephan Langer* vom Unternehmen, antworten die Menschen online ehrlicher. Nach ärztlicher Einschätzung ziehen 55% der Patienten chemische Antidepressiva vor. Tatsächlich waren es in dieser Umfrage aber nur 35% der Patienten; 43% wollten ein pflanzliches Medikament (22% ohne Präferenz).

Hochdosiertes Johanniskraut hat sich in

mehreren klinischen Studien als wirksam erwiesen und stellt eine S3-Leitlinien-konforme Behandlung leichter und mittelschwerer unipolarer Depressionen dar. Obwohl es 43% der Patienten in der Umfrage bevorzugten, wurde es nur jedem Vierten verordnet. Dabei stuften 57% der Ärzte Verträglichkeit und Therapie-treue unter dieser Behandlung höher ein als bei chemischen Antidepressiva. 74% erklärten, es ermögliche einen leichten Einstieg in die medikamentöse Behandlung. 60% betrachteten es als ebenso wirksam wie chemische Antidepressiva bei leichten und 22% bei mittelschweren Depressionen. Die Patienten jedenfalls fühlten sich von ihrem Arzt gut über chemische Wirkstoffe aufgeklärt (71%), aber nur 43% gut über die Wirkung von Johanniskraut informiert.

Weitere Informationen bietet das Webportal [www.depression-behandeln-natuerlich.de](http://www.depression-behandeln-natuerlich.de). Patienten, die mit hochdosiertem Johanniskraut behandelt werden, steht ein geschützter Bereich zur Verfügung. Den Code dafür erhalten die Patienten vom behandelnden Arzt. **HB**

### PRESESKONFERENZ

„Hochgeschätzt, wenig genutzt: Johanniskraut in der Depressionsbehandlung – DeBeNa-Monitor deckt Widersprüche auf“, Frankfurt am Main, 26.9.2018, Veranstalter: Bayer Vital  
 Hochdosiertes Johanniskraut: Laif® 900  
 Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181249](http://www.neuro-depesche.de/181249)

**Neueste Studienergebnisse**

tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)



## Bildgebungsstudie

## Führen schon TIA's zu Hirnatrophie und kognitivem Abbau?

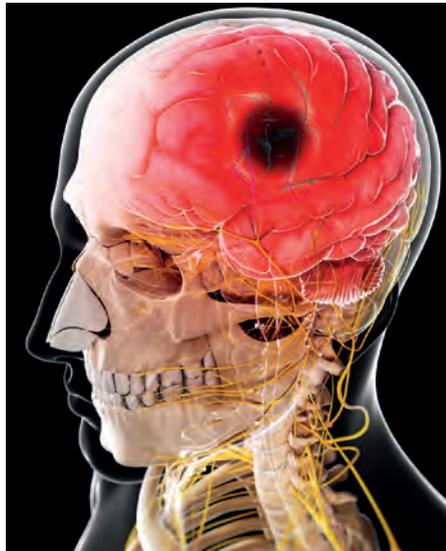
Nicht nur Schlaganfälle, auch Transiente ischämische Attacken (TIA) initiieren eine ischämische Kaskade, die zu neurodegenerativen Veränderungen führen kann. Jetzt prüfte ein internationales Neurologen-Team in einer prospektiven, nicht-interventionellen Bildgebungsstudie, ob bzw. inwieweit bereits diese vorübergehenden Perfusionsstörungen zu Hirnatrophie und kognitiven Verschlechterungen führen können.

82 Patienten mit erstem akuten TIA-Verdacht unterzogen sich zur Untersuchung der regionalen Ischämie einem CT. Die 50 mit einem akuten Perfusionsdefizit ("CTP-Läsion") waren 37–94, durchschnittlich 65 Jahre alt und zu 36% Frauen. Der vordere Kreislauf war bei 31, der hintere bei 19 Patienten betroffen. Die mediane Zeit von Symptombeginn bis Klinikaufnahme betrug 147 min., der durchschnittliche ABCD2-Score lag bei 5.

Nach 24 h und nach 90 Tagen wurden morphometrische MRT-Aufnahmen (u. a. mit der hochauflösenden T1-Sequenz MP-RAGE) angefertigt und miteinander verglichen. Veränderungen der Kognition wurden mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) erfasst. Außerdem wurden die Fatigue Severity Scale und die Depression, Anxiety and Stress Scale eingesetzt.

Die 50 TIA-CTP-Patienten zeigten über die 3 Monate eine signifikante Verringerung der globalen kortikalen grauen Substanz ( $p = 0,005$ ) sowie eine Volumenabnahme der Okzipitallappen ( $p = 0,008$ ) – insgesamt um ca. 7%(!). Die Atrophie war von Alter, initialen Läsionsvolumina und anderem Faktoren unabhängig.

Bei den 31 Teilnehmern mit einer CTP-Läsion im vorderen Kreislauf fanden sich außerdem signifikante Volumenreduktionen in der Pons ( $p < 0,001$ ), im ipsiläsionalen Parietallappen ( $p < 0,001$ ), im Okzipitallappen ( $p = 0,002$ ), Frontallappen ( $p < 0,001$ ) und im Temporallappen ( $p = 0,003$ ) sowie im Thalamus ( $p = 0,016$ ).



Bei einer CTP-Läsion im hinteren Kreislauf war dagegen nur der ipsiläsionale Okzipitallappen signifikant verkleinert ( $p = 0,037$ ).

Im Gesamtkollektiv verschlechterte sich die Kognition nicht, doch jene Patienten mit einem anterioren Perfusionsschaden im CT entwickelten zwischen Baseline und Tag 90 eine signifikante Verschlechterung der MoCA-Werte (um durchschnittlich 11%; 3,5 von 30 Punkten;  $p = 0,027$ ). Diese korrelierte zudem signifikant und linear mit dem Ausmaß der Thalamus-Atrophie ( $R_2: 0,28$ ;  $p = 0,009$ ). JL

**S** Bivard A et al.: Transient ischemic attack results in delayed brain atrophy and cognitive decline. *Stroke* 2018; 49(2): 384-90

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181491](http://www.neuro-depesche.de/181491)

### Frage 8: Bei anteriorer TIA korrelierten die MoCA-Verschlechterungen mit der Atrophie im

- A Frontallappen
- B Okzipitallappen
- C Parietallappen
- D Temporallappen
- E Thalamus

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).



### PNU-282987 hemmt Entzündung

Im Tiermodell wurde untersucht, welche Rolle der  $\alpha 7$  nikotinerge Acetylcholin-Rezeptor ( $\alpha 7nAChR$ ) bei der chronischen Migräne (CM) spielt und inwieweit sich die Substanz PU-282987 als neue Therapieoption eignet. Zur Imitation einer CM wurde Ratten eine Woche lang jeden Tag eine entzündliche Substanz in die Dura mater injiziert. Die Expression von  $\alpha 7nAChR$  ging dadurch zurück. Die erhöhte Expression von  $TNF\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$  und des Calcitonin Gene-related Peptids wurde durch PNU-282987 reduziert. Außerdem wurde die Anzahl (aktivierter) Astrozyten und Mikroglia in den hippocampalen Regionen CA1 und CA3 durch PNU-282987 verringert und das aktivierte c-Jun N-terminal Kinase-Signal blockiert.

Liu Q et al.:  $\alpha 7$  Nicotinic acetylcholine receptor-mediated anti-inflammatory effect ... *J Pain Res* 2018; 11: 1129-40

### Morus nigra-Saft verringert LID

Welchen Effekt der Saft der Anthocyan-reichen schwarzen Johannisbeere (*Morus niger*; 5, 10, 15 ml/kg KG) auf Levodopa-induzierte Dyskinesien (LID) hat, wurde im Mausmodell (MPTP-induzierten Parkinsonismus) untersucht. Die einwöchige Gabe des Saftes erwies in der Verhinderung von LID als effektiv. Die Wirkung war für 10 und 15 ml/kg KG stärker ausgeprägt als für 5 ml/kg KG: Mit beiden höheren Dosen wurde nahezu das gleiche Ergebnis auf der AIMS-Skala erzielt, während mit der niedrigen Saftdosis keine Signifikanz erreicht wurde.

Fahimi Z, Jahromy MH: Effects of blackberry (*Morus nigra*) fruit juice on levodopa-induced dyskinesia ... *J Exp Pharmacol* 2018; 10: 29-35

### KCNQ-Kanalöffner antidepressiv?

Ein neues pharmakologisches Ziel bei der Major Depression (MD) könnte der Kaliumkanal vom KCNQ-Typ sein. Der Kanalöffner Ezogabine (900 mg/d über 10 Wochen) hat bei MD-Patienten ohne Vormedikation die Symptomatik signifikant reduziert (Veränderung des MADRS-Score: -13,7,  $p < 0,001$ ). Auch die Anhedonie nach der SHP-Skala verringerte sich signifikant (-6,1 Punkte,  $p < 0,001$ ). Die Symptomverbesserung ging einher mit einer erwünschten reduzierten funktionalen Konnektivität zwischen ventralem Caudatus und Clustern innerhalb des mittleren und posterioren Cortex cingularis.

