

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



ADHS: Was wirkt?

In einer Netzwerk-Metaanalyse wurden praktisch alle verfügbaren Therapieoptionen – Stimulanzen, Nicht-Stimulanzen, Verhaltenstherapie, Diäten etc. – auf ihre Wirksamkeit untersucht.

PLoS One

7



7. ECTRIMS/ACTRIMS

Beim 7. gemeinsamen Kongress der amerikanischen und europäischen MS-Experten in Paris wurden die aktuellen Themen zur Multiple Sklerose diskutiert: KIS, RRMS, SPMS, PPMS, es war alles dabei.

Kongressbericht

12

Epilepsie

SUDEP: Prävalenz, Risikofaktoren und Praxisempfehlungen

Neurology

11

Schizophrenie

Mortalität therapierefraktärer Patienten unter Clozapin halbiert?

Am J Psychiatry

25

Migräne

Monoklonale CGRP-Antikörper: Eine neue Ära der Migräneprophylaxe?

Curr Treat Options Neurol

30





Ein Lichtblick bei MS.

Die Therapie der Multiplen Sklerose grundlegend verändern und einfacher machen – das ist unser Ziel. Damit Patienten neue Möglichkeiten und Chancen bekommen.

Der Mix muss stimmen

Liebe Leserin, lieber Leser,

Euthanasie bei psychiatrischen Patienten? In Europa? Heutzutage? Ich war geschockt. Ich muss gestehen, dass ich mit Sterbehilfe immer nur die Schweiz und die Niederlande in Verbindung gebracht habe – und dass mir die geschilderte Praxis in Belgien (siehe Bericht S. 6) unbekannt war. Wie die vermutlich mit besten Absichten verfasste Charakterisierung des Leidens der Patienten zeigt, gibt es im Bereich der psychischen Erkrankungen keinerlei harte Kriterien, denn „unerträgliches“ Leiden, „massive“ Beeinträchtigung, „schwere“ Störung lassen jeden Spielraum für die persönliche Interpretation des „End-of-Life“-Beraters. Die Situation ist kritisch – und birgt noch mehr Facetten. So ist aus den Niederlanden anekdotisch zu hören, dass ältere Menschen aus dem Leben scheiden wollen, um ihren Angehörigen nicht zur Last zu fallen. Entsetzlich!



Wie immer und überall im Leben muss der Mix stimmen: Sehr Positives vollzieht sich gerade auf dem Feld der Multiplen Sklerose. Parallel mit der (baldigen) Verfügbarkeit wirksamer Medikamente geraten progressive MS-Formen immer stärker in den Blickpunkt, wie u. a. auch unser Kongressbericht vom 7. gemeinsamenECTRIMS-ACTRIMS-Treffen Ende Oktober in Paris zeigt (S. 12/13). Erfreulicherweise hat sich nun auch ein Medikament zur Behandlung der MS bei Kindern und Jugendlichen in einer Head-to-head-Studie als wirksam erwiesen. Die gar nicht so seltene pädiatrische MS geht wegen des frühen Krankheitsbeginns mit einer sehr schlechten Langzeitprognose einher. Apropos Prognose: Die Sterblichkeit von MS-Patienten geht offenbar zurück, ist aber gegenüber der Allgemeinbevölkerung immer noch erhöht (S.14)

Dies ist nun für dieses Jahr die letzte Printausgabe der Neuro-Depesche, neues taktiles Material erscheint erst im Februar 2018. Somit bleibt uns, dem Team der Neuro-Depesche an dieser Stelle – zugegeben etwas früh – Ihnen frohe Festtage und einen schönen Start ins neue Jahr zu wünschen. Allerdings werden wir Sie auf Wunsch per Newsletter weiter mit Neuigkeiten aus der Psychiatrie und Neurologie versorgen – und Sie können auch gern jederzeit bei uns online vorbeischaun.

Spannende Lektüre – und bleiben Sie gesund!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

www.neuro-depesche.de



Die **GRÖSSTE**
ONLINE-DATENBANK
für medizinische
Studienzusammen-
fassungen im
deutschsprachigen
Raum.

&



Wöchentlich die neuesten Studien-
ergebnisse aus Ihrem Fachgebiet.
Kostenlos per E-Mail.

Hier registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

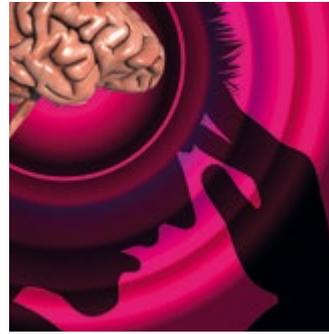




In einer prospektiven Studie an knapp 65 000 Menschen mit einem Follow-up von 68 Jahren verringerte ein höherer IQ im Kindesalter die Mortalitäten.

Seite 6

Calvin CM et al.: Childhood intelligence in relation to major causes of death in 68 year follow-up: prospective population study. *BMJ*; 357: j2708 [Epub 2017 28. Juni; doi: 10.1136/bmj.j2708]



Ein britisches Team suchte nach prognostisch relevanten Faktoren für das Outcome von Patienten mit chronischen Kopfschmerz-erkrankungen. Was beeinflusst die Prognose?

Seite 31

Probyn K et al. für das CHES Team: Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology* 2017; 89(3): 291-301

DIE DRITTE SEITE

- Wirklichkeit in Europa: Euthanasie für psychisch Kranke 6
- IQ und Todesursachen: Kluge Kinder sterben seltener an ... 6

ADHS

- **CME:** Stimulanzen, VT, Neurostimulation und Alternatives: Was wirkt bei ADHS, was nicht? 7
- Chronischer Kopfschmerz: Hilft PEGASUS? 7
- Bildgebungsstudie: Dopaminfreisetzung, Kortexdicke und Symptomschwere korrelieren 10

EPILEPSIE

- **CME:** Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Prävalenz, Risikofaktoren und Praxisempfehlungen 11

KONGRESS

- 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, 25. bis 28. Oktober 2017 in Paris 12

MULTIPLE SKLEROSE

- Über 60 Jahre nachverfolgt: Sterblichkeit und Todesursachen bei MS-Patienten 14
- RMS- und PPMS-Therapie mit Ocrelizumab: Neue Daten und neue Endpunkte 14
- Achtjahresdaten: Persistenz und Adhärenz unter „Injectables“ 16
- Dimethylfumarat und Natalizumab: Die Therapie an der MS-Aktivität ausrichten 16
- Subanalysen der MS-STAT-Studie: Doch mehr dran an Statinen bei SPMS? 17
- COPTIVITY-Analyse beim ECTRIMS: Vorteile nach Umstellung auf GA40 17
- Erste orale Kurzzeittherapie: Neue Daten zu Cladribin vom ECTRIMS 18
- Hochdosiertes, pharmazeutisch reines Biotin bei progredienter MS: MD1003 auch im „Real life“ wirksam 19

DEMENZIELLE SYNDROME

- **CME:** Prävalenz und Diskriminierung: Neuropsychiatrische Symptome bei MNCD 20
- Jenseits des Morbus Alzheimer? Demenz bei den Ältesten der Alten 22

SCHIZOPHRENIE

- **CME:** Therapierefraktäre Schizophrenie: Mortalität unter Clozapin halbiert? 25
- **CME:** Head-to-head-Studie: Cariprazin gegen Negativsymptomatik? 25

SUCHT

- Standortbestimmung: Empfehlungen zum Benzodiazepin-Entzug 26

PARKINSON-SYNDROME

- Therapie mit Ropinirol und L-Dopa: Risikofaktoren für Tagesmüdigkeit und Depression? 27

KOPFSCHMERZ

- Monoklonale CGRP-Antikörper: Eine neue Ära der Migräneprophylaxe? 30
- Prävention bei vestibulärer Migräne: Venlafaxin, Flunarizin und Valproat im Vergleich 30
- **CME:** Chronischer Kopfschmerz: Gibt es prognostische Faktoren? 31

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

- A** Anwendungsbeobachtung
- M** Metaanalyse
- C** Fall-Kontroll-Studie
- R** Randomisiert-kontrollierte Studie
- F** Fallbericht
- S** Sonstige Studienarten
- K** Kohortenstudie
- U** Übersicht



In einer aktuellen Studie litten 36% der Schwangeren im dritten Trimenon unter einem RLS. Die Betroffenen beklagten deutlich häufiger Schlafprobleme.

Seite 34

Dunietz GL et al.: Restless legs syndrome and sleep-wake disturbances in pregnancy. J Clin Sleep Med 2017; 13(7): 863-70

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

► **CME:** Drittes Trimenon: Mehr als ein Drittel der Frauen hat ein RLS **34**

KONGRESS

Schmerzkongress 2017, 11. bis 14. Oktober 2017 in Mannheim **35**

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

iCBT und Körperübungen: Langzeiteffekte auf Beschäftigungsstatus und Krankschreibung? **36**

Metaanalyse belegt Wirksamkeit: Tranylcypromin bei therapierefraktärer Depression **36**

VARIA

Prävalenz, Merkmale und Verlauf: Pseudobulbäre Affektstörung bei ALS **37**

Antisense-Oligonukleotid bei SMA: Wichtige motorische Meilensteine erreicht **37**

ANGST/ZWANG

► **CME:** Mikroglia-Aktivierung bei Zwangskranken: Entzündung in neuronalen Netzwerken **38**

SSRI-Therapie der Panikstörung: Frühe Besserung – anhaltende Remission **38**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Blutungen unter ASS-Dauertherapie: Ältere Patienten stärker gefährdet **40**

SITE-SEEING **10**

BESTELLCOUPON **18**

IM FOKUS **19**

STENO **31**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **34**

IMPRESSUM **40**

MED-INFO **42**

► **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **43**

Neuro-Depesche

erspart die Lektüre umfangreicher Originalarbeiten aus mehr als 30 wissenschaftlichen Journalen und bringt das Wesentliche auf den Punkt.

Sichern Sie sich jetzt Ihr persönliches „Gehirn-Doping“,

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die **größte deutschsprachige Datenbank** von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



Ja, ich möchte acht Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 65,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon:
oder online:

089 / 43 66 30-210
www.neuro-depesche.de/abo

Wirklichkeit im heutigen Europa

Euthanasie für psychisch Kranke

„Unerträgliches Leiden“ ist die zentrale Bedingung für die Durchführung einer Euthanasie. Sie ist allerdings nirgends präzise definiert. Welche Leidensumstände psychiatrische Patienten mit dem Wunsch nach einer Euthanasie schildern, legten jetzt Experten vom belgischen „Life End Information Forum“ dar. Die Ausführungen sprechen für sich.

Die Testimonials von 26 psychiatrischen Patienten (20 Frauen und sechs Männer, 22 bis 80 Jahre alt), die sich wegen eines Euthanasie-Wunsches in der belgischen Beratungsstelle vorstellten, wurden mithilfe der Qualicoder-Software analysiert. 22 wiesen mehr als eine psychiatrische Krankheit auf. Die Diagnosen nennen die Autoren nicht.