Tan A et al.: Effects of the KCNQ channel opener ezogabine on functional connectivity of the ventral striatum and clinical symptoms in patients with major depressive .... *Mol Psychiatry* 2018 [doi: 10.1038/s41380-018-0283-2]

### KOMMENTAR

Nach diesen Befunden können bereits TIA's in relevantem Ausmaß zu einer verzögerten (globalen und fokalen) Hirnatrophie und proportionalen kognitiven Verschlechterungen führen. Patienten mit einer Ischämie im vorderen Kreislauf waren stärker betroffen. Die Mechanismen, die für den rapiden Volumenverlust (in nur 90 Tagen) verantwortlich sind und damit einen Therapieansatz bieten könnten, sind weitgehend unklar.

Wissenschaftspreis der GNP 2018 – Stifter DESITIN Arzneimittel GmbH

# Prognostische Relevanz von MOG-Antikörpern bei Kindern mit demyelinisierenden Syndromen

Schon seit 2001 lobt das Unternehmen DESITIN jedes Jahr den Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) aus, mit dem die Erforschung neurologischer Erkrankungen gefördert werden soll. Am 1. November 2018 wurde der diesjährige Preis an Frau *Dr. med. Eva-Maria Wendel* auf der 44. GNP-Jahrestagung verliehen. Die Wissenschaftlerin hat sich mit der Rolle der Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) bei demyelinisierenden Erkrankungen bei Kindern befasst. Die Erkenntnisse des an diesem Thema arbeitenden Forscherteams zur prognostischen Relevanz der Anti-MOG-Antikörper wurde hochrangig in *Neurology\** veröffentlicht.

Mit der Stiftung des Wissenschaftspreises will das Hamburger Unternehmen DESITIN die Forschung im Bereich der Kinderepilepsie und der Neuropädiatrie fördern. Der Fokus liegt dabei auf der Früherkennung und Behandlung neurologischer Erkrankungen im Kindesalter, insbesondere auf der Forschung, die dazu beitragen kann, die Therapie und Prognose der jungen Patienten zu verbessern.

Verliehen wird der Preis von der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP). Über die Vergabe entscheidet ein Gutachtergremium aus Prof. Dr. med. Volker Mall (GNP-Tagungspräsident 2018), München, Prof. Dr. med. Martin Staudt (GNP-Tagungspräsident 2019), Vogtareuth, Prof. Dr. med. Peter Weber, Basel, und Prof. Dr. med. Günther Bernert, Wien. Der mit 5000 Euro dotierte Preis ging dieses Jahr an Dr. med. Eva-Maria Wendel für ihre Arbeit zur prognostischen Relevanz der Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak) bei erworbenen demyelinisierenden Syndromen (ADS) pädiatrischer Patienten.

## Die MOG-Spektrumserkrankung

Die sogenannte MOG-Spektrumserkrankung umfasst sowohl monophasische Verläufe wie die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die Transverse Myelitis (TM), die Optikusneuritis (ON), NMOSD-artige Syndrome und die Hirnstamm-Enzephalitis als auch polyphasische Verläufe wie die multiphasische disseminierte Enzephalomyelitis (MDEM), die ADEM gefolgt von ON (ADEMON), die Neuromyelitis optica Spektrumserkrankung (NMOSD), die rekurrente ON und die rekurrente TM. Die Schwierigkeit besteht heute darin, diese verwandten, aber dennoch prognostisch und hinsichtlich der Therapie sehr unterschiedlichen demyelinisierenden Erkrankungen näher zu charakterisieren.



Abb. 1: Übergabe von Urkunde und GNP-Preis am 1. Nov. 2018 in Berlin. v. li.: Dr. Ulrich Hornung, Prof. Dr. Ulrike Schara, Sonja Walther, Dr. Eva-Maria Wendel und Prof. Dr. Volker Mall

## Von der MS zum ADS

Die genauen pathophysiologischen Vorgänge bei den demyelinisierenden Erkrankungen sind noch nicht geklärt. MOG befindet sich auf der äußersten Schicht der Myelinscheiden. Es trägt wahrscheinlich zur Integration und Interaktion der Zelle bei. In den 80er Jahren wurde im Tiermodell der Multiplen Sklerose (MS), der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) ein Zusammenhang von MOG-Ak und

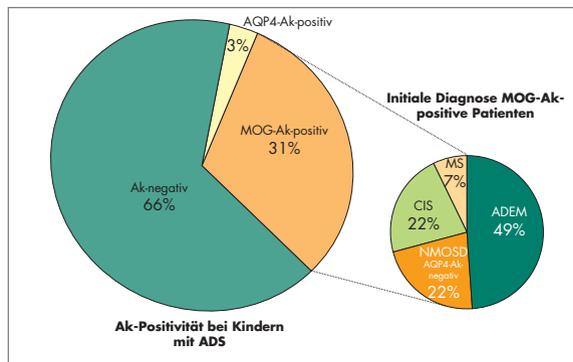


Abb. 2. Diagnose bei Erstvorstellung: MOG- und Aquaporin-4 (AQP4)-Ak bei Kindern mit erworbenen demyelinisierenden Syndromen (ADS) und ihre Verteilung auf die Krankheitsbilder.

gezeigt. In Tieren, bei denen bereits eine EAE induziert wurde, kam es nach Zugabe der Ak zu einer Verstärkung der Demyelinisierung und zu einem chronisch rekurrenden Verlauf. U. a. zeigten *Mader S et al.* (2011) eine Komplement-abhängige Zytotoxizität, die von MOG-Ak vermittelt wird. Und *Dale R et al.* (2015) wiesen nach, dass es in Oligodendrozyten durch MOG-Ak zu einem Verlust von mikrotubulären Strukturen kommt. Inzwischen hat sich der Fokus von der MS weg auf die demyelinisierenden Erkrankungen verschoben.

Die jetzt veröffentlichte Forschungsarbeit von *Eva-Maria Wendel* und ihrem Team an der Medizinischen Universität Innsbruck kann dazu beitragen, die Anti-MOG-Antikörper als Biomarker einzusetzen, um die verschiedenen Erkrankungen voneinander abzugrenzen, den Verlauf zu kontrollieren, die Prognose einzuschätzen und in Zukunft die spezifischen Therapien zu optimieren. Ein Ergebnis ihrer Arbeit ist die Verteilung der Anti-MOG-Ak beim ADEM, der MS, dem klinisch isolierten Syndrom (CIS) und den NMOSD, die die Abb. 2 zeigt.

## Engagierte Forscherin geehrt

Den Preis an *Eva-Maria Wendel* übergab in Berlin *Dr. Ulrich Hornung*, Direktor Ressort Markt & Vertrieb bei Desitin. „Ich bin stolz, dass ich in der 18-jährigen Tradition zum 5. Mal persönlich den Preis des inzwischen 99 Jahre alten Unternehmens überreichen darf.“ In seiner Laudatio sagte er: „Insbesondere freut es mich einen Wissenschaftspreis – ganz entgegen der in der heutigen Zeit um sich greifenden neuen argumentativen „Beliebigkeit“ – hier in der Tradition der Aufklärung und der ernsthaften Suche nach ‚Wahrheit / Wirklichkeit‘ im naturwissenschaftlichen Sinne von *Karl Popper*, für einen wichtigen Beitrag zur Diagnose von demyelinisierenden Krankheitsvarianten verleihen zu dürfen. Meinen herzlichen Glückwunsch zu Ihrer exzellenten Arbeit, Frau Dr. Wendel!“

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
 V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
 Redaktion: GFI. Ges. für med. Information mbH, München  
 Quelle: Verleihung des Wissenschaftspreises 2018 im Rahmen der 44. Jahrestagung der GNP und der Neurowoche 2018, 1. Nov. 2018, Berlin  
 Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2018 GFI  
 Mit freundlicher Unterstützung der Desitin Arzneimittel GmbH

GNP-Preisträgerin Dr. med. Eva-Maria Wendel, Stuttgart

## Das Ziel sind optimierte Therapien der ADS

**Frau Dr. Wendel, wir beglückwünschen Sie ganz herzlich zur Auszeichnung mit dem Wissenschaftspreis der GNP 2018.**

**Wie begann ihre Laufbahn als Forscherin?**

**Eva-Maria Wendel:** Vielen Dank für die Glückwünsche! Ich habe Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck studiert. Noch unter dem Namen *Hennes*, unter dem auch die Publikation in *Neurology* erschienen ist, habe ich schon 2009 auf dem Gebiet der Neuropädiatrie meine Diplomarbeit („Long-term outcome of children with acute cerebellitis“) bei *Prof. Kevin Rostásy* geschrieben.

**Wie kam es zum Fokus auf die demyelinisierenden Syndrome bei Kindern?**

**Eva-Maria Wendel:** 2009 entwickelte *Prof. Rostásy* zusammen mit *Prof. Reindl* des Neuroimmunologie-Labors Pläne zur Umsetzung der Biomarker-Studie. Daran nahm ich als durch Drittmittel finanzierte wissenschaftliche Mitarbeiterin teil. Außerdem ermöglichte *Prof. Rostásy* mir 2011, für drei Monate am Weatherall Institute of Molecular Medicine in Oxford unter *Prof. Angela Vincent* Laborerfahrungen zu sammeln – das hat mich motiviert.

**Können Sie kurz die pathophysiologische Rolle der Anti-MOG-Antikörper bei diesem Krankheitsbild erläutern?**

**Eva-Maria Wendel:** Eine nicht ganz einfach zu beantwortende Frage. Das MOG ist ein Marker für die Oligodendrozyten-Reife, seine Expression korreliert mit der Myelinisierung im Kindesalter. Die genaue pathophysiologische Rolle der MOG-Ak ist aber noch nicht geklärt. Lange Zeit wurde vermutet, dass Ak gegen MOG wesentlich in der Pathogenese der MS sind, doch interessanterweise fanden sich Ak gegen das natürlich gefaltete MOG nicht vorrangig bei MS-Patienten, sondern vor allem bei Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen wie der ADEM. Dies wurde erst Anfang der 2000er Jahre mittels neuer Nachweismethoden (u. a. Live cell-based Assay) herausgefunden. MOG-Ak können u. a. die Komplement-abhängige Zytotoxizität vermitteln; sie scheinen die Inflammation zu verstärken, aber nicht selbst auszulösen. Man geht von einer humoralen und zellulären Immunantwort

aus, ein Defekt in der Blut-Hirn-Schranke scheint dafür Bedingung zu sein.

**Wie lassen sich die Ergebnisse Ihres Teams „griffig“ zusammenfassen?**

**Eva-Maria Wendel:** Wir konnten bestätigen, dass MOG-Ak bei 30% der ADS-Kinder vorkommen, weitaus häufiger als z. B. Aquaporin-4-Antikörper (3%). Interessant sind vor allem die Titerveränderungen. Prinzipiell sprechen MOG-Ak, die vor allem bei jungen Patienten vorkommen, gegen eine MS und für einen eher günstigen Verlauf – zumindest bei abfallenden Titern. Jedoch gibt es eine Subgruppe von (vorwiegend weiblichen) Patienten mit persistierend hohen MOG-Ak-Titern, die häufige Schübe und einen ungünstigen Langzeitverlauf haben. Die gilt es, zu erkennen.

**Worin bestanden bei Ihrer Arbeit die größten Herausforderungen?**

**Eva-Maria Wendel:** Vor allem in der Seltenheit der Erkrankung. So kamen die insgesamt für die Studie rekrutierten 302 Patienten aus 60 Zentren in sechs Ländern (Deutschland, Österreich, Italien, Schweiz, Türkei, Kanada). Zudem war ein Einschlusskriterium der Langzeitverlauf über mind. 24 Monate, auch bei jenen Patienten, die sich nach einem einmaligen entzündlichen ZNS-Ereignis wieder komplett erholten. Am Ende konnten 210 Patienten eingeschlossen werden. Es erfordert viel Zeit, Geduld und Pflegen von Kontakten, um eine solch große Patientenkohorte aufzubauen. Man musste einen langen Atem haben.

**Und worin bestehen die möglichen klinischen Implikationen Ihrer Erkenntnisse?**

**Eva-Maria Wendel:** Mittels des Titerverlaufs der MOG-Ak kann eingeschätzt werden, ob es sich um eine potenziell häufig relapsierende Erkrankung handelt. Außerdem hat sich gezeigt, dass MOG-Ak-positive Patienten im akuten Schub prinzipiell sehr gut auf Steroide ansprechen. Auch die erwähnte Gruppe der Patienten, die aufgrund persistierend hoher MOG-Ak-Titer ein hohes Schubrisiko haben, profitiert vor allem von oralen Steroiden und auch von intravenöser Immunglobulingabe (IVIG). Letztere ist bisher die einzige Therapie, die sowohl



Dr. med. Eva-Maria Wendel

die Schubfrequenz als auch den motorischen Verlauf günstig beeinflusst. Während u. a. auch zu Rituximab positive Erfahrungen bestehen, ist vor allem wichtig, dass die typischen bei der MS eingesetzten Immunmodulatoren (z. B. Interferone, Fingolimod, Alemtuzumab) keinen bzw. sogar einen nachteiligen Effekt haben.

**Was sind die nächsten Schritte, um die Rolle der Anti-MOG-Ak zu klären?**

**Eva-Maria Wendel:** Neben der weiteren Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen sollte zunächst die Korrelation des Langzeitverlaufs von Klinik und Ak-Titer beobachtet werden. Daran arbeiten wir unter Leitung von *Prof. Rostásy*. Außerdem wollen wir herausfinden, ob es andere Biomarker gibt, mit denen sich zusammen mit MOG-Ak die relapsierenden Erkrankungen besser eingrenzen lassen. Gegenwärtig konzentriere ich mich gerade auf die Charakterisierung der ON mit MOG-Ak. Wichtig sind auch weitere Studien zu den optimalen Therapieschemata.

**Wie geht es für Sie jetzt wissenschaftlich bzw. beruflich weiter?**

**Eva-Maria Wendel:** Derzeit bin ich noch Assistenzärztin im Olgahospital in Stuttgart. Da ich wegen meines nun fast zweijährigen Kindes in Teilzeit arbeite, wird es zum Facharzt für Pädiatrie noch eine Weile dauern. Anschließen möchte ich noch die Weiterbildung Neuropädiatrie absolvieren. Davon unabhängig geht meine Arbeit mit *Prof. Rostásy* und meinen Kollegen weiter.

\* **Die Publikation:** *Hennes E-M et al. on behalf of the BIO-MARKER Study Group: Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology 2017; 89: 1-9*

**Kontakt:** Dr. med. Eva-Maria Wendel, Röckenwiesenstraße 9, 70197 Stuttgart; Tel: 015788484832; wendelevaria@gmail.com

MAGNIMS-Studiengruppe

## Verbessern 3-Tesla-MRT's die Diagnose?

Mithilfe eines Work-up zahlreicher Fälle wurde jetzt untersucht, ob die MRT-Aufnahmen mit einem 3-Tesla-Scanner die Diagnose einer MS nach den aktuellen McDonald-Kriterien bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) gegenüber den herkömmlichen 1,5-Tesla-MRT-Scans verbessern können. Das Ergebnis war erstaunlich.

Grundsätzlich gestatten 3T-Aufnahmen mit ihrer höheren Auflösung die Erkennung von mehr MS-Läsionen in Hirn und Rückenmark, die für die diagnosestiftende Dissemination in Zeit (DIT) und Raum (DIS) wichtig sind. Doch ist dem im diagnostischen Alltag wirklich so?

Zur Überprüfung dieser wichtigen praxisrelevanten Fragestellung wurden jetzt die Daten von 66 CIS-Patienten aufgearbeitet. Von ihnen lagen aus den ersten sechs Monaten nach Symptombeginn kranielle und spinale MRT-Basisbilder mit 1,5T und 3T nach den MAGNIMS-Guidelines vor. Bei Patienten, die im Follow up nicht zu einer MS konvertierten waren, wurden die MRT-Aufnahmen nach 3-6 und nach 12-15 Monaten wiederholt. 26 gesunde Probanden dienten als Kontrollgruppe.

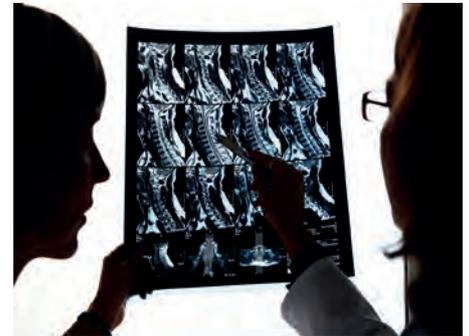
Die Zahl der MS-Läsionen in den verschiedenen anatomischen Regionen wurden von drei

Experten im Konsensverfahren bewertet. DIS und DIT waren nach den 2017 revidierten McDonald-Diagnosekriterien definiert.

Mit den 3T-MRT-Aufnahmen wurden gegenüber der 1,5-T-Bildgebung 15% mehr T2-Hirnläsionen detektiert ( $p < 0,001$ ). Dies beruhte vor allem auf einem Anstieg der entdeckten Läsionen periventrikulär (+12%,  $p = 0,015$ ), (juxta)kortikal (+21%,  $p = 0,005$ ) und in der tiefen weißen Substanz (+21%,  $p < 0,001$ ). Am Ende ergab sich nur in der durchschnittlichen

### KOMMENTAR

Aus dieser Studie zieht die MAGNIMS Study Group den Schluss, dass 3-Tesla-MRT-Aufnahmen die Diagnose der MS nach den McDonald-Kriterien nicht beeinflussen bzw. nicht verbessern.



Zahl der T2-Läsionen ein signifikanter Unterschied zugunsten der 3T-Aufnahmen (16,1 vs. 14,1;  $p < 0,001$ ) Die Detektionsrate an spinalen und Gd-anreichernden Läsionen unterschied sich zwischen den Scans mit den beiden Feldstärker nicht signifikant voneinander

19 Patienten konvertierten zu einer MS. Zu keinem der drei Zeitpunkte resultierten die 3T-Aufnahmen in einer höheren Zahl an CIS-Patienten, die die DIS- oder DIT-Kriterien und damit die MS-Kriterien erfüllten. **HL**

**H** Hagens MHJ et al. für die MAGNIMS Study Group: Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: A multicenter study. *Neurology* 2018; 91(3): e249-e257 [Epub 20. Juni; doi: 10.1212/WNL.0000000000005825]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181492](http://www.neuro-depesche.de/181492)

## Neue Alemtuzumab-Langzeitdaten vomECTRIMS

### Krankheitsaktivität über acht Jahre gebremst

Die Impulstherapie mit Alemtuzumab erfüllt die Anforderungen, die heute an eine moderne Behandlung der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) gestellt werden. Dass die Effekte des Anti-CD52-Antikörpers auch langanhaltend sind, zeigen jetzt beimECTRIMS 2018 in Berlin vorgestellte Achtjahresdaten. Es wurden konsistente Effekte auf Schubrate, Behinderungsprogression, Hirnatrophie und MRT-Aktivität erzielt, obwohl etwa die Hälfte der Patienten nach den ersten beiden Behandlungsphasen keine weitere immunmodulierende Behandlung erhalten hatte.