In den Testimonials wurden fünf Leidensdomänen identifiziert: medizinisch, intrapersonal, interpersonal, sozial und existenziell. Übereinstimmend schildern die Betroffenen eine tiefe persönliche Erfahrung einer echten oder empfundenen Bedrohung ihrer personalen Integrität von anhaltender Dauer, die im Bewusstsein einen zentralen Platz einnimmt. Diese geht mit starkem, permanentem Stress, Leiden, Verzweiflung und/oder Scham einher,

die Lebensqualität und -integrität der Patienten massiv beeinträchtigen.

Wie die Autoren weiter berichten, hat diese Leidenserfahrung ihren Ursprung in der Regel in der Art der speziellen psychischen Erkrankung oder deren Konsequenzen. Das Leiden tritt meist schon in jungen Jahren auf und verschlimmert sich aufgrund der Akkumulation intrapsychischer oder interpersoneller traumatisierender Umstände, die auch eine mangelhafte oder zumindest suboptimale medizinische Behandlung beinhalten kann(!).

Hoffnungslosigkeit war in dieser explorativen Analyse einer der stärksten Einzelfaktoren: Das Gefühl, mit dem eigenen Leiden nicht mehr umgehen zu können und keine Besserungen in Aussicht zu haben, führt häufig zu Suizidgedanken und/oder -versuchen und

KOMMENTAR

Euthanasie bzw. ärztlich assistierter Suizid wird in vier europäischen Ländern legal praktiziert: Niederlande, Belgien, Luxemburg und Schweiz. Als einzige Länder der Welt wird dabei in Belgien und Luxemburg – außer dem üblichen Kriterium einer unheilbaren terminalen Erkrankung – explizit auch ein „nicht verringerbare psychologische Leiden“ als Grundlage akzeptiert. In Belgien starben in den Jahren 2014 und 2015 durch Euthanasie 3950 Menschen (1,8% aller nationalen Sterbefälle). Unter ihnen lag bei etwa 3% mindestens eine psychische Krankheit vor.

schließlich zu den hier ausgewerteten Euthanasiegesuchen. Soweit die Beschreibung.

12 der 26 Patienten sind nicht mehr am Leben: Zwei starben durch Suizid, einer durch eine „palliative Sedierung“ – und neun Patienten durch die genehmigte Euthanasie. **JL**

5 Verhofstadt M et al.: When unbearable suffering incites psychiatric patients to request euthanasia: qualitative study. Br J Psychiatry 2017; 211(4): 238-45
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171492

Kindlicher IQ und Todesursachen

Kluge Kinder sterben seltener an ...

Studien haben gezeigt, dass intelligente Kinder länger leben. In einer prospektiven Studie an knapp 65 000 Menschen mit einem Follow-up von bis 68 Jahren fanden sich jetzt Verbindungen zwischen dem Intelligenzquotienten (IQ) im Kindesalter und der Sterblichkeit an diversen Krankheiten, darunter KHK, Schlaganfall und Krebs.

Die Kohorte bestand aus 33 536 Männern und 32 229 Frauen, die 1936 geboren worden waren und bei denen im Alter von elf Jahren im Rahmen der Scottish Mental Survey 1947 (SMS1947) der IQ bestimmt worden war, und deren Todesursache im Dez. 2015 vorlag.

Der IQ in der Kindheit war invers korreliert mit allen geprüften Haupttodesursachen. Die auf Alter und Geschlecht adjustierten Wahrscheinlichkeiten pro eine IQ-Standardabweichung (ca. 15 Punkte) waren am stärksten für Atemwegserkrankungen (Hazard Ratio: 0,72), koronare Herzkrankheit (KHK; HR: 0,75) und Schlaganfall (HR: 0,76). Weitere signifikante Assoziationen fanden sich für einen verletzungsbedingten Tod (HR: 0,81), Nikotinkonsum-bezogene Malignome (HR: 0,82), gastrointestinale Krankheiten (HR: 0,82) und Demenz (HR: 0,84) (je $p < 0,001$). Lediglich schwache

Zusammenhänge mit einem höheren IQ zeigten sich für Suizide (HR: 0,87; 0,74–1,02) und Nicht-Nikotinkonsum-bezogene Malignome (HR: 0,96; 0,93–1,00).

Bei einigen Krankheiten war der Zusammenhang zwischen kindlichem IQ und Todesursache bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt: KHK ($p < 0,001$), Nikotinkonsum-bezo-

KOMMENTAR

Für den Zusammenhang zwischen höherem IQ in der Kindheit und den deutlich verringerten Mortalitäten gibt es verschiedene Hypothesen. So könnten bessere kognitive Leistungen einen gesünderen Lebensstil (vor allem mit Nikotinverzicht, aber auch mit körperlicher Bewegung), einen höheren sozioökonomischen Status und die Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen fördern.



gene Malignome ($p < 0,02$), Atemwegserkrankungen ($p < 0,001$) und Demenz ($p < 0,02$). Unter den einzelnen malignen Neubildungen korrelierte der kindliche IQ invers mit Malignomen von Lunge (HR: 0,75), Magen (HR: 0,77), Blase (HR: 0,81), Ösophagus (HR: 0,85), Leber (HR: 0,85), Kolon/Rektum (HR: 0,89) und blutbildendem System (HR: 0,91).

Die Sensitivitätsanalysen in einer repräsentativen Subgruppe ergab, dass sich der geschätzte Effekt des IQ durch Adjustierung auf potenzielle Einflussfaktoren lediglich in geringem Umfang (um 10%–26%) abschwächte. **HL**
5 Calvin CM et al.: Childhood intelligence in relation to major causes of death in 68 year follow-up: prospective population study. BMJ; 357: j2708 [Epub 2017 28. Juni; doi: 10.1136/bmj.j2708]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171493

Stimulanzien, VT, Neurostimulation und Alternatives

Was wirkt bei ADHS, was nicht?

Zur Therapie der ADHS bei Kindern und Jugendlichen existiert ein breites Spektrum an Therapieoptionen. In einem Review randomisierter Studien mit Netzwerk-Metaanalyse untersuchte ein internationales Forscherteam nun die Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedensten – üblichen und ungewöhnlichen – Behandlungsoptionen.

Die Literaturrecherche (bis April 2016) umfasste alle randomisierten, kontrollierten Studien zur ADHS bei Kindern und Jugendlichen mit einer Dauer von mindestens drei Wochen. Es wurden praktisch alle Therapieoptionen berücksichtigt: Neben den klassischen medikamentösen Behandlungen (Stimulanzien, Nicht-Stimulanzien) sowie den nicht zur ADHS-Therapie zugelassenen Mitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika waren dies auch psychologische Interventionen (Verhaltenstherapie, kognitives Training, Neurofeedback) und komplementäre bzw. alternative Behandlungen (Diät, Fettsäuren, Aminosäuren, Mineralien, Kräuter, Homöopathie, körperliche Übungen).

Ausgewertet wurden 190 randomisierte Studien zu 52 unterschiedlichen Interventionen (aus 32 therapeutischen Klassen) mit insgesamt 26 114 ADHS-Patienten. Sie waren 3–16, median zehn Jahre alt und zu 77% männlich. Die Studiendauer betrug 3–96, durchschnittlich zwölf Wochen. Primäre Outcome-Parameter der komplexen Netzwerk-Metaanalyse waren die Wirksamkeit (anhand der Ansprechraten) und die Akzeptanz (anhand der Gesamtabbruchraten). Sekundäre Studienendpunkte bestanden in der Verträglichkeit der Intervention (anhand der nebenwirkungsbedingten Abbruchraten) und in den Raten spezifischer und schwerer Nebenwirkungen.

Wirksamkeit

■ Auf Klassen-Ebene waren zum einen die Verhaltenstherapie (allein oder in Kombination

KOMMENTAR

Wie die Autoren anmerken, sind ihre Metaanalyse-Resultate mit Vorsicht zu interpretieren: Die Studien zeichneten sich durch hohe klinische und methodologische Heterogenität, kleine Gruppengrößen und kurze Nachbeobachtungszeiten aus, daher wurde keine hohe Evidenz erzielt. Eine der wichtigsten Erkenntnisse ist, dass die Verhaltenstherapie (besonders unter Einbeziehung von Eltern und Lehrern) als einzige psychologische/psychotherapeutische Intervention signifikant wirksamer war als Placebo.



mit Stimulanzien) und zum anderen Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien, die zur ADHS-Behandlung zugelassen sind, signifikant wirksamer als Placebo.

■ Die Kombination aus Verhaltenstherapie und Stimulanzien war der alleinigen medikamentösen Therapie mit Stimulanzien oder Nicht-Stimulanzien überlegen.

■ Stimulanzien allein waren der alleinigen Verhaltenstherapie, dem kognitiven Training und auch den Nicht-Stimulanzien überlegen.

■ Unter den ADHS-Medikamenten waren Methylphenidat (MPH), Amphetamin, Atomoxetin (ATX), Guanfacin und – mit Einschränkungen – Clonidin signifikant wirksamer als Placebo. Dabei schienen MPH und Amphetamine wirksamer als ATX und Guanfacin.

■ Keine Evidenz für die Wirksamkeit bei ADHS fand sich u. a. für kognitives Training, Neurofeedback, Antidepressiva, Antipsychotika, Ernährungstherapie und andere komplementäre bzw. alternative Interventionen.

Sicherheit und Verträglichkeit

■ Verhaltenstherapie, Stimulanzien und die Kombination beider zeigten das beste Akzeptanzprofil.

■ Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien wurden generell gut vertragen. Allerdings gingen die meisten der wirksamen ADHS-Medikamente mit relevanten spezifischen Nebenwirkungen wie Anorexie, Gewichtsverlust und Insomnie einher. Für schwerwiegende Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikant erhöhten Risiken.

■ Unter den einzelnen Wirkstoffen wiesen MPH und – erneut mit Einschränkungen – Clonidin eine bessere Akzeptanz auf als ATX (und als Placebo).



M Catalá-López F et al.: The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; 12(7): e0180355 [Epub 12. Juli; doi: 10.1371/journal.pone.0180355] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171489

Frage 1: Welche Intervention war signifikant wirksamer als Placebo?

- A Nicht-Stimulanzien
 B kognitives Training
 C Neurofeedback
 D Antidepressiva
 E Ernährungsbehandlungen

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Chronischer Kopfschmerz**Hilft PEGASUS?**

In einer schwedischen randomisierten Studie wurde der Nutzen des strukturierten Edukationsprogramms **Psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PEGASUS)** geprüft.

48 ADHS-Patienten und 49 relevante Bezugspersonen („significant others“) wurden über acht Wochen den wöchentlichen Gruppensitzungen PEGASUS zugeordnet, 39 ADHS-Patienten und 43 Bezugspersonen als Kontrollen einer Standardtherapie (Treatment as usual, TAU). Ziel war, das Wissen über die Erkrankung zu fördern. Dies wurde mit dem ADHD 20 Questions-Fragebogen als primärer Endpunkt erfasst.

Tatsächlich stellte sich der erwartete Effekt ein: Das Wissen über ADHS nahm nicht nur gegenüber Baseline, sondern auch gegenüber der TAU-Kontrollgruppe, in der es keinen Wissenszuwachs gab, signifikant zu ($d = 0,97$; $p < 0,001$) und blieb auch über drei Monate hoch. Außerdem stellte sich im Sekundärparameter globale Lebensqualität (nach der Satisfaction with Life Scale, SWLS) eine signifikante und anhaltende Zunahme ein ($d = 0,25$; $p < 0,024$).

Da die Behandlungszufriedenheit hoch war und keine Nebenwirkungen berichtet wurden, ist PEGASUS offenbar ein für den Praxisalltag geeignetes Edukationsprogramm. **HL**

R Hirvikoski T et al.: Psychoeducational groups for adults ... *Eur Psychiatry* 2017;44: 141-52 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171478

Die für Arzt und Patient wichtigen MS-Parameter im Fokus

Sowohl bei milder/moderater als auch bei (hoch)aktiver Multipler Sklerose (MS) stehen den Patienten mit dem oralen Teriflunomid (Aubagio®) bzw. dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Beide Wirkstoffe können die Krankheitsaktivität kontrollieren und die Hirnatrophie reduzieren. Darüberhinaus können sie für MS-Patienten besonders wichtige Parameter wie Fatigue und Kognition positiv beeinflussen. Dies schilderten Experten anlässlich der 90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Leipzig.

Teriflunomid ist ein oraler, einmal täglich einzunehmender Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel auf aktivierte B- und T-Lymphozyten wirkt.¹

Klinische Parameter

In den zulassungsrelevanten Studien TEMSO² und TOWER³ kam es gegenüber Placebo zur signifikanten Besserung der wichtigsten klinischen und radiologischen MS-Parameter, erläuterte Dr. Boris Kallmann, Bamberg. So reduzierte Teriflunomid u. a. die Rate an Schüben mit Residuen vs. Placebo signifikant um 53% ($p < 0,001$), wie eine gepoolte Post-hoc-Auswertung* beider Zulassungsstudien zeigt.⁴ Zudem konnte Teriflunomid in beiden Zulassungsstudien eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression bewirken.^{2,3} Aktuelle Phase-II-Verlängerungsdaten belegen, dass die Therapiewirkung anhalten kann: Die mit Teriflunomid behandelten Patienten blieben über bis zu 13 Jahre stabil.⁵

Neuropsychologische Faktoren

Wie Prof. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf, schilderte, sind Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen, unter denen zwischen 40 und 95% der MS-Patienten leiden, überaus wichtige Faktoren für die Lebensqualität und Berufsfähigkeit. Unter Teriflunomid kam es in der TOWER-Studie nach der Fatigue Impact Scale (FIS) zu einer signifikant geringeren Fatigue-Zunahme als unter Placebo (3,7% vs. 11,5%; $p = 0,04$) (Abb. 1).³ In der prospektiven, offenen Phase-IV-Studie

TERI-PRO hatte der Anteil an Patienten mit schweren/vollständigen Fatigue-bedingten Einschränkungen 48 Wochen nach Umstellung auf Teriflunomid im Vergleich zu Baseline abgenommen (von 26,0% auf 22,2%).⁶

Therapiezufriedenheit der Patienten

Wie Kallmann betonte, war die Therapiezufriedenheit der Patienten (nach dem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM) in der Studie TERI-PRO nach dem Wechsel von ihren Vortherapien auf Teriflunomid hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Einfachheit und allgemeiner Zufriedenheit in Woche 48 gegenüber Baseline gestiegen.⁶

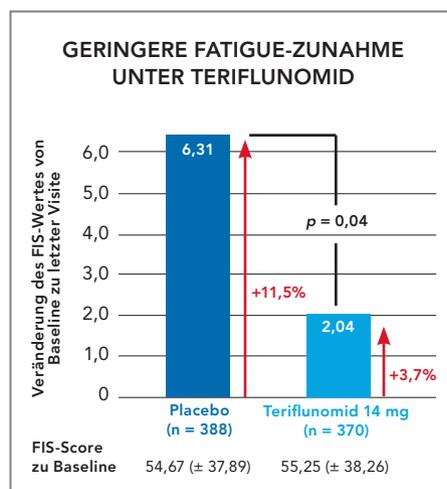


Abb. 1 In der TOWER-Studie kam es bei den Teriflunomid-behandelten Patienten nach dem Score der Fatigue Impact Scale (FIS) gegenüber Placebo zu einer signifikant geringeren Zunahme der Fatigue. Mod. nach [3]

Fall 1: Erfolgreiche Umstellung auf Teriflunomid

Eine seit 2002 mit schubförmiger MS diagnostizierte Patientin hatte bis Juli 2015 Glatirameracetat erhalten. Nach lokalen Nebenwirkungen und zunehmender Spritzenphobie wechselte sie auf Dimethylfumarat, brach diese orale Therapie aber schon nach zwei Wochen wegen starker gastrointestinaler Nebenwirkungen ab.

Nach dem Wechsel auf Teriflunomid im Aug. 2015 kam es zu einer (nach 3–6 Monaten reversiblen) Haarausdünnung** und zu weicherem Stuhl, es wurden keine weiteren Nebenwirkungen berichtet. Bis heute ist die Patientin sowohl klinisch als auch MR-tomographisch stabil. Die Frau berichtete, dass sich auch ihre Fatigue gebessert hat: „Ich bin belastbarer geworden.“

Konsistent sicher und verträglich

In klinischen Studien zeigte Teriflunomid ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Häufigste Nebenwirkungen sind eine leichte Erhöhung des ALT-Werts, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und eine meist reversibel verminderte Haardichte.^{1**}

Hirnatrophie und Kognition

Der für die Kognition und Gesamtprognose wichtige jährliche Hirnvolumenverlust wurde in der TEMSO-Studie unter Teriflunomid vs. Placebo signifikant um 30,6% ($p = 0,0001$)⁷ reduziert und bei den vorbehandelten Patienten vs. Placebo nach zwei Jahren signifikant sogar um 51,4% ($p = 0,0019$)⁸ verringert.

* In den Zulassungsstudien TEMSO u. TOWER betrug die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt 31,5 % bzw. 36,3% gegenüber Placebo. Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Posthoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

** 87,1% der Fälle der unter Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten bildeten sich zurück. Bei 1,3% der Fälle kam es zu einem Behandlungsabbruch.

Fall 2: Unter Alemtuzumab als Ersttherapie stabil

Eine 36-jährige Betriebswirtin mit hoher Arbeitsbelastung (> 70 h/ Woche, Auslandsaufenthalte) erhielt nach erstmaliger Sehstörung die Diagnose einer (aktiven) MS. In der cMRT zeigte sich eine ausgeprägte Läsionslast. Bei schlechter Schubremission und Symptomen in weiteren Systemen betrug ihr EDSS 2,5.

Ihr Therapieziel war der Erhalt ihrer beruflichen/privaten Unabhängigkeit. Nach ausführlicher Beratung, auch bzgl. perspektivischem Kinderwunsch, wurde eine Impulstherapie mit Alemtuzumab begonnen. Die Frau vertrug die Infusionen gut.

30 Monate nach Therapiebeginn hat die Patientin heute keine Schübe und das jährliche MRT ist stabil. Ihr EDSS-Wert hat sich auf 1,5 gebessert, sie ist weiterhin berufstätig.

Dass die Hirnatrophierate auch durch die Impulstherapie mit Alemtuzumab positiv beeinflusst werden kann, zeigen die Studiendaten. In den beiden zweijährigen Zulassungsstudien CARE-MS I⁹ bzw. II¹⁰ bei therapie-naiven bzw. vorbehandelten RRMS-Patienten war Alemtuzumab in der Wirkung auf wichtige klinische Parameter Interferon-beta 1a (44 µg s.c.) signifikant überlegen. Die Sechsjahresdaten^{11,12} der beiden Studien belegen unter Alemtuzumab eine Reduktion der jährlichen Hirnatrophierate, die in den Jahren 3 bis 6 mit Werten von jeweils ≤ 0,20 auf dem Niveau von Gesunden lag. Dies kann sich günstig auf die Kognition und damit auch auf den Erhalt der Arbeits- und Berufsfähigkeit auswirken – ein laut Prof. Ralf Linker, Erlangen, für die Patienten bedeutender Therapieeffekt.

Impulstherapie mit Alemtuzumab

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab depletiert selektiv CD52-exprimieren-

de B- und T-Zellen.¹³ Anschließend kommt es, erklärte Prof. Sven Meuth, Münster, zu einer spezifischen Lymphozyten-Repopulation, die eine Reorganisation des Immunsystems darstellt.

Alemtuzumab wird als Impulstherapie in Form von zwei Behandlungsphasen über fünf bzw. drei Tage im Abstand eines Jahres verabreicht. Der Antikörper erzielt eine anhaltende Wirksamkeit ohne eine kontinuierliche MS-Medikation, wie die Sechsjahresdaten zeigen.^{11,12}

So blieb die jährliche Schubrate (ARR) in den Jahren 3 bis 6 unter Alemtuzumab – ohne eine Dauertherapie – mit 0,22, 0,23, 0,19 und 0,15 (CARE-MS II)¹² niedrig. Diese Schubraten wurden erreicht, obwohl viele Patienten nur die zwei laut Fachinformation vorgesehenen Behandlungsphasen benötigten. Vor allem aber, hob Linker in Leipzig hervor, war nach den sechs Jahren mit 77%¹¹ bzw. 72%¹² ein hoher Anteil an Patienten frei von einer (über 6 Monate bestätigten) Behinderungsprogression geblieben. Eine Verbesserung bestehender Behinderungen erreichten 34% der Patienten in CARE-MS I¹¹ bzw. 43% der Patienten in CARE-MS II.¹²

„Windows of Opportunity“ nutzen

Um bei MS-Patienten die Krankheitsaktivität und deren Folgen (u. a. auf die Hirnatrophierate) zu reduzieren, können mit der Impulstherapie mit Alemtuzumab beide „Windows of Opportunity“¹⁴ (Abb. 2) genutzt werden: Der bei aktiver schubförmiger MS indizierte monoklonale Antikörper kann sowohl first line bei neudiagnos-

tizierten Patienten mit aktiver MS als auch nach Vorbehandlung mit anderen MS-Therapeutika zur Therapieoptimierung eingesetzt werden (s. auch Kasuistik links). Dementsprechend rät Linker zu einem frühen Behandlungsbeginn mit Alemtuzumab, besonders bei Patienten mit aktiver MS.