Alemtuzumab hat sich in den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien über zwei Jahre bei RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung hochdosiertem Interferon beta-1a (INFB-1a) als signifikant überlegen erwiesen – sowohl bei Patienten, die therapienaiv waren (CARE-MS I) als auch jenen, die auf eine vorherige Behandlung nur unzureichend angesprochen hatten (CARE-MS II). Die jetzt präsentierten Langzeitdaten stammen aus den achtjähri-

gen offenen Verlängerungen von 77% der Patienten aus CARE-MS I (290/376) und 69% aus CARE-MS II (300/435).

Nach den ersten beiden Behandlungsphasen erhielten dabei 56% ( $n = 197$ ) bzw. 44% ( $n = 172$ ) der mit Alemtuzumab behandelten Patienten aus CARE-MS I bzw. II bis Jahr 8 keine weitere Behandlungsphase oder andere krankheitsmodifizierende MS-Therapie.

Insgesamt blieb die jährliche Schubrate (ARR) über die acht Jahre niedrig (0,14 bzw. 0,18 in Jahr 8). Der Behinderungsgrad zeigte sich im letzten Jahr bei 71% bzw. 64% stabil und bei 41% bzw. 47% verringert. Die Reduktion der Hirnatrophie-Zunahme war in der Ver-

längerung noch ausgeprägter als in den Kernstudien: Der jährliche Hirnvolumenverlust lag mit maximal 0,22% bzw. 0,19% in den Jahren 3 – 8 auf dem Niveau alternder Gesunder. Frei von einer MRT-Krankheitsaktivität blieb in den Jahren 2 – 8 die Mehrheit der Alemtuzumab-behandelten Patienten: 66% – 77% in der CARE-MS I- und 66% – 76% in der CARE-MS II-Verlängerung.

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) war geringer als in den Kernstudien und nahm mit der Zeit ab. Auch UE der Schilddrüse, die in Jahr 3 am häufigsten waren (15% bzw. 17% in CARE-MS I bzw. II) traten danach im Allgemeinen seltener auf.

„Die Daten aus den Verlängerungsstudien“, so Barry Singer, St. Louis/USA, „verdeutlichen die nachhaltige Wirksamkeit von Alemtuzumab.“ **JL**

### SATELLITENSYMPOSIUM

Verschiedene Posterpräsentationen und Sessions zur MS-Therapie mit Alemtuzumab auf dem 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 10. – 12. Okt. 2018, Berlin.

Alemtuzumab: Lemtrada®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181504](http://www.neuro-depesche.de/181504)

**Neueste Studienergebnisse**  
tagesaktuell per E-Mail

**Jetzt registrieren:**  
[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)



Pilotstudie zur „positiven Psychologie“

## Intervention reduziert Depression und Fatigue

Die „positive Psychologie“ will die Häufigkeit und Intensität positiver emotionaler Erfahrungen fördern. In einem „Short report“ berichten US-Mediziner jetzt über die Ergebnisse einer Gruppentherapie-Pilotstudie bei MS-Patienten.

Eingeübt werden bei der positiven Psychologie u.a. Dankbarkeit für positive Ereignisse, Vergegenwärtigung persönlicher Stärken und Genuß positiver Aktivitäten. In der kleinen Studie wurden primär die Machbarkeit und Akzeptanz dieses Ansatzes, aber auch diverse Patient-reported outcome measures (PROM) geprüft.

Alle elf MS-Patientinnen (medianer EDSS 2) durchliefen die gesamte fünfwöchige Studie, 82% absolvierten dabei  $\geq 4$  der wöchentlichen 45-60-minütigen Gruppentherapie-Sitzungen. Danach ergab sich eine jeweils signifikante Ver-

ringerung der Fatigue nach dem „Vitalitäts“-Score es SF36 ( $p = 0,016$ ) und der Depression nach CES-D ( $p = 0,049$ ). Allerdings kam es in den PROM – positiver/negativer Affekt (PANAS), Optimismus (LOT-R), Angst (STAI), Kognition (SDMT) und Lebensqualität (SF-36) – wider Erwarten zu keinen signifikanten Veränderungen. Die Autoren bleiben positiv und setzen jetzt auf eine randomisierte Studie. **HL**

**S** Leclair K et al: Short report: a pilot study of a group positive psychology intervention for patients with multiple sclerosis. Int J MS Care 2018; 20(3): 136-41

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181493](http://www.neuro-depesche.de/181493)

Neue „Real world“-Daten präsentiert

## Langzeitwirksamkeit von IFN $\beta$ -1a belegt

„Real world“-Daten werden zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines MS-Medikamentes immer wichtiger. Auf dem 34.ECTRIMS in Berlin wurden jetzt Langzeitbehandlungsdaten aus dem klinischen Alltag vorgestellt, nach denen hochdosiertes IFN $\beta$ -1a (s.c.) den Verlauf der schubförmigen MS nachhaltig zum Positiven verändern kann – u. a. erreichten viele Patienten über mehrere Jahre anhaltend das Therapieziel „No evidence of disease activity“ (NEDA).

Die Datenlage zur Wirksamkeit von IFN $\beta$ -1a (s.c.) ist umfangreich: In einer Cochrane-Metaanalyse war mit dem höchsten Evidenzgrad gezeigt worden, dass 3 x 44  $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (s.c.) über 24 Monate die Schubaktivität gegenüber anderen MS-Basistherapeutika am effektivsten reduziert (Odds Ratio: 0,45). Mit dem zweithöchsten Evidenzgrad war außerdem belegt worden, dass unter allen untersuchten MS-Basistherapeutika das hochdosierte IFN $\beta$ -1a (s.c.) die Behinderungsprogression der Patienten am wirksamsten bremste (absolute Reduktion vs. Placebo: 10%). Einer Post-hoc-Analyse der EVI-DENCE-Studie zufolge hatten unter 3 x 44  $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (s.c.) signifikant mehr Patienten den Status NEDA erreicht als Patienten, die mit 1 x 30  $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (i.m.) behandelt wurden (Woche 24: 61% vs. 42%,  $p < 0,001$ ).

Die Langzeitwirksamkeit von IFN $\beta$ -1a (s.c.) belegt jetzt eine retrospektive multizentrische Post-marketing-Studie in Italien, in der das Fehlen von Schüben, von einer nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression

und von entzündlicher MRT-Aktivität (neue/vergrößerte T2- oder Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen), also NEDA-3, der primäre Endpunkt war.

1240 RRMS-Patienten, die eine Therapie mit IFN $\beta$ -1a begannen, konnten über bis zu 21, durchschnittlich 7,6 Jahre nachbeobachtet werden. Der kumulative(!) Anteil der Patienten, die frei von jeglicher Krankheitsaktivität blieben, betrug 44,3% nach zwei Jahren, 25,4% nach 5 und 18,6% nach 10 Jahren.

In diesem auf dem diesjährigen ECTRIMS-Kongress in Berlin präsentierten Poster attestieren die Autoren IFN $\beta$ -1a erneute Evidenz, den MS-Verlauf nachhaltig modifizieren zu können – auch in der „Real world“. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

Totaro R et al.: Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in real-life clinical setting: a long-term multicenter follow-up study. Poster P912, 11. Okt. 2018, 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Berlin. Interferon beta-1a (s.c.): Rebif®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181505](http://www.neuro-depesche.de/181505)



<https://www.ema.europa.eu/en>

Die seit 2001 bestehende Vigilanzabteilung der European Medicines Agency (EMA) erfasst, untersucht und bewertet EU-weit Nebenwirkungen. Jetzt wurde die Website umstrukturiert und ist „umgezogen“. Hier finden Zugang zu den verschiedenen Funktionen wie dem „EudraVigilance: electronic reporting“ etc..



[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité Berlin bietet u.a. den Zugang zu einer ständig aktualisierten Datenbank. Derzeit sind die Profile von etwa wichtigen 400 Arzneimitteln problemlos abrufbar.



[www.agate-klinikverbund.de](http://www.agate-klinikverbund.de)

Auf der Website der unabhängigen, interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie (AGATE) haben sie Zugang zu den einzelnen Funktionen. Hier finden Sie neben vielem anderen die Termine für die regelmäßig stattfindenden zentralen Fallkonferenzen.

Diabetes und Angsterkrankungen

## Komorbidität wirkt sich auf die Kognition aus

Anhaltend hohe Läsionslast und vor allem die Hirnatrophie gehen bei MS-Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen einher. Ob sich auch komorbide körperliche und psychische Erkrankungen auf die Kognition auswirken, untersuchte jetzt die Comorbidity and Cognition in Multiple Sclerosis (CCOMS) Study Group.

An der Studie nahmen 111 MS-Patienten (83,5% RRMS, 82,9% Frauen) im durchschnittlichen Alter von 49,6 Jahren teil. Die Komorbidität umfasste Bluthochdruck (22,7%) und Diabetes (9,9%) sowie eine gegenwärtige Major Depression (10,8%) und Angststörung (9,9%).

Die Kognition wurde anhand mehrerer Instrumente erfasst: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test

(CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) und ein Test zur Wortflüssigkeit. Außerdem wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Alle Scores wurden zu alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten z-Scores konvertiert.

Für die Kognition betragen die durchschnittlichen initialen z-Scores im SDMT -0,66, im CVLT-II -0,43, im BVM-T-R -0,49 und in der Wortflüssigkeit -0,59.

Adjustiert auf komorbide depressive und Angsterkrankungen, Psychopharmaka-, immunmodulierende MS-Medikamente, Nikotinkonsum und Body Mass Index ergaben sich signifikante Korrelationen mit der globalen Kognition für einen Diabetes ( $p = 0,02$ ) und für Angsterkrankungen ( $p = 0,02$ ).

Im Einzelnen ging ein Diabetes einher mit einem niedrigen z-Score im BVM-T-R ( $\beta = -1,18$ ,



Registerauswertungen und Langzeitdaten zur RRMS

## Hohe Wirksamkeit von DMF und Natalizumab unter Praxisbedingungen

In der Behandlung der MS spielt die personalisierte Therapieabfolge auf Basis der Krankheitsaktivität, des -verlaufs unerwünschter Ereignisse oder sich verändernder Patientenbedürfnisse eine immer größere Rolle, wurde auf einem Meet-the-Expert-Treffen von Biogen beim 91. Kongress der DGN berichtet. Unterstützung für die Therapieentscheidung liefern zunehmend Real-World-Daten. Bei Umstellungen auf Dimethylfumarat (DMF) kommt es danach u. a. oft zu deutlichen Besserungen der klinischen MS-Aktivität.

„Randomisiert-kontrollierte klinische Studien gelten als Goldstandard, bilden aber meist nur eine eingeschränkte Patientenpopulation ab. Hier können Daten aus der klinischen Praxis mit breiten, der Behandlungsrealität entsprechenden Patientenpopulationen und Ergebnissen direkt aus dem klinischen Alltag eine gute Ergänzung sein,“ erläuterte Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster, in Berlin.

Dass sich die Wirksamkeit von DMF auch im Praxisalltag bestätigt, zeigen u. a. retrospektive Analysen des NTD-Patientenregisters: Nach Angleichung über ein Propensity Score Matching waren unter DMF der Anteil von Pa-

tienten mit Schub und die jährliche Schubrate (ARR) wesentlich niedriger als in jenen Patientenkohorten, die Glatirameracetat, Interferon beta oder Teriflunomid erhalten hatten.

Für Natalizumab belegt eine aktuelle Interimsanalyse aus dem Tysabri® Observational Program (TOP) eine lang anhaltend starke Reduktion der ARR: Bei einer Abnahme von 1,99 auf 0,19 im 1. Jahr lag sie auch nach zehn Jahren  $< 0,20$ . Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer über 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression in Jahr 9 betrug nur 27,8% – und bei einem Drittel (33,1%) der Patienten hatte sich der Behinderungsgrad verringert.

KOMMENTAR

Die bei 40% bis 70% der MS-Patienten im Verlauf vorhandenen kognitiven Beeinträchtigungen tragen neben Fatigue und Depression maßgeblich zur Frühberentung bei. Auch wenn jüngst gezeigt wurde, dass einige hochwirksame Therapien auch die kognitiven Leistungen, z. B. nach dem SDMT, bessern können, fehlen bislang MS-Medikamente mit einem durchschlagenden Effekt. Jetzt gilt es zu prüfen, ob die Behandlung von Diabetes und Angsterkrankungen sich auch positiv auf die Kognition auswirkt.

$p = 0,0015$ ) und in der Wortflüssigkeit ( $\beta = -0,63$ ,  $p = 0,037$ ). Angststörungen zeigten einen Zusammenhang mit schlechteren SDMT-z-Scores ( $\beta = -1,07$ ,  $p = 0,0074$ ) und relevante Angstsymptome (HADS-A-Werte  $\geq 11$ ) standen in signifikanter Beziehung zu niedrigeren z-Scores des SDMT und des CVLT-II.

Allerdings bestanden zwischen den identifizierten Faktoren untereinander keine signifikanten Beziehungen. **HL**

**■** Marrie RA et al. für die CCOMS Study Group: Diabetes and anxiety adversely affect cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 27: 164-70  
 Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181494](http://www.neuro-depesche.de/181494)

Wichtig für die Behandlungssequenz: Anders als nach Absetzen von Immunomodulatoren und selektiven Immunsuppressiva kann die Erholung der Lymphozytenzahlen nach immunzelldepletierenden Therapien im Extremfall mehrere Jahre dauern. Die immunologischen Effekte von Natalizumab haben sich dagegen als vergleichsweise rasch reversibel erwiesen. Die Ergebnisse der Studie RESTORE belegen, dass der Antikörper bereits 12 Wochen nach Unterbrechung der Therapie nicht mehr im Plasma nachweisbar ist.

Unter Natalizumab sind bei JCV-negativen Patienten für ein leitliniengerechtes Monitoring ein Antikörpertest alle sechs Monate sowie eine kraniale MRT-Untersuchung einmal jährlich ausreichend. In einer deutschen Kohorte ( $n = 722$ ) wurden jährliche Serokonversionsraten von 6,5% festgestellt. **JL**

MEET-THE-EXPERT

„Multiple Sklerose – Exklusives Meet-the-expert: Entscheidungsgrundlagen für die patientenindividuelle Therapieabfolge“, 1. Nov. 2018, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Berlin. Veranstalter: Biogen  
 Dimethylfumarat: Tecfidera®  
 Natalizumab: Tysabri®  
 Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181506](http://www.neuro-depesche.de/181506)

ECTRIMS 2018: Neue RMS- und PPMS-Daten zu Ocrelizumab

## Die frühe Therapie verringert das Fortschreiten schnell und anhaltend

Auf dem 34. ECTRIMS-Kongress wurden zahlreiche neue Daten zur Therapie mit Ocrelizumab vorgestellt – zum schnellen Ansprechen, zum Nutzen einer frühen Umstellung von nicht ausreichend wirksamen MS-Medikamenten und der anhaltenden Wirksamkeit über fünf Jahre bei RMS-Patienten. Außerdem belegen Subgruppenanalysen die Therapieeffekte des Anti-CD20-Antikörpers bei PPMS-Patienten in bereits fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Diese Daten präsentierten und bewerteten renommierte MS-Experten auf einem Pressegespräch von Roche in Berlin.

Anhand der ersten Ergebnisse der CHORDS-Studie zu RMS-Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Therapie mit DMT wie Betaferone unzureichend ansprachen, erläuterte *Univ.-Prof. Dr. Dr. Sven Meuth*, Münster, dass MS-Patienten „nach einem Wechsel auf Ocrevus von einer schnellen Reduktion der Krankheitsaktivität und einer verlangsamten Behinderungsprogression profitieren.“ U. a. blieben mehr als 90% der Patienten über 48 Wochen frei von einer MRT-Aktivität und einer (nach 24 Wochen bestätigten) Behinderungsprogression (CDP24), und fast 60% erreichten den NEDA-Status.

Diese Stabilisierung des Verlaufs unter Ocrelizumab zeigen auch die Fünfjahresdaten der Open label Extension (OLE)-Studie: Ab dem ersten Jahr verringerten sich die jährliche

Schubrate (ARR), die MRT-Läsionslast und die CDP24, im dritten Behandlungsjahr näherten sich die ARR und MRT-Läsionslast der Nulllinie. Gegenüber den erst nach zwei Jahren von IFNβ-1a (s.c.) auf Ocrelizumab umgestellten Patienten fielen die Hirnatrophie-Rate und der Anteil mit CDP24 bei den von Anfang an mit der B-Zell-Therapie behandelten Patienten nach fünf Jahren vorteilhafter aus. „Je früher RMS-Patienten mit Ocrevus behandelt wurden“, so *Meuth*, „desto schneller waren Effekte auf Krankheitsaktivität und ein Fortschreiten der Behinderung zu sehen – und dieser Vorsprung hielt erfreulicherweise auch an.“

Die Vorteile der frühen Therapie ergaben sich auch bei Patienten mit PPMS, für die Ocrelizumab die erste zugelassene Therapie darstellt. So zeigten die früh mit dem Antikör-

per behandelten PPMS-Patienten über 5,5 Jahre gegenüber den später von Placebo umgestellten eine signifikant verringerte Behinderungsprogression – sowohl insgesamt als auch speziell der oberen Extremität, berichtete *PD Dr. Björn Tackenberg*, Marburg.

Schon in der ORATORIO-Studie war ein Fortschreiten der beeinträchtigten Armfunktion vs. Placebo um 44% reduziert worden, wie Subgruppenanalysen zeigen. Jetzt sollen in der Studie ORATORIOHAND die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ocrelizumab bei PPMS-Patienten in späteren Stadien (EDSS-Score: 3 – 8) und speziell der Erhalt der Armfunktion untersucht werden. Für diese Patienten „bedeutet der funktionelle Erhalt der Armfunktion die Chance auf mehr Lebensqualität und längere Selbstständigkeit“, betonte der Neurologe in Berlin.

Die Experten waren sich angesichts der RMS- und PPMS-Daten einig, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Ocrelizumab die Chancen der Patienten auf ein Leben ohne Einschränkungen langfristig steigert. **JL**

**PRESSEGESPRÄCH**

„Neue Perspektiven bei RMS & PPMS: Welchen Stellenwert haben aktuelle OCREVUS-Daten für die klinische Praxis?“ auf dem 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 12. Okt. 2018, Berlin. Veranstalter Roche.