Erkenn- und behandelbare Nebenwirkungen

Unter Alemtuzumab wurden in den Langzeitstudien keine unerwarteten oder unbekanntenen Nebenwirkungen beobachtet. Die Nebenwirkungen sind bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der Regel frühzeitig erkenn- und behandelbar. Unter Alemtuzumab können neben infusionsassoziierten Reaktionen (IAR) wie Kopfschmerzen, Hautausschlag und Fieber, Infektionen sowie sekundäre Autoimmunerkrankungen wie z. B. der Schilddrüse (Hyper- und Hypothyreose), eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Nephropathien (einschl. Goodpasture-Syndrom) auftreten.¹³

Literatur

1. Fachinformation AUBAGIO®, Stand Juni 2017; 2. O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303; 3. Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-56; 4. Macdonell R et al., Mult Scler J 2013; 19 (S1): 74-558, P1095; 5. Kremenchutzky M et al., AAN 2016 Vancouver/Kanada, P3-027, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/9726> (Letzter Zugriff: 26.09.2017); 6. Coyle PK et al., Mult Scler Relat Disord 2017; 17: 107-15; 7. Radue EW et al., AAN 2016, Vancouver/Kanada, P3-089, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6097> (Letzter Zugriff: 26.09.2017); 8. Freedman MS et al., ECTRIMS 2016, London, P734, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146574/mark.s.freedman.teriflunomide.is.effective.in.reducing.brain.volume.lost.in.html?f=m3> (Letzter Zugriff: 26.09.2017); 9. Cohen JA et al., Lancet 2012; 380(9856): 1819-28; 10. Coles AJ et al., Lancet 2012; 380(9856): 1829-39; 11. Singer B et al., AAN 2017, Boston/USA; S24005, <http://submissions.miramart.com/Verify/AAN2017/submission/temp/radC9CF3.pdf> (Letzter Zugriff: 15.09.2017); 12. Fox E et al., AAN 2017, Boston/USA; S24006, <http://submissions.miramart.com/Verify/AAN2017/submission/temp/radB698A.pdf> (Letzter Zugriff: 15.09.2017); 13. Fachinformation LEMTRADA®, Stand Juni 2016; 14. Ziemssen T et al., J Neurol 2016; 263: 1053-65

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
 Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Quelle: Satellitensymposium im Rahmen des 90. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 21. bzw. 22. 9. 2017 in Leipzig
 Druck: Vogel Druck, Höchberg
 © 2017 GFI
 Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH

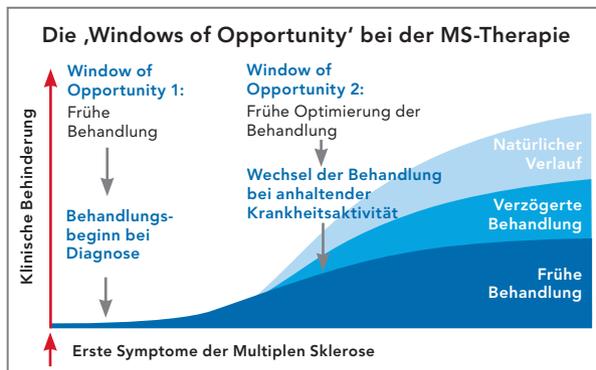


Abb. 2 ‚Windows of Opportunity‘: Im MS-Verlauf gibt es zwei günstige Zeitfenster, um eine Therapie zu beginnen bzw. zu optimieren. Mod. nach [14]

Bildgebungsstudie**Dopaminfreisetzung, Kortexdicke und Symptomschwere korrelieren**

Sowohl Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission als auch kortikale Morphologie-Abweichungen scheinen in der Pathophysiologie der ADHS eine Rolle zu spielen. Korrelationen zwischen den beiden Phänomenen wurden bisher allerdings kaum untersucht. Dies leisteten nordamerikanische Ärzte nun in einer exploratorischen Analyse. Sie setzten die Kortexdicke mit den Markern der dopaminergen Neurotransmission und der Schwere der ADHS-Symptome in Relation.

**www.dghp-online.de**

Die Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie e.V. (DHGP) informiert über das Anwendungsspektrum verschiedener Hirnstimulationsverfahren. Die Arbeitsgruppen befassen sich u. a. mit transkranieller Magnetstimulation (TMS), transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS), tiefer Hirnstimulation (DBS) und der Vagusnervstimulation (VNS).

**www.tiefehirnstimulation.de**

Die im Juni 2006 gegründete Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e.V. in Kiel versteht sich als Mittler in der wissenschaftlichen Kommunikation und Förderer von Forschungsprojekten und Fortbildungen auf dem Gebiet der THS. Hier finden Sie u. a. aktuell laufende Studien und eine Liste von THS-Zentren.

**www.neuromodulation.com**

Die International Neuromodulation Society (INS) bietet auf ihrer Website umfangreiche Materialien zu Stimulationsverfahren im Bereich Parkinson, Schmerz etc. Hier gelangen Sie u. a. auch zum INS-eigenen Journal Neuromodulation (Inhalt, Abstracts kostenfrei).

KOMMENTAR

Die Studienergebnisse erweitern die Befunde, nach denen bei ADHS-Patienten enge Verbindungen zwischen der gestörten dopaminergen Neurotransmission und Veränderungen der kortikalen Morphologie bestehen. Interessanterweise wurde sogar ein Zusammenhang mit der Schwere der ADHS-Symptome festgestellt.

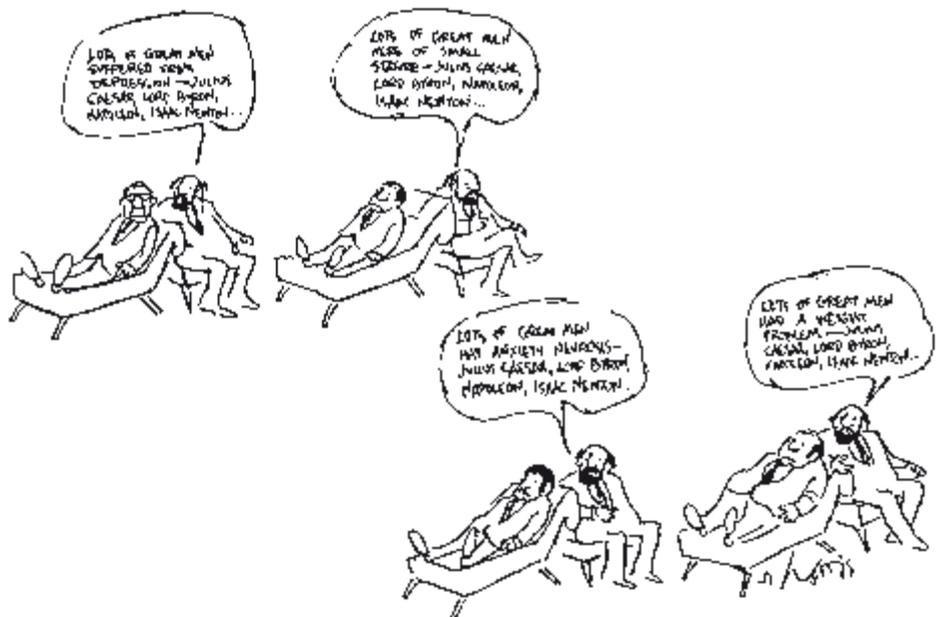
Bei den Kontrollen ging eine geringere Verfügbarkeit mit dickeren Kortizes einher, während sie bei den ADHS-Patienten mit dünneren Kortizes assoziiert war.

Die weitere Analyse ergab sogar, dass die individuellen Unterschiede in den bindungsrelevanten Kortexdicken signifikant mit der Schwere der klinischen Symptome nach der Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) korrelierten.

HL

█ Cherkasova MV et al.: Differential associations between cortical thickness and striatal dopamine in treatment-naïve adults with ADHD vs. healthy controls. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 421 [Epub 22. Aug.; doi: 10.3389/fnhum.2017.00421]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171494



Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)

Prävalenz, Risikofaktoren und Praxisempfehlungen

Ein Subkomitee der American Academy of Neurology (AAN) und der American Epilepsy Society (AES) hat im Rahmen einer Praxis-Guideline zur Inzidenz, zu den Risikofaktoren und zur Patientenberatung beim Sudden unexpected death von Epilepsie-Patienten (SUDEP) Stellung genommen.

Nach einer systematischen Aufarbeitung der Literatur zum SUDEP in verschiedenen Epilepsie-Populationen und Bestimmung des Evidenzgrades wurden konsensbasierte Empfehlungen ausgesprochen. Hier die Kernaussagen.

■ Die SUDEP-Inzidenz wurde anhand von zwölf Klasse-I-Studien abgeschätzt und liegt insgesamt bei 0,58 pro 1000 Patientenjahre (niedrige Evidenz).

■ Sie ist bei Kindern mit Epilepsie (im Alter zwischen 0 und 17 Jahren) mit 0,22/1000 Patientenjahre deutlich niedriger (95%-KI: 0,16–0,31) (moderate Evidenz).

■ Bei Erwachsenen beträgt die SUDEP-Inzidenz 1,2/1000 Patientenjahre (95%-KI: 0,64–2,32) (niedrige Evidenz).

Sechs Klasse-I- und 16 Klasse-II-Studien liefern Daten zu den verschiedenen SUDEP-Risikofaktoren.

■ Als wichtigster Faktor ergab sich das Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (GTCS) (hohe Evidenz).

■ Dabei stieg das SUDEP-Risiko mit steigender Häufigkeit der generalisierten tonisch-klonischen Anfällen an: Es war bei Personen mit 1–2 GTCS/Monat um das Fünffache (Odds Ratio: 5,07) und bei ≥ 3 GTCS/Monat um das 15-Fache (OR: 15,47) erhöht. Das absolute Risiko bei häufigen GTCS betrug bis zu 18 SUDEP-Fälle pro 1000 Patientenjahre.

Empfehlungen für den Behandlungsalltag

Aufgrund dieser Daten wurden für die Behandlung/Beratung Empfehlungen ausgesprochen (alle Level B). Die behandelnden Ärzte

■ sollten die Angehörigen junger Epilepsiekranker Kinder darüber informieren, dass ein SUDEP in einem Jahr üblicherweise nur eines von 4500 dieser Kindern trifft, d. h. dass 4499 dieser Kinder kein SUDEP erleiden werden.

■ sollten erwachsene Patienten mit Epilepsie



darüber informieren, dass ein SUDEP in einem Jahr üblicherweise nur einen von 1000 dieser Erwachsenen trifft, d. h. dass 999 der betroffenen Erwachsenen kein SUDEP erleiden werden.

■ sollten die Erkrankung bei Epilepsie-Patienten, die weiterhin unter generalisierten tonisch-klonischen Anfällen leiden, „aktiv managen“. Bei der Wahl geeigneter, insbesondere neuartiger Therapieoptionen zur Reduzierung der GTCS und damit auch des SUDEP-Risikos sollten Risiko und Nutzen gründlich abgewogen (und die Präferenzen der Patienten berücksichtigt) werden.

■ sollten in diesen Zusammenhang die Epilepsie-Patienten darüber informieren, dass die Anfallsfreiheit (die von einer guten Adhärenz abhängig ist), insbesondere die Freiheit von GTCS, das SUDEP-Risiko ganz beträchtlich senken kann.

Erkenntnisse mit geringer Evidenz

Mit geringerer Evidenz wurden noch diese Erkenntnisse formuliert:

■ Nächtliche Anfälle und die postiktale Atemdepression könnten das SUDEP-Risiko erhöhen.



■ Die Anwesenheit einer (mindestens zehnjährigen) Person im Schlafrum des Patienten geht mit einem geringeren SUDEP-Risiko einher.