Ocrelizumab: Ocrevus®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181507](http://www.neuro-depesche.de/181507)

### LITERATURDIENST

#### Bestellung von Originalarbeiten

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. [www.neuro-depesche.de/180985](http://www.neuro-depesche.de/180985)).
- Zusätzlich schicken wir Ihnen auf Wunsch eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse [www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten](http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten).
- Gerne können Sie eine Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Neuro-Depesche 3/2018) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 180985) per Post beim Verlag anfordern.

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH  
 Leserservice  
 Paul-Wassermann-Straße 15  
 81829 München

Bitte schicken Sie uns hierfür € 10,- in Briefmarken und einen adressierten Rückumschlag zu.

**Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.**

### ABONNEMENT

#### Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die Neuro-Depesche regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular unter [www.neuro-depesche.de/abo](http://www.neuro-depesche.de/abo) aus, oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30 - 210

- Ich möchte die Neuro-Depesche abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 8 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von € 69,- (zzgl. € 12,20 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie pro Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

## Late-Onset-Epilepsie

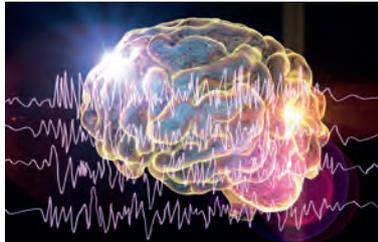
## Modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Die Epilepsie-Inzidenz ist in späteren Lebensaltern am höchsten. Epidemiologischen Daten zufolge liegt ihre kumulative Inzidenz im Alter von 85 Jahren bei 4,4%. Inwieweit altersassoziierte Erkrankungen wie Bluthochdruck, Schlaganfall, Demenz und andere vaskuläre und "Lifestyle"-Faktoren mit einer Late-Onset-Epilepsie in Verbindung stehen, wurde anhand der Studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) untersucht.

ARIC ist eine prospektive Kohortenstudie mit 15 792 Medicare-Versicherten aus vier US-amerikanischen Städten im Alter zwischen 45 und 64 Jahren, die ab 1987–1989 nachbeobachtet wurden. Die Auswertung erfolgte anhand der bis 2013 dokumentierten Personen.

Von den 10.420 Teilnehmern (56,4% Frauen, 26,8% Schwarze) im medianen Alter von 55 Jahren bei erster Visite entwickelten 596 zwischen 60 und 91 Jahren eine Late-onset-Epilepsie (3,33 pro 1000 Personenjahre) – bei den  $\geq 75$ -Jährigen häufiger als bei den 60- bis 75-Jährigen (6,92 vs. 2,39/1000 PJ).

In einer multivariablen Analyse erhöhten diese Faktoren im mittleren Lebensalter das Epilepsie-Risiko (Hazard Ratio, HR) signifikant: Rauchen um 9% (HR: 1,09), Hypertonie um



30% (HR: 1,30) und Diabetes um 45% (HR: 1,45) sowie die Apolipoprotein E- $\epsilon$ 4-Genotyp (HR: 1 Allel: 1,22; 2 Allele: 1,95) und – am stärksten – eine zwischenzeitlich eingetretene Demenz (HR: 2,5) und ein Schlaganfall (HR: 3,38). Umgekehrt verringerten das Epilepsie-Risiko eine stärkere körperliche Aktivität um 10% (HR: 0,90; 95%-KI: 0,83–0,98) und moderater Alkoholkonsum (1 Drink pro Tag) um 28% (HR: 0,72; 95%-KI: 0,57–0,90). Diese Zusammenhänge mit der Late-onset-Epilepsie blieben auch bestehen nach Ausschluss der Menschen mit den schweren Erkrankungen Schlaganfall und Demenz.

Auch ein niedriger Score des „Life's Simple Seven“, sieben Empfehlungen der American Heart Association zur Herzinfarktprävention,

### Pharmakotherapieresistente Epilepsie

## Psychiatrische Nebenwirkungen der THS?

Bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie wird immer häufiger die tiefe Hirnstimulation (THS) eingesetzt, besonders im anterioren Thalamus (ANT). In Finnland wurden jetzt frühere und aktuelle psychiatrische Symptome nach einer ANT-THS erfasst.

Aufgrund seiner Verbindung mit dem Gyrus cinguli und dem medialen präfrontalen Kortex hat der vordere Teil des Hypothalamus Einfluss auf emotionale und exekutive Funktionen.

Bei 22 Patienten (14 Männer,  $36 \pm 11,5$  Jahre) mit schwerer Epilepsie (im Mittel 42 Anfälle pro Monat) wurde eine bilaterale ANT-THS durchgeführt. 15 Patienten waren mit einer Anfallsreduktion  $\geq 50\%$  Responder.

Intraoperativ wurde ein psychiatrisches Interview zu früheren und aktuellen psychiatrischen Symptomen und Psychopharmaka geführt. Depressive und andere (neuro)psychiatrische Symptome wurden außerdem mit der

Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), dem Beck Depression Inventory (BDI), der Symptom Checklist-90 (SCL-90) und dem Neuropsychiatrischen Interview (NPI) erfasst, ein Alkoholmissbrauch mit dem AUDIT. Ein Kontrollinterview fand ein Jahr später statt.

In der Gesamtgruppe wurde keine signifikante psychiatrische Morbidität festgestellt. Der mittlere BDI-Wert erhöhte sich nach einem Jahr lediglich von 6,3 auf 7,8, der MADRS-Score von 2,7 auf 5,1 Punkte. Bei der ANT-THS wurden auch keine Stimmungsveränderungen registriert. Zwei Patienten mit einer früheren

### KOMMENTAR

Das altersassoziierte Auftreten einer Epilepsie wird durch modifizierbare Faktoren im mittleren Lebensalter wie Nikotinverzicht und körperliche Aktivität beeinflusst. Dass der nicht beeinflussbare APOE  $\epsilon$ 4-Genotyp das Risiko "dosisabhängig" beeinflusst, spricht den Autoren zufolge dafür, dass Amyloid zum Auftreten epileptischer Anfälle beitragen können – auch bei Personen ohne eine manifeste Demenz.

erhöhten das Epilepsie-Risiko (LSS 0–6: HR: 1,57) maßgeblich. Keinen wesentlichen Einfluss hatten u. a. die Einzelfaktoren Hyperlipidämie, Übergewicht und die Ernährung (nach dem ARIC Healthy Food Score). **JL**

**E** Johnson E et al.: Association between midlife risk factors and late-onset epilepsy: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Neurol 2018 [Epub 23. Juli; doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1935]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181495](http://www.neuro-depesche.de/181495)

### Frage 9: Welcher Faktor erhöhte das Epilepsie-Risiko am stärksten?

- A Demenz  
 B Schlaganfall  
 C Diabetes  
 D Hypertonie  
 E Hyperlipidämie

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Depression erlebten während der Einstellung der THS-Parameter plötzlich erneut depressive Symptome. Diese gingen jedoch nach Änderung der Stimulationsparameter zurück. Zwei weitere Patienten ohne Psychosen in der Vergangenheit, entwickelten paranoide und Angstsymptome. Doch auch diese wurden durch eine Parameteranpassung reduziert. **GS**

**E** Järvenpää S et al.: Reversible psychiatric adverse effects related to deep .... Epilepsy & Behavior 2018 [Epub 3. Juli; doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.006]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181465](http://www.neuro-depesche.de/181465)

### KOMMENTAR

Die Mehrheit der THS-ANT-Patienten dieser Studie zeigte keine psychiatrischen Symptome und falls doch, waren diese – ggf. nach Änderung der Stimulationsparameter – reversibel. Dabei kann eine frühere Depression als prädisponierender Faktor für depressive Symptome angesehen werden.

Weltweit 200.000 Patienten behandelt

## Perampanel: Hohe Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Epilepsien\*

Für das 2012 in der EU gegen fokale Anfälle zugelassene Perampanel (Fycompa®) wurde die Indikation 2015 auf primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (pGTKA) bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) erweitert – jeweils als Zusatztherapie bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr.<sup>1</sup> Mit dem selektiven AMPA-Rezeptorantagonisten wurden in Europa bereits rund 100.000 und weltweit etwa 200.000 Patienten behandelt.<sup>2,3</sup> Beobachtungsstudien bestätigen die hohen Ansprechraten und die gute Verträglichkeit im Praxisalltag. Dies spricht für einen frühen Einsatz von Perampanel im Therapieverlauf, so Experten auf einer Pressekonferenz von Eisai in Berlin.

Sie berichteten von den Erfahrungen aus mehreren europäischen Studien.<sup>4,5,6</sup>

### Reduziert fokale Anfälle deutlich

Aus einer unabhängigen Beobachtungsstudie<sup>4</sup> an 281 Patienten mit zumeist refraktärer fokaler Epilepsie in neun deutschen und österreichischen Zentren berichtete Michael Rademacher, Bonn. Ein Ansprechen mit Reduktion der Anfallsfrequenz um  $\geq 50\%$  zeigte unter 1x tägl. Perampanel (als Add-on zur Basistherapie mit 1–4 anderen Antiepileptika) genau die Hälfte der Patienten, und ein hoher Anteil von 15% wurde anfallsfrei. Die Patienten mit den besonders schweren, se-

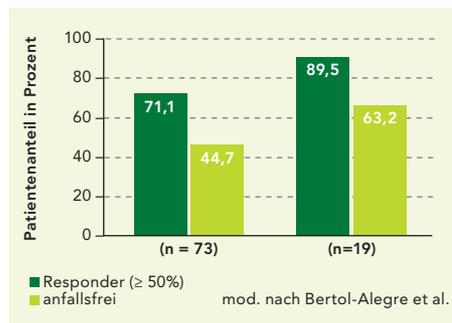


Abb. 1: Perampanel als 1. Zusatztherapie war nach zwölf Wochen sehr wirksam – sowohl bei Patienten mit fokaler (li.) als auch generalisierter Epilepsie\* (re.). Mod. nach [5]

kundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen profitierten mit einer Responderate von 57% und Anfallsfreiheit bei 32% am stärksten. Bei im Mittel 7,7 mg/d Perampanel betrug die Retentionsrate nach 6 Monaten 60%. Dies ist „für diese the-

rapierrefraktären Patienten als sehr hoch anzusehen“, so Rademacher. Somnolenz (24,6%) und Schwindel (19,6%) waren die häufigsten, nach Rademacher „handhabbaren“ unerwünschten Ereignisse (UE). Er empfahl die behutsame Titration in 2mg-Schritten.

### Als erste Zusatztherapie: hohe Anfallsfreiheitsraten

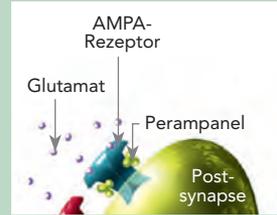
Eine retrospektive spanische multizentrische Studie<sup>5</sup> bei 98 Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre) und Erwachsenen mit zumeist fokalen Epilepsien ergab unter Perampanel hohe Responderaten beim frühen Einsatz (als 1. Zusatztherapie nach max. 2 Monotherapien): Über 12 Monate zeigten hier 72,4% der Patienten ein relevantes Ansprechen, und 46,9% wurden anfallsfrei. In der Gruppe mit generalisierter Epilepsie\* betraf die Anfallsfreiheit 63,2% (Abb. 1). Unter durchschnittlich 6,4 mg/d fiel die 12-Monats-Retentionsrate mit 87% hier deutlich höher aus. Häufigste, zumeist leicht bis moderat ausgeprägte UE waren Müdigkeit und Schwindel. Nur ca. 8% brauchen die Therapie UE-bedingt ab, hob der Experte die gute Verträglichkeit hervor.

### Auch bei IGE sehr wirksam

In der multizentrischen Real-world-Studie GENERAL<sup>6</sup> wurden bei 115 IGE\*-Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen vergleichbar gute Ergebnisse wie bei fokalen Anfällen erzielt: Sie erfuhren unter median 6 mg/d

### AMPA-Rezeptorantagonist Fycompa®

Perampanel ist der erste und bislang einzige hochselektive, nicht-kompetitive Antagonist an Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Typ, erläuterte in Berlin Prof. Stephan König, Ludwigshafen. Die Substanz wirkt postsynaptisch und beeinflusst so gezielt die glutamaterge Exzitation. Das ist „kein evolutionärer, sondern ein revolutionärer Wirkmechanismus“, so der Experte, dessen „Potenzial noch nicht ausgelotet ist.“



Perampanel als Add-on nach 12 Monaten eine Anfallsreduktion um 77,8%. Responder waren 75,7% und anfallsfrei in den letzten 6 Monaten 62,6%. Hier waren 4 mg/d die häufigste Perampanel-Dosis, die 12-Monats-Retentionsrate unter allen 149 GENERAL-Teilnehmern betrug 83%.

### Früher und breiter einsetzen

Diese Praxisdaten „geben uns Aufschluss über den frühen Einsatz der Substanz im Therapieverlauf“, betonte Rademacher in Berlin, und „können uns bei der Auswahl der geeigneten Zusatztherapie unterstützen“. Laut Experten ermutigen die Daten dazu, Perampanel bei fokalen und generalisierten Epilepsien\* „früher und breiter“ einzusetzen. Die Wirksamkeit ist anhaltend: „Wir haben Patienten, die Perampanel seit fünf Jahren nehmen.“

#### Literatur

1. Fycompa® Fachinformation, Stand August 2018;
  2. Eisai Data on File: PER133.
  3. Eisai Data on File: PER131.
  4. Steinhoff BJ et al., *Epilepsy Res* 2014; 108(5): 986-8;
  5. Bertol-Alegre V et al., *Poster AES* 2017;
  6. Villanueva V et al., *Epilepsia* 2018; 59(9): 1740-52
- \*Fycompa® (Perampanel) ist indiziert als Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sowie als Zusatztherapie primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (pGTKA) bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.<sup>1</sup>

#### Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
 Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
 Quelle u. a.: „Update Epilepsie: Neues zu Begleit- und Monotherapien aus Klinik und Praxis“, 2. 11. 2018, Neurowoche, Berlin. Veranstalter: Eisai GmbH  
 Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2018 GFI  
**Mit freundlicher Unterstützung der EISAI GmbH**



# Neuro Depesche

## Impressum

### Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

### Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

### Geschäftsführung:

Dr. med. Christian Bruer

### Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

### Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

### Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

**Anzeigenpreisliste:** 2019 vom 1. Okt. 2018

**Erscheinungsweise:** 8 Ausgaben im Jahr

**Grafik und Satz:** vm-grafik, München

**Druckerei:** Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

**Bezugsbedingungen:** 8 Ausgaben p.a. € 69 zzgl. € 12,20 Inlandspporto; Auslandspporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen.

Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können.

Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen.

Angaben über Dosierungen und Applikationsformen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr.

Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

**Verleger:** Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2018



## Kombinierte Quer- und Längsschnittstudie

# Sagen die OCT-Befunde kognitive Verschlechterungen voraus?

Wie lassen sich Patienten mit einer auf eine Demenztstehung hinweisenden kognitiven Verschlechterung frühzeitig erkennen? Dem dafür notwendigen Screening könnte die Untersuchung der Dicke der Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) dienen. Dafür sprechen Ergebnisse aus der großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie UK Biobank.

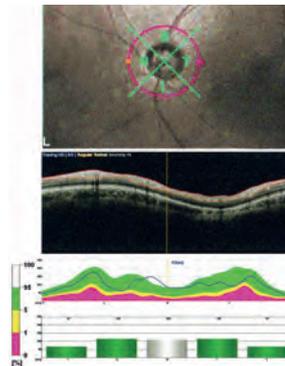
Im Jahre 2006 wurden 32 038 gesunde Menschen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren eingeschlossen. Alle unterzogen sich initial einer OCT und vier kognitiven Tests (Gedächtnis, Denkfähigkeit). Explizit ausgeschlossen waren Menschen mit Augenerkrankungen, Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen. Die kognitive Testung wurde bei 1251 Teilnehmern (3,9%) nach etwa drei Jahren wiederholt.

Primärer Studienendpunkt war die Korrelation zwischen RNFL-Verdünnung und der Wahrscheinlichkeit (Odds ratio, OR) für ein kognitives Testergebnis in der niedrigsten (schlechtesten) 5. Perzentile (Quintile) in mindestens 2 von 4 Tests zu Baseline bzw. eine Verschlechterung in mindestens einem Test beim Follow-up. Die Zusammenhänge zwischen OCT-Befund und Kognition wurden u.a. adjustiert auf Alter, Geschlecht, Rasse/Ethnie, Bildungsstand und sozioökonomischen Status sowie Körpergröße und intraokulären Druck.

Die Arbeitshypothese wurde betätigt: Unter den 32.038 zu Baseline untersuchten Personen

(durchschnittliches Alter 56,0 Jahre, 53,6% Frauen) ging eine dünnere RNFL mit einer schlechteren kognitiven Leistung einher: In der auf mögliche beitragende Faktoren kontrollierten multivariable Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Personen in der Quintile mit den geringsten RNFL-Werten eine um 11% erhöhte Wahrscheinlichkeit aufwiesen, mindestens in einem kognitiven Test zu scheitern (OR: 1,11; 95%-KI: 2,0%-2,1%;  $p = 0,01$ ).

Die Assoziation traf auch auf den weiteren Verlauf zu: Die Follow-up-Untersuchungen ( $n = 1251$ ) ergaben, dass die Teilnehmer der beiden Quintilen mit der geringsten RNFL-Dicke eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit aufwiesen, sich in mindestens einem kognitiven Test-Score verschlechtert zu haben (Quintile 1 OR: 1,92; 95%-KI: 1,29–2,85;  $p < 0,001$ ; Quintile 2 OR: 2,08; 95%-KI: 1,40–3,08;  $p < 0,001$ ). Pro RNFL-Quintile ergab sich ein um 18% größeres Risiko für einen kognitiven Abbau der Probanden im Dreijahres-Follow-up (95%-KI: 8%–29%;  $p < 0,001$ ). JL



## KOMMENTAR

Auch bei Menschen ohne eine neurodegenerative Erkrankung geht eine verdünnte RNFL mit schlechteren kognitiven Leistungen einher – sowohl im Querschnitt als auch, was die weitere Verschlechterung angeht. Angesichts des Fehlens therapeutischer Möglichkeiten bei Patienten mit manifester Demenz werden gegenwärtig die Behandlungsaussichten mit neuen Medikamenten bei Patienten in frühesten, „präklinischen Stadien“ der Alzheimer-Demenz geprüft. Hier könnten die (nichtinvasiven) OCT – zumindest auf Gruppenebene – eine Rolle spielen und damit der Entwicklung präventiver Behandlungen dienen.