Daher wird bei gehäuften GTCS und nächtlichen Anfällen empfohlen (Level C):

■ eine nächtliche Überwachung der betroffenen Epilepsie-Patienten (durch Anwesenheit einer anderen Person oder beispielsweise auch in Form eines Geräuschüberwachungsgerätes) zu organisieren, wenn die gesamten individuellen, psychosozialen und sonstigen Umstände dies erlauben.

Nach dem Review der Studien wurde ferner mit sehr niedriger Evidenz festgestellt, dass das SUDEP-Risiko erhöht sein könnte bei

- extratemporal lokalisierten Epilepsien
- geistiger Retardierung
- männlichem Geschlecht
- Anxiolytika-Einnahme
- Lamotrigin-Therapien bei Frauen
- Nichtbehandlung mit Antiepileptika
- einer hohen Zahl verordneter Antiepileptika

Zu diesen Punkten hat das AAN/AES-Subkomitee allerdings

auch keine Therapie- bzw. Beratungsempfehlungen ausgesprochen. JL

■ Harden C et al.: Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017; 88(17): 1674-80
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171479

Frage 2: Wie hoch ist die SUDEP-Inzidenz pro 1000 Patientenjahre bei Kindern und Erwachsenen?

- A 0,58 bzw. 1,2
- B 0,22 bzw. 1,2
- C 0,22 bzw. 0,58
- D 1,2 bzw. 0,58
- E 0,58 bzw. 0,22

Frage 3: Was ist der wichtigste SUDEP-Risikofaktor?

- A häufige generalisierte tonisch-klonische Anfälle
- B häufige nächtliche Anfälle
- C Antiepileptika-Polypharmazie
- D extratemporale Epilepsien
- E geistige Retardierung

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

7th JointECTRIMS/ACTRIMS Meeting, 25.–28. Okt. 2017 in Paris

Progressive MS-Formen im Fokus von Forschung und Therapie

Ende Oktober fand das 7. gemeinsame Treffen des European und Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS) statt. Wie die Organisatoren mitteilten, fanden 10 157 Besucher aus fast 100 Ländern den Weg nach Paris. Ein klarer wissenschaftlicher Fokus lag auf diesem Kongress bei den progressiven Verlaufsformen. Dies betraf sowohl den Übergang von einer schubförmigen MS (RRMS) in eine sekundär-progressive MS (SPMS) und den Verlauf bei Patienten mit primär-progressiver MS (PPMS) als auch neue bzw. zukünftige Behandlungsoptionen. Neben zahlreichen Erstpräsentationen neuer Phase-II- und -III-Studienergebnisse wurden neue MS-Leitlinien und überarbeitete Diagnosekriterien vorgestellt.

Aus dem Mammut-Programm zur klinischen und Grundlagenforschung – in den vier Tagen fanden 70 Sessions statt, und eine Rekordzahl von 2195 Abstracts war eingereicht worden – hier eine Auswahl interessanter Beiträge.

Alle DMT verringern die Konversion zur SPMS

Aktuelle Auswertungen der Datenbank MSBase (Hauptsitz Melbourne), die inzwischen etwa 52 000 MS-Patienten aus 33 Ländern umfasst, zeigen, dass jedes einzelne immunmodulierende MS-Medikament die Rate an Patienten, deren Verlauf von schubförmig in progressiv übergeht, deutlich verringern kann. In der Gruppe der „hochwirksam“ eingestuften Mittel Alemtuzumab und Natalizumab (zusammen $n = 118$) ergab sich gegenüber den als eine zweite Gruppe zusammengefassten klassischen Basistherapeutika Interferon-beta und Glatirameracetat ($n = 236$) über durchschnittlich knapp sechs Jahre eine um 35% geringere Konversionswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio: 0,65; $p = 0,036$).

Wie *Will Brown*, Cambridge/UK ausführte, spricht das für eine früh zu beginnende und kontinuierlich fortzusetzende immunmodulierende Therapie. Dieser Ansatz wird durch eine weitere MS-Base-Datenauswertung unterstützt: Erfolgte die Ersttherapie mit IFN β oder Glatirameracetat mehr als fünf Jahre nach dem ersten Schubereignis, betrug die SPMS-Konversionsrate über 18 Jahre 58%. Wurde die DMT aber zeitnah begonnen, waren jetzt nur 33% der Patienten zu einer SPMS fortgeschritten. Der Vorteil bestand auch bei den hochwirksamen Mitteln.

Überarbeitete McDonald-Diagnosekriterien

Zeitgleich mit der Publikation in *Lancet Neurology* wurden in Paris die überarbeiteten McDonald-Diagnosekriterien vorgestellt. Wie *Prof. Jeffrey Cohen*, Cleveland, hervorhob (und mit Fallbeispielen belegte), kann mit ih-



nen eine MS bei etlichen (KIS-)Patienten deutlich früher diagnostiziert werden. Im Wesentlichen geht es um die Neubewertung oligoklonaler Banden, deren Vorliegen nach erstem Schubereignis jetzt ein Kriterium der zeitlichen Dissemination sein kann. Außerdem wird in zahlreichen Diagnoseszenarien nicht mehr wie zuvor zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen unterscheiden, asymptomatische zählen jetzt auch. Ebenso können jetzt nicht mehr nur juxtakortikale,

sondern auch kortikale MS-Läsionen als Nachweis der räumlichen Dissemination gelten. Für Details der neuen Systematik sei die Lektüre der Publikation in *Lancet Neurology* empfohlen. *Cohen* stellte noch einmal klar, dass die klinischen Symptome der MS die Basis der Diagnose bleiben. Auf der anderen Seite sollte die Schwelle für bildgebende Verfahren und Liquordiagnostik auch nicht zu hoch sein.

Psychische Erkrankungen korrelieren mit der Progression

Leiden MS-Patienten unter psychischen Erkrankungen, schreiten sie schneller in ihrer Behinderung voran, besonders Frauen. Dieses Fazit zog *Kyla A. McKay*, Stockholm, aus einer Kohorte von mehr als 2300 Patienten mit Erkrankung im Erwachsenenalter. Die Prävalenz psychischer Störungen im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 10,5 Jahren war hoch: 37% hatten an einer Depression, 22,1% an einer Angststörung und 5,1% an einer bipolaren Störung gelitten. Bei den Patienten mit psychischer Komorbidität lagen die EDSS-Werte im Zehnjahres-Follow-up durchschnittlich um knapp 3 Punkte über den Werten der psychisch gesunden MS-Patienten. Die nähere Betrachtung ergab, dass dies mit Signifikanz nur auf die Frauen (nicht auf die Männer) und nur auf die Depression (nicht auf bipolare oder Angsterkrankungen) zutraf. Der mögliche Link zwischen Depression und Behinderungsprogression könnte in entzündlichen Prozessen bestehen, die ja auch bei depressiven Patienten als nachgewiesen gelten.

PARADIGMS-Studie zur pädiatrischen MS

In der ersten kontrollierten Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 18 Jahren PARADIGMS ($n = 215$) wurde Fingolimod über zwei Jahre erfolgreich eingesetzt. Gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) ergab sich in der jährlichen Schubrate (ARR) als primärer Endpunkt unter Fingolimod eine Reduktion um ca. 82% (0,12 vs. 0,67). Nach den zwei Jahren schubfrei geblieben waren 86% vs. 39%. Die Wirksamkeit von Fingolimod wurde unterstrichen durch signifikant überlegene Effekte sowohl auf die (nach drei Monaten bestätigte) Behinderungsprogression (5% vs. 15%) als auch auf die MS-Aktivität in der Bildgebung: Letzteres



betrifft sowohl die akut-entzündlichen T2- bzw. Gd-anreichernden T1-Läsionen (-53% bzw. -66%) als auch die (jährliche) Hirnatrophie-Rate (-0,48 vs -0,80). Somit wurde erstmals bei Kindern ein klarer Wirksamkeitsnachweis erbracht.

Ozanimod in SUNBEAM und RADIANCE

Zu dem neuen, am R1- und R5-Subtyp des S1P-Rezeptors bindenden Ozanimod wurden die positiven Ergebnisse zweier Phase-III-Studien vorgestellt. In SUNBEAM (n = 1346) erhielt je ein Drittel Ozanimod 0,5 mg/d, Ozanimod 1 mg/d und Interferon beta-1a (IFN β -1a). Nach einem Jahr resultierte eine jährliche Schubrate (ARR) von 0,24, 0,18 bzw. 0,34; die ARR-Reduktion gegenüber IFN β -1a betrug 31% bzw. 48%. Ebenfalls dosisabhängig verringert waren Gd-anreichernde Läsionen (um 34% bzw. 63%). Auch die Rate an Hirn- und Kortextvolumen-Verlust fiel zugunsten des neuen S1P-Rezeptormodulators aus. An relevanten Nebenwirkungen kam es unter Ozanimod häufiger zu Leberenzymanstiegen. In der ähnlich aufgebauten Studie RADIANCE (n=1320) ergaben sich unter den beiden Ozanimod-Dosen gegenüber IFN β -1a vergleichbare, aber jeweils schwächer ausgeprägte Wirkungen auf die MS-Parameter. In keiner der Studien traten unter dem selektiven S1P-Rezeptormodulator Ozanimod unerwünschte kardiale Effekte auf.

Asthmamedikament Ibudilast reduziert die Hirnatrophierate

Ibudilast hemmt die Enzyme Phosphodiesterase 4 und 10 sowie den Toll-like-Rezeptor 4. In die US-amerikanische Phase-IIb-Studie Secondary and Primary Progressive Ibudilast NeuroNEXT trial in MS (SPRINT-MS) wurden 255 Patienten eingeschlossen, darunter 60% mit einer SPMS. Nach zwei Jahren wurde bei den Studienteilnehmern unter Ibudilast (60,

80 oder 100 mg/d) die Abnahme der Brain Parenchymal Fraction (BPF) gegenüber Placebo fast halbiert (-48%).

Als Nebenwirkungen kam es mit Ibudilast deutlich häufiger zu Magen-Darm-Problemen (bei 41% versus 20%) und Fatigue (5% versus 1%). Schwere unerwünschte Effekte traten im Vergleich zu Placebo jedoch nicht häufiger auf. Auch kam es nicht signifikant häufiger zu nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen.

Behinderungsprogression und Schubrate unter Laquinimod

Laquinimod zeichnete sich in den großen Phase-III-Studien ALLEGRO und BRAVO durch einen guten Effekt auf die Behinderungsprogression, aber nur bescheidene Wirkungen auf die Schubrate aus. Die daraus folgende optimistische Annahme, dass das – nicht zugelassene – Laquinimod die Neurodegeneration bei MS-Patienten signifikant bremsen kann, scheint sich nicht zu erfüllen. In der Phase-III-Studie CONCERTO (n = 2200) gab es unter 0,6 mg/d bzw. 1,2 mg/d Laquinimod im primären Endpunkt, der Zeit bis zu einer drei Monate anhaltenden Behinderungsprogression, keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo. Zudem musste die Behandlung mit der 1,2-mg-Dosis wegen vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse vorzeitig beendet werden. Nach zwei Jahren zeigten sich hier keine klaren Unterschiede in der Reduktion der Behinderungsprogression, jedoch war die Schubratenreduktion jetzt ansehnlicher: Die ARR fiel mit der hohen Dosis des „Small molecule“ um 38% und mit der niedrigen Dosis um 25% deutlich geringer aus als unter Placebo.

HERV-Antikörper: Ohne große Effekte, aber Hoffnung bleibt

Aufgrund der mutmaßlichen Beteiligung humaner endogener Retroviren (HERV) an der Pathophysiologie der MS wurden spezifische

Antikörper entwickelt. Beim ECTRIMS wurden jetzt die Interimsergebnisse einer Phase-IIb-Studie (n = 270) zum Antikörper GNBAC1 vorgestellt, der gegen das Hüllprotein des Multiple Sclerosis Retrovirus (MSRV) gerichtet ist. Nach jetzt 24 Wochen fand sich gegenüber Placebo nur ein schwacher Effekt auf die MRT-Parameter (außer in der höchsten der drei Dosierungen: signifikante Reduktion der Gd-anreichernden Läsionen). Eine tendenzielle Wirkung auf die mittels Magnetisierungs-Transfer-Rate (MTR) beurteilte normal erscheinende Weiße Substanz (NAWM) könnte für ein Remyelinisierungsgeschehen sprechen. Immerhin handelt es sich bei diesen Daten nur um ein Zwischenergebnis.

Siponimod bei SPMS erfolgreich

Siponimod (BAF312) ist ein selektiver Modulator des Subtyps 1 des Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptors. Er bindet an den S1P1-Rezeptoren auf Lymphozyten und fördert deren Retention in den Lymphknoten. In der Phase-III-Studie EXPAND (n = 1651) reduzierte Siponimod bei den SPMS-Patienten signifikant die nach drei und sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression gegenüber Placebo um 21% bzw. 26%. Das T2-Läsionsvolumen fiel gegenüber Placebo im ersten Jahr um 75% und in den zwei Jahren um 83% niedriger aus. Siponimod zeigte dabei ein Sicherheitsprofil, das mit dem von anderen S1P-Rezeptormodulatoren vergleichbar ist. In allen Schlüsselparametern und Auswertungen zeigte sich für Siponimod ein Behandlungsnutzen, kommentierte *Robert J. Fox* in Paris.

Neue MS-Leitlinie

Die Fachgesellschaften ECTRIMS und EAN haben die Leitlinie zur Therapie von MS-Patienten überarbeitet und gaben in Paris noch vor der Veröffentlichung einen Einblick. Mit dem Fokus auf immunmodulierende Therapien (nicht auf Akuttherapien bei Schüben oder symptomatische Behandlungen) werden 20 Empfehlungen ausgesprochen, u. a. zum Beginn der MS-Therapie, zu Absetz- und Switchstrategien sowie zu den immer aufwändigeren Monitoringmaßnahmen.

Was bei der Statistik der stolzen Organisationen nicht fehlen darf: #MSParis2017 wurde mehr als 5000 Mal auf Twitter genutzt, bei mehr als 31 Millionen Klicks wurden mehr als vier Millionen Menschen erreicht.

Über 60 Jahre nachverfolgt

Sterblichkeit und Todesursachen bei MS

In einer norwegischen Kohortenstudie wurde über 60 Jahre nachverfolgt, woran MS-Patienten sterben und ob ihre Mortalität gegenüber der Bevölkerung erhöht ist. Das scheint auch heute noch so zu sein, aber offenbar geht es bergauf.

Alle 1388 zwischen 1953 und 2012 in der Region Hordaland an einer MS erkrankten Patienten wurden eingeschlossen. Von den 533 Männern und 855 Frauen litten 87% an einer schubförmig-remittierenden (RRMS), die übrigen an einer primär-progressiven MS (PPMS).

Nach dem norwegischen Sterberegister waren am 31. Dez. 2012 291 MS-Patienten (21%) verstorben, davon 131 Männer (45%) und 160

Frauen (55%). Als primäre Todesursache wurde in mehr als der Hälfte (56,4%) die MS angegeben. An einzelnen Krankheiten verstarben die Patienten – ohne signifikante Unterschiede in der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) gegenüber der Bevölkerung ($p = 0,0871$) – am häufigsten an kardio-/zerebrovaskulären sowie Krebserkrankungen (14,8% bzw. 14,1%). Auf alle sechs hier berücksichtigten Krankheiten wirkten sich weder das Geschlecht ($p = 0,35$) noch die MS-Verlaufsform ($p = 0,49$) signifikant aus.

Gegenüber der Lebenserwartung der Bevölkerung von median 81,8 Jahren war die Lebensspanne der MS-Patienten insgesamt signifikant um knapp sieben Jahre auf 74,7 Jahre verkürzt ($p < 0,001$) – auf 77,2 Jahre bei den Frauen und 72,2 Jahre bei den Männern ($p < 0,001$). Mit zunehmendem Alter bei MS-Beginn sank die SMR schrittweise: von 7,3 für

die mit < 20 Jahren auf 1,3 für die mit > 60 Jahren Erkrankten ($p < 0,0001$).

Ab MS-Beginn betrug die mediane Überlebenszeit bei Männern 35,7 Jahre (Bev.: 49,6 Jahre) und bei Frauen 42,6 Jahre (Bev.: 55,6 Jahre). Sie war aufgrund des aggressiveren Verlaufs bei den PPMS-Patienten gegenüber den RRMS-Patienten überaus deutlich verkürzt (25,5 vs. 42,8 Jahre). Auch die Lebenserwartung fiel für Patienten mit RRMS mit 77,8 Jahren deutlich geringer aus als für jene mit einer PPMS mit 71,4 Jahren ($p < 0,001$).

Die SMR gegenüber der Bevölkerung war insgesamt um fast das Dreifache erhöht: Sie betrug insgesamt 2,7 ($p < 0,0001$) – 2,9 bei den Frauen und 2,5 bei den Männern mit MS ($p = 0,0009$). Auch in der SMR schnitten die Patienten mit RRMS (2,4) signifikant besser ab als jene mit einer PPMS (3,9; $p < 0,0001$). Über die Jahrzehnte ist die SMR erfreulicherweise stark gesunken: Von 3,1 bei MS-Beginn 1953–1974 über 2,6 (1975–1996) auf zuletzt 0,7 (1997–2012) ($p < 0,0083$). **HL**

█ Lunde HMB et al.: Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8): 621-25

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171495



RMS- und PPMS-Therapie mit Ocrelizumab

ECTRIMS: Neue Daten und neue Endpunkte

Beim ECTRIMS in Paris vorgestellte Daten zur Therapie mit Ocrelizumab bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) und primär progredienter MS (PPMS) bestätigen die hohe Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil des Anti-CD20-Antikörpers. Zudem wurden mit „PIRA“ und „SEL“ zwei neue Parameter vorgestellt, mit denen sich die Progression bzw. MRT-Aktivität bei progressiven MS-Formen besser erfassen lassen.

„Auch ohne Schübe können Menschen mit RMS eine zugrundeliegende Krankheitsaktivität haben, die zu einer irreversiblen Verschlechterung ihrer Mobilität und der täglichen Lebensqualität führen kann“, erläuterte Prof. Ludwig Kappos, Basel. Die schubunabhängige Behinderungsprogression (composite confirmed disability progression, CCDP) lässt sich mit dem neuen Endpunkt „Progression Independent of Relapse Activity“ (PIRA) erfassen, der sich aus dem EDSS, 25-Fuß-Gehtest (timed 25-foot walk, T25FW) und dem 9-Hole Peg Test (9HPT) zusammensetzt.

In der gepoolten post-hoc-Analyse der Studiendaten von OPERA I- und -II verringerte sich bei den RMS-Patienten das relative Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte PI-

RA-Progression gegenüber Interferon beta (IFNβ-1a, s. c.) signifikant um 25% ($p = 0,008$) bzw. 23% ($p = 0,039$). Der Effekt war vor allem bei jenen Patienten ausgeprägt, die aufgrund ihres hohen EDSS-Ausgangswertes ein erhöhtes Progressionsrisiko hatten.

Mit einem neuen Algorithmus zu den sich langsam entwickelnden Läsionen (Slowly Evolving Lesions, SEL) im kranialen MRT können subklinische entzündliche Prozesse automatisch detektiert und charakterisiert werden. Da sich SEL unabhängig von akuten Läsionsherden entwickeln, eignen sie sich potenziell als zusätzlicher Biomarker für das Monitoring von MS-Aktivität in der Bildgebung. Dies „könnte die Überwachung der MS-Progression und die Therapie weiter voranbringen“, erläuterte Prof.

Stephen Hauser, San Francisco. SEL können bei allen MS-Verlaufsformen auftreten, doch ihre Bestimmung scheint „besonders vielversprechend für Patienten mit PPMS zu sein, deren fortschreitende Behinderung mit dem Auftreten von SELs im Zusammenhang stehen könnte“, so der Experte.

Außerdem bestätigen neue Auswertungen der Phase-II- und -III-Studien sowie deren offenen Extensionen (n = 2301) das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Ocrelizumab: Unter anderem lagen die durchschnittlichen Raten an Infektionen bei 71,3 (95%-KI: 69,5–73,2) und an schweren Infektionen bei 1,86 (95%-KI: 1,57–2,19) pro 100 Patientenjahre. Ferner war die Malignom-Inzidenz in den Studien zu dem Anti-CD20-Antikörper vergleichbar mit den Inzidenzraten in anderen MS-Studienpopulationen und auch in epidemiologischen Untersuchungen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIEN

„Beyond the lightbulb: exploring the known unknown“ und „Turning the lights on: Seeing is believing“, 7. gemeinsamer ECTRIMS-/ACTRIMS-Kongress, Poster und Präsentationen, Paris, 26. bzw. 27. Okt. 2017
Ocrelizumab: voraussichtlicher Handelsname Ocrevus®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171496

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Achtjahresdaten

Persistenz und Adhärenz unter „Injectables“

Ein kanadisches Team untersuchte über annähernd acht Jahre die Persistenz mit den klassischerweise als First-line-Therapie eingesetzten Basistherapeutika, die Gründe für Therapieunterbrechungen und die Adhärenz der Patienten.

Ausgewertet wurden die Daten aller 721 Erwachsenen (74,2% weiblich) mit einer im durchschnittlichen Alter von 37,6 Jahren diagnostizierten MS, die zwischen 1996 und 2011 IFNβ-1b s.c. (33,4%), IFNβ-1a s.c. (22,9%), IFNβ-1a i.m. (22,5%) oder Glatirameracetat (GA; 21,2%) erhalten hatten.

Im Follow-up-Zeitraum von median 7,8 Jahren betrug das mediane Intervall bis zu einem Therapieabbruch 4,2 Jahre. In diesem primären Studienendpunkt unterschieden sich die vier untersuchten DMT-Präparate untereinander nicht signifikant.