**Ko F et al.** für das UK Biobank Eye & Vision Consortium: Association of retinal nerve fiber layer thinning with current and future cognitive decline: a study using optical coherence tomography. JAMA Neurol 2018 [Epub 25. Juni; doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1578]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/181496](http://www.neuro-depesche.de/181496)

## Zertifizierungsfrage 10: Das Risiko für eine Kognitionsverschlechterung stieg pro RNFL-Quintile um

- A 8%
- B 11%
- C 18%
- D 29%
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 39 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

# Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

Rund 150.000 Studienzusammenfassungen und die aktuellen CME-Fortbildungen der Neuro-Depesche stellen wir Ihnen ab sofort zusätzlich tagesaktuell und kostenlos in unserer Wissensdatenbank\* mit weiterführenden Links zur Verfügung:

[www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

1 2

3

\*Um alle Texte und weiterführende, kostenlose Links nutzen zu können, registrieren Sie sich bitte.

Neueste Studienergebnisse  
tagesaktuell per E-Mail.  
Jetzt registrieren:  
[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)

Die für Sie relevanten Inhalte  
finden Sie im Handumdrehen:

- 1 Über die Volltextsuche im Suchschlitz
- 2 Über Eingabe des ICD-10-Codes in den Suchschlitz
- 3 Über das Auswahlmenü **INDIKATION**
- 4 Über den Direktlink in der Printausgabe,  
z.B.: [www.neuro-depesche.de/141080](http://www.neuro-depesche.de/141080)

**THERAPIEOPTIONEN**

**Cariprazin bei Negativsymptomatik**

■ Das Antipsychotikum Cariprazin (Reagila®, Recordati) weist mit einer fast zehnfach höheren Affinität zum D3- als zum D2-Dopamin-Rezeptor ein einzigartiges Rezeptorprofil auf. In einer direkten Vergleichsstudie gegenüber Risperidon hatte das Antipsychotikum zusätzlich zur Positivsymptomatik auch die Negativsymptomatik der schizophren erkrankten Patienten und deren Funktionsniveau verbessert. Nach einer positiven Einschätzung durch das IQWiG waren die patientenrelevanten Vorteile von Cariprazin gegenüber Risperidon bei der Langzeitbehandlung maßgeblich für die positive Bewertung eines Zusatznutzens für die Therapie der Schizophrenie von Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik durch den G-BA. Damit wurde erstmals seit Einführung des AMNOG-Verfahrens 2011 ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen ein therapierelevanter Zusatznutzen bescheinigt. Auch das Sicherheitsprofil von Reagila® ist günstig, das Medikament hat keine nachteiligen Effekte auf Prolaktin Spiegel, QT-Verlängerung, die Gewichtszunahme und metabolische Parameter. Mit dem Beschluss vom 4. Okt. 2018 bestätigt der G-BA den Stellenwert von Cariprazin als ein innovatives Antipsychotikum.

**PHARMA NEU**

**Erenumab jetzt in Deutschland verfügbar**

■ Ab dem 1. Nov. 2018 ist mit Erenumab (Aimovig®, Novartis) der erste spezifisch zur Migräneprophylaxe entwickelte Antikörper gegen den Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) verfügbar. Erenumab zeigte in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm mit insgesamt 3000 Patienten eine signifikante Reduktion der Zahl der monatlichen Migränetage bei einem Placebo-ähnlichen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil – auch bei schwierig zu behandelnden, bis dato therapierefraktären Patienten. Der Antikörper wird einmal im Monat vom Patienten selbst (oder durch eine geschulte Person) subkutan mit Hilfe des in der Migränetherapie seit Jahren bewährten SureClick®-Fertigpen injiziert.

**Patisiran für hATTR-Patienten**

■ Nach intensiver Forschung steht nun mit Patisiran (Onpattro®, Alnylan) das weltweit erste RNAi-Therapeutikum zur Behandlung Erwachsener mit einer Polyneuropathie durch die erbliche Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR) zur Verfügung. RNA-Interferenz (RNAi) ist ein natürlicher zellulärer Prozess, der die gezielte Stilllegung von Genen („Silencing“) erlaubt. Das Medikament hat in der Phase-III-Studie

**Die nächste Neuro-Depesche**

**Bericht:** Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), 28. Nov. – 1. Dez. 2018 in Berlin  
**CME: Demenz:** Das sind die neuen Entwicklungen  
**Multiple Sklerose:** Ist bei CIS-Patienten mittels OCT die Konversion zur MS vorhersagbar?  
 Prophylaxe der **Migräne:** Wie schneiden CGRP-Antikörper gegenüber bisherigen Prophylaktika ab?

**Liebe Leserinnen und Leser,**  
 wir verabschieden uns – zumindest in „Printform“ – für dieses Jahr herzlich von allen geeigneten Kolleginnen und Kollegen. Genießen Sie die kommenden Feiertage, zelebrieren Sie den Jahreswechsel nach ihrem Gusto und kommen Sie gut in das neue Jahr hinein!



2019 erwartet sie die Neuro-Depesche in einem neuen Layout. Natürlich können Sie uns auch vorher auf [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de) jederzeit „besuchen“.

Ihr Team der Neuro-Depesche

APOLLO den primären Wirksamkeitsendpunkt – Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Score (mNIS+7) versus Ausgangswert nach 18 Monaten – erreicht. Patisiran war auch nach allen sekundären Endpunkten wirksam; u. a. wurde durch die Therapie die Lebensqualität der Patienten nach dem Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) signifikant verbessert.

(≤ 45 Jahre;  $p < 0,0001$ ) bzw. bei 0,5 (> 45 Jahre;  $p = 0,004$ ). Gegenüber Placebo waren sowohl die Gd+T1-Läsionen als auch die durchschnittliche Anzahl aktiver T2-Läsionen pro Patient und Scan nach 96 Wochen mit 0,667 (≤ 45 Jahre;  $p < 0,0001$ ) und -0,167 (> 45 Jahre;  $p < 0,0001$ ) verringert. Dies ist insofern wichtig, da bei verschiedenen MS-Therapien altersassoziierte Wirksamkeitsunterschiede beobachtet wurden.

**NEUE STUDIENDATEN**

**Cladribin unabhängig vom Alter wirksam**

■ Auf dem 34.ECTRIMS-Kongress in Berlin vorgestellte Daten stützen die breite klinische Anwendbarkeit von Cladribin-Tabletten (Mavenclad®, Merck) bei hochaktiver schubförmiger MS. Einer Post-hoc-Analyse von 649 Patienten der Zulassungsstudie CLARITY zufolge ist die Wirksamkeit nicht vom Alter abhängig: Bei den 330 Patienten unter und den 103 Patienten über 45 Jahren waren die jährliche Schubrate (ARR) und die Anzahl der MRT-Läsionen unter Cladribin-Tabletten in der zugelassenen Dosierung von 3,5 mg/kg KG versus Placebo deutlich reduziert: Das relative Risiko (RR) für einen Schub lag bei 0,39

**SERVICE**

**Neuer Ratgeber „Epilepsie“**

■ Epilepsie-Patienten bedürfen in vielen Alltagsfragen – Autofahren, Planen längerer Reisen, Rechte und Pflichten im Berufsleben – klarer Antworten. Diese liefert der im Okt. 2018 aktualisierte Ratgeber „Epilepsie“ der neurax-Foundation gGmbH. Diese und ähnlich relevante Fragen werden ausführlich behandelt. Darüber hinaus liefert der Hauptratgeber „Sozialrecht“ weitere, übergreifende Informationen zu sozialrechtlichen Aspekten, mit denen sich Patienten häufig an ihre Ärzte wenden. Broschüre und Hauptratgeber lassen sich kostenlos herunterladen oder auch bestellen auf [www.neuraxWiki.de](http://www.neuraxWiki.de).

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE  
LANDESÄRZTEKAMMER

- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.
- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.

**Sammeln Sie Fortbildungspunkte  
mit der Neuro-Depesche  
[www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme)**



Kennziffer: ND122018

VNR: 2760909008264610017

Einsendeschluss: 31.12.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
<b>1. Was verbesserte sich ...</b>	<b>S. 9</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>2. Welcher Parameter wurde ...</b>	<b>S. 10</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>3. Wie hoch war in ...</b>	<b>S. 10</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>4. Wie hoch war die ...</b>	<b>S. 12</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>5. Die kumulative Fünfjahres-Inzidenz ...</b>	<b>S. 18</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>6. Die ICD-Prävalenz veränderte ...</b>	<b>S. 18</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>7. Wie hoch war die aOR ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>8. Bei anteriorer TIA ...</b>	<b>S. 27</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>9. Welcher Faktor erhöhte ...</b>	<b>S. 34</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>10. Das Risiko für eine ...</b>	<b>S. 36</b>	<input type="checkbox"/>				

**F**

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum                      Unterschrift

**ggf. Praxisstempel**

**ggf. EFN-Barcode-Aufkleber**

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme) oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

**GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München**



Schmerzen  
und Wohlbefinden  
gebessert<sup>2</sup>

Langfristige  
Wirksamkeit  
bewiesen<sup>1</sup>

Tägliche  
gute On-Zeit  
erhöht<sup>3</sup>

Motorische  
Funktionen  
verbessert<sup>1</sup>

# EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® – Zusatztherapie zu Levodopa  
für Ihre Parkinson-Patienten.<sup>4</sup>

# XADAGO

(Safinamid)

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther.* 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

**Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Mucovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. /tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z. B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektil. Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythrope, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoid. Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen, vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Lietzenburger Str. 99, 10707 Berlin.