Nach dem ersten Jahr nahmen noch 84% der Patienten ihr erstverordnetes Mittel ein, nach den ersten zwei Jahren sank dieser Anteil aber auf 50%. Eine etwas geringere Abbruchwahrscheinlichkeit fand sich bei den zu Behandlungsbeginn älteren Teilnehmern (adjustierte Hazard Ratio: 0,97; 95%-KI: 0,96–0,98). Ein höheres Abbruchrisiko bestand u. a. bei einer vorherigen MS-bedingten stationären Behandlung (HR: 1,40) und einem längeren Intervall zwischen MS-Diagnose und Therapiebeginn (> 730 Tage, HR: 1,65).

Die gute Nachricht: Von den 451 abbrechenden Patienten (62,6% der Gesamtkohorte) nahmen 259 (57,4%) erneut eine MS-Therapie auf – entweder mit dem bisherigen oder einem anderen DMT. Zumeist geschah dies binnen Jahresfrist (73,4%), seltener in Jahr 1–2 (13,1%) oder danach (13,5%). 125 Patienten switchten dabei zu einem anderen First-line-„Injectable“ (und 34 wechselten zweimal).

Der Anteil adhärenter Patienten stieg mit der Länge der Therapiepersistenz und umgekehrt: Eine optimale Adhärenz (Einnahme von ≥ 80% der verordneten Dosen) fand sich bei

80,0% der im ersten Jahr, bei 83,5% der drei Jahre lang und bei 86,0% der fünf Jahre lang ununterbrochen behandelten Patienten. Andererseits blieben Patienten mit guter Adhärenz im ersten Therapiejahr mit einer größeren Wahrscheinlichkeit bei ihrem DMT als jene

KOMMENTAR

In dieser Studie fanden sich eine relativ günstige Adhärenz und Langzeit-Persistenz: Trotz zeitweiser Unterbrechungen wurden mehr als 50% der Patienten über vier Jahre mit klassischen „Injectables“ behandelt.

mit suboptimaler Adhärenz (adj. HR: 0,58, 95%-KI: 0,45–0,75). **HL**

Melesse DY et al.: Persistence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis in a Canadian cohort Patient Prefer Adherence 2017;11: 1093-101
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171497

Dimethylfumarat und Natalizumab

Die Therapie an der MS-Aktivität ausrichten

Mit Dimethylfumarat (DMF) steht seit mehr als drei Jahren für die schubförmige MS eine orale verlaufsmodifizierende Therapie zur Verfügung. Für Patienten mit (hoch) aktiver MS besteht mit Natalizumab eine hochwirksame Option. Der Stellenwert dieser Therapien und aktuelle Behandlungsdaten aus der „Real world“ waren Gegenstand eines Biogen-Symposiums auf dem 90. DGN-Kongress in Leipzig.

Die MS-Therapie wird leitliniengemäß vor allem am Grad der Krankheitsaktivität ausgerichtet, wobei zunehmend auch die Patientenbedürfnisse berücksichtigt werden, erläuterte Prof. Volker Limmroth, Köln. So wird DMF dem Wunsch vieler Patienten nach einer oralen Therapie gerecht – und ist mit fast einer Viertelmillion behandelter Patienten das weltweit am häufigsten eingesetzte orale MS-Medikament. DMF reduzierte in den zulassungsrelevanten Studien die jährliche Schubrate (ARR) und MS-Läsionen in der MRT sowie die Behinderungsprogression (signifikant um 38% in DEFINE, nicht-signifikant um 21% in CONFIRM). Vergleichsdaten belegen darüber hinaus gegenüber Interferon-beta-Präparaten und Glatirameracetat eine konsistent höhere Wirksamkeit.

Dass sich DMF auch im Praxisalltag bewährt, zeigt u. a. die Auswertung von US-Ver sicherungsdaten. Danach wird die jährliche Schubrate (ARR) unter DMF deutlich reduziert. Diese fiel signifikant um etwa ein Drittel stärker aus als unter dem ebenfalls oralen Teriflunomid ($p < 0,01$). Der Effekt zeigte sich sowohl in der Gruppe der neu diagnostizierten als auch bei den vorbehandelten MS-Patienten, betonte Prof. Aiden Haghikia, Bochum. Darüber hinaus erwies sich die Wirksamkeit mit der von Fingolimod vergleichbar, der Unterschied war mit einer Hazard Ratio von 0,995 nicht signifikant ($p = 0,94$).

Bei Patienten mit hochaktiver RRMS ist Natalizumab eine bewährt wirksame Therapieoption, schilderte PD Björn Tackenberg, Marburg. Das bestätigen „Real world“-Daten des Tysabri Observational Program (TOP), nach denen Natalizumab die ARR bei frühem und bei späterem Behandlungsbeginn um ca. 93% verringerte. Die Rate an EDSS-Verschlechterungen war dabei niedrig, allerdings trat eine nach 24 Wochen bestätigte EDSS-Verbesserung bei frühem Therapiebeginn (≤ 1 Jahr nach Erstsymptomen) mit 49,3% deutlich häufiger ein als bei späterem Einsatz (38,1% bzw. 26,3%; bei > 1 bis ≤ 5 bzw. bei > 5 Jahren).

In TOP war das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) offenbar ein häufiger Grund, Natalizumab nach dem ersten Jahr abzusetzen. Tackenberg plädierte dafür, bei der Entscheidung über Wechsel oder Fortführung der Therapie den Nutzen der zuverlässigen Wirksamkeit und die Risiken im Einzelfall sorgfältig abzuwägen. Mit der 2016 aktualisierten Risikostratifizierung kann dies noch differenzierter erfolgen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Therapie der Multiplen Sklerose: Vielfalt – Individualisierung – Orientierung“, 90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Leipzig, 21. Sept. 2017. Unterstützt von Biogen
Dimethylfumarat (DMF): Tecfidera®
Natalizumab: Tysabri®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171498



Subanalysen der MS-STAT-Studie

Doch mehr dran an Statinen bei SPMS?

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten MS-STAT-Studie hatte hochdosiertes Simvastatin bei Patienten mit sekundär-progressiver MS (SPMS) die jährliche Hirnatrophie-Rate verringert. Jetzt wurden diverse sekundäre Endpunkte wie Kognition, neuropsychiatrische Symptome (NPS) und Lebensqualität ausgewertet.

Über 24 Monate erhielten in der doppelblinden Phase-II-Studie MS-STAT (2008 bis 2011) je 70 SPMS-Patienten 80 mg/d Simvastatin oder Placebo. In der kognitiven Substudie wurden

die Behandlungseffekte auf die Kognition mittels einer umfassenden Testbatterie untersucht und die Lebensqualität mit dem 36-Item Short Form Survey (SF-36; Version 2) erfasst.

Zu Baseline bestanden bei 60 der 133 Patienten (45%) Beeinträchtigungen der Frontallappenfunktion (nach der Frontal Assessment Battery, FAB) und bei 13 (10%) bis 43 (33%) waren das nonverbale und verbale Gedächtnis (nach der Birt Memory and Information Processing Battery, BMIPB) beeinträchtigt.

Über den zweijährigen Studienzeitraum wurden signifikante Verschlechterungen des verbalen und des nonverbalen Gedächtnisses ($p < 0,0001$) verzeichnet. Der FAB-Score aber fiel nach 24 Monaten in der Simvastatin-Gruppe um 1,2 Punkte höher aus als in der Placebo-Gruppe (95%-



KOMMENTAR

In dieser bislang größten Studie an SPMS-Patienten mit Langzeiterfassung kognitiver und neuropsychiatrischer Faktoren und der Lebensqualität hatte hochdosiertes Simvastatin signifikante positive Auswirkungen auf die Frontallappenfunktion und körperliche Aspekte der Lebensqualität. Da sich zahlreiche andere kognitive Leistungen nicht signifikant besserten, sollten die Effekte in weiteren Studien überprüft werden.

KI: 0,2–2,3). Außerdem schnitt die Simvastatin-Gruppe im Score der körperlichen SF-36-Komponente um durchschnittlich 2,5 Punkte besser ab.

In keinem der übrigen zahlreichen Parameter, darunter den NPS nach der Hamilton Depression Rating Scale und dem Neuropsychiatric Inventory, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. **HL**

R Chan D et al.: Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(8): 591-600

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171499

COPTIVITY-Analyse beim ECTRIMS

Vorteile nach Umstellung auf GA40

Seit etwa drei Jahren ist das immunmodulatorische Glatirameracetat (GA) für Patienten mit schubförmiger MS auch als dreimal wöchentliche Injektion von 40 mg (GA40) verfügbar. Ein beim ECTRIMS 2017 in Paris vorgestelltes, von TEVA unterstütztes Poster belegt nun anhand der Interimsanalyse der nicht-interventionellen Studie COPTIVITY das Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil in der „Real world“. Neben der Schubrate besserten sich auch Patient-reported Outcomes (PRO) wie Fatigue und Kognition.

Die Zwischenauswertung der COPTIVITY-Studie umfasst 687 Patienten, davon 86,9% mit einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS) und 8,0% mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS), die nun mit GA40 behandelt wurden. 35,4% waren nicht vorbehandelt, 48,3% hatten zuvor einmal täglich 20 mg GA (GA20) erhalten, 13,3% waren von anderen immunmodulatorischen Therapien auf GA40 umgestellt worden, vor allem von Interferon-beta-Präparaten (62,8%) und vom oralen Dimethylfumarat (30,5%) – zumeist (61,0%) aufgrund von Verträglichkeitsproblemen.

Im Jahr nach der Umstellung auf GA40 sank die jährliche Schubrate (ARR) signifikant um mehr als die Hälfte: von initial 0,76 auf 0,33,

also um 55,8%. Während die Behinderung nach EDSS geringfügig abnahm (von 2,0 auf 1,9), verringerte sich die subjektive Beeinträchtigung nach dem Gesamtscore der United Kingdom Neurological Disability Scale (UKNDS) sehr deutlich (von 7,2 auf 6,6; $p = 0,006$).

Nach der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) verringerte sich im Patientenurteil nach Umstellung auf GA40 auch die Fatigue: Der Gesamtscore stieg von 48,6 zu Baseline auf 50,1 nach einem Jahr ($p = 0,025$) und der Subscore für die kognitive Fatigue von 23,5 auf 24,2 ($p = 0,018$).

Eine Besserung der Kognition zeigte auch der etablierte Symbol Digit Modalities Test

(SDMT): In der Informationsverarbeitung (korrekte Antworten) stieg der durchschnittliche SDMT-Score unter GA40 von 49,5 auf 52,3 Punkte ($p < 0,001$).

Die COPTIVITY-Interimsanalyse bestätigte ferner, dass dreimal wöchentlich 40 mg GA gut verträglich ist. Die Rate (leichter) Nebenwirkungen, zumeist Reaktionen am Injektionsort, betrug 10,1%. Bisherige Studien haben schon gezeigt, dass GA40 gegenüber GA20 die injektionsbedingten Nebenwirkungen praktisch halbiert. Wie erwartet wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Wie die Autoren hervorheben, haben derartige „Real-world“-Daten – gerade in der sich momentan stark wandelnden MS-Therapielandschaft – einen hohen Stellenwert. **JL**

POSTER

Ziemssen T et al.: Multicenter open-label non-interventional study assessing the alteration of activity in ambulatory patients with relapsing forms of MS (RMS) under treatment with COPAXONE 40 mg tiw – results of an interim analysis of the NIS COPTIVITY, Poster P2.1273, ECTRIMS 2017, Paris. Unterstützt von Teva

Glatirameracetat: Copaxone®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171500

Erste orale Kurzzeittherapie

NeueECTRIMS-Daten zu Cladribin

Seit September dieses Jahres sind Cladribin-Tabletten auch in der EU für MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen. Die Kurzzeittherapie mit oraler Verabreichung an maximal 20 Tagen innerhalb von zwei Jahren hat nachweislich eine bis zu vier Jahre anhaltende klinische Wirkung. Die Wirksamkeit von Cladribin bei schubförmiger MS bestätigen nun verschiedene Studienauswertungen, die beim 7. gemeinsamenECTRIMS/ACTRIMS-Kongress in Paris vorgestellt wurden. Außerdem belegen neue Sicherheitsanalysen das positive Risiko-Nutzen-Profil dieser oralen Kurzzeittherapie.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen in breiter gefassten Patientengruppen der zweijährigen CLARITY-Studie zeigt nun eine post-hoc-Analyse von Subgruppen mit hoher Krankheitsaktivität, dass Cladribin-Tabletten den Anteil von Patienten ohne nachweisbare Krankheitsaktivität (NEDA = no evidence of disease activity) gegenüber Placebo signifikant erhöhte (43,7 % vs. 9,0%; Odds Ratio: 7,82, 95%-KI: 4,03–15,19; $p < 0,0001$). Diese Patienten zeigten also weder Zeichen einer klinischen Aktivität (Schübe oder Behinderungsprogression) noch eine radiologisch nachweisbare entzündliche Aktivität (keine Gd+T1-Läsionen und keine aktiven T2-Läsionen).

Aktuelle Auswertungen der Sicherheitsdaten über 10 000 Patientenjahre ermöglichen eine weitere Charakterisierung des Sicherheitsprofils. So ergaben die Daten von Patienten, die in den Studien CLARITY, CLARITY EXTENSION und ORACLE-MS sowie im Register PREMIERE 3,5 mg/kg KG Cladribin erhalten hatten und bis zu acht Jahre nachbeobachtet worden waren, keine bedenklichen Signale zu malignen Erkrankungen: Trotz des Ungleichgewichts von Malignitätsfällen in den Placebo-kontrollierten Studien unterschied sich deren Gesamtinzidenz nicht signifikant von der Inzidenz in der entsprechenden GLOBOCAN-Vergleichspopulation (0,97, 95%-KI

0,44–1,85). Die gepoolten Sicherheitsanalysen ergaben eine Malignitätsinzidenz pro 100 Patientenjahre von 0,293 für Cladribin (95%-KI 0,158–0,544) vs. 0,148 für Placebo (95%-KI: 0,048–0,460). Dabei blieb die Inzidenz im Cladribin-Studienarm konstant und erhöhte sich im Gegensatz zu Placebo im Verlauf nicht.

Weitere in Postern vorgestellte Daten belegen, „dass die Wirkung des Medikaments auf Lymphozyten moderat ist, mit einem stark differenzierten Effekt auf unterschiedliche Untergruppen von Lymphozyten“, so Prof. Olaf Stuve, Dallas. „Während wir unsere Erkenntnisse über die qualitative Wirkung von Cladribin auf die adaptive Immunantwort bei MS noch vertiefen müssen, weisen diese Ergebnisse auf die selektive Wirkweise des Medikaments hin, die zu seiner bislang einzigartigen Dosierung beitragen könnte.“ Er attestierte Cladribin „ein positives Nutzen-Risiko-Profil in den Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen“.

JL

POSTER

Poster P1143, P1878, P1142, P667, P1141 und P770, 7. gemeinsamerECTRIMS-/ACTRIMS-Kongress, Paris, 24–28. Okt. 2017

Cladribin-Tabletten: Mavenclad®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171501

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Neuro-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

GfI. Gesellschaft für med. Information
 Leserservice
 Paul-Wassermann-Str. 15
 81829 München

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular 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 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift



Hochdosiertes, pharmazeutisch reines Biotin bei progredienter MS

MD1003 auch im „Real life“ wirksam

MD1003 hat sich in der Behandlung von Patienten mit primär und sekundär progredienter MS in der Phase-III-Studie MS-SPI in der Verbesserung vorbestehender Behinderungen als wirksam erwiesen. Jetzt wurden auf einem von MedDay unterstützten Satellitensymposium auf dem 7. gemeinsamenECTRIMS/ACTRIMS-Treffen neue unterstützende klinische Daten vorgestellt.

Der Wirkungsmechanismus von MD1003 setzt mutmaßlich an zwei Zielen an, die mit progredienter MS in Zusammenhang stehen: Zum Einen aktiviert MD1003 den Krebszyklus und damit den Haupt-Stoffwechselweg der Energieproduktion, die vor axonaler Degeneration (dem Abbau der Nervenfortsätze) schützt. Zum Anderen aktiviert MD1003 die Acetyl-CoA-Carboxylasen ACC1 und ACC2 und damit die geschwindigkeitslimitierenden Enzyme in der Synthese von Fettsäuren, die zum Myelin-Aufbau benötigt werden.

Die Ergebnisse der erfolgreichen Phase-III-Studie MS-SPI rief Dr. Olivier Gout, Paris, in Erinnerung. Den primären Endpunkt erreichten 13 MD1003-behandelte Patienten (12,6%), aber keiner der Placebo-Gruppe ($p = 0,005$). Zehn der 13 Patienten (76,9%) erzielten den Behinderungsrückgang, fünf (38,5%) die prädefinierte Besserung im Timed 25-Foot Walk-Test (TW25) und zwei Patienten (15,4%) beides. MD1003 reduzierte darüber hinaus vs. Placebo tendenziell den Anteil an Patienten mit einer EDSS-Progression in Monat 12 (4,2% vs. 13,6% unter Placebo; $p = 0,07$) und verbesserte weitere Sekundärparameter wie den Zustand der Patienten nach der Ärzte- und Patienten-Skala Clinical Global Impression (CGI-C: 4,05 vs. 4,62; $p < 0,001$ bzw. SGI: 4,27 vs. 4,76; $p = 0,009$) signifikant stärker. Es traten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen

auf, das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil entsprachen weitgehend dem der Placebo-Gabe. Die Auswertung des zweiten Studienjahres ergab u.a., dass die Wirksamkeit von MD1003 anhielt (primärer Endpunkt erreicht: 15,4%).

Neue post-hoc-Auswertungen zeigten nun, dass beide Parameter, EDSS und TW25, in allen nach klinischen Gesichtspunkten (SPMS oder PPMS, EDSS-Grad, immunmodulatorische Vorbehandlung, Fampridin-Zusatztherapie, andere Zusatztherapien) gebildeten Subgruppen gebessert wurden. Eine weitere Auswertung ergab, dass die nach einem Jahr von Placebo auf MD1003 umgestellten Patienten nicht mehr den gleichen Therapieeffekt erfuhren wie die von Anfang an mit MD1003 behandelten Teilnehmer.

Als klinisch besonders relevant kann gelten, dass die 722 im Rahmen des französischen Early-Access-Programms schon mit MD1003 behandelten SPMS- und PPMS-Patienten in diesem „Real life“-Setting eine ähnliche Besserung wie die Teilnehmer der MS-SPI-Studie erfuhren, wie Gout betonte. Ihr EDSS-Wert verbesserte sich über zwölf Monate fast im gleichen Umfang (-0,02 bzw. -0,03). **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„New horizons in progressive multiple sclerosis“, 7. gemeinsamesECTRIMS/ACTRIMS-Treffen, 26. Okt. 2017, Paris. Unterstützt von MedDay

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171502



AMPA-Antagonist auch beim RLS? Das Antiepileptikum Perampanel wurde jetzt in einer kleinen offenen Studie bei Patienten mit RLS eingesetzt. Nach acht Wochen hatten sich die motorischen und sensiblen Beschwerden deutlich gebessert: Der durchschnittliche IRLS-Score sank unter dem AMPA-Antagonisten (3,8 mg/d) von 23,7 auf 11,5. Mit einer IRLS-Besserung $\geq 50\%$ waren 12 der 20 Patienten Responder, und weitere vier Patienten sprachen teilweise an. Darüber hinaus verringerten sich die periodischen Beinbewegungen (PLM) deutlich (von 27,8 auf 4,36). Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerz und Reizbarkeit waren häufigsten Nebenwirkungen.

S Garcia-Borreguero D et al.: Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med* 2017; 34: 105-81

Kognitives Training bei Alzheimer Der Nutzen eines kognitiven Trainings (CT) bei Patienten mit Morbus Alzheimer ist umstritten. Jetzt zeigt eine randomisierte Studie, dass Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz – zumindest vorübergehend – profitieren können: Das zweimal wöchentliche Gruppen-CT ($n = 45$) führte nach sechs Monaten gegenüber der Kontrollgruppe ($n = 85$) in einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie zu signifikant verbesserten Leistungen. Diese bleiben zumindest teilweise über ein halbes Jahr erhalten, während sich die Kontrollgruppe im Gesamtzeitraum stetig kognitiv verschlechterte.

R Trebbastoni A et al.: Cognitive training in patients with Alzheimer's disease: findings of a 12-month randomized controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2017 [Epub 12. Nov.; doi: 10.2174/1567205014666171113105044]

Licht gegen Bipolardepression Dass eine zusätzliche Lichttherapie bei Bipolar-I- und -II-Patienten in der depressiven Phase wirksam ist, wurde jetzt in einer kleinen randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie an 46 Patienten gezeigt: Gegenüber einer Scheinbehandlung (50 Lux rotes Licht) ergaben sich nach sechs Wochen unter 7000 Lux hellweißem Licht nach dem Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Scale With Atypical Depression Supplement (SIGH-ADS) eine signifikant höhere Remissionsrate (68,2% vs. 22,2%; adjustierte Odds Ratio: 12,6) und deutlich geringere depressive Symptomen (9,2 vs. 14,9 Punkte). Dabei ereigneten sich keine Polaritätswechsel in die Manie.

R Sit DK et al.: Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2017 [Epub 3. Okt.; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16101200]



Prävalenz und Diskriminierung

Neuropsychiatrische Symptome bei MNCD

Die im DSM-5 definierte „Leichte neurokognitive Störung“ (Mild neurocognitive disorder, MNCD) ist ein diagnostisches Konstrukt, das weitgehend mit dem einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild cognitive impairment, MCI) übereinstimmt. Wie häufig sind neuropsychiatrische Symptome (NPS) bei MNCD-Patienten?

Untersucht wurde die NPS-Prävalenz bei je 70 Patienten mit einer möglichen Alzheimer-bedingten (MNCD-AD nach DSM-5) oder einer auf eine subkortikal vaskuläre Pathologie zurückgehenden MNCD (ScV-MNCD). Ihr Clinical Dementia Rating (CDR)-Score betrug 0,5, MMST-Wert 24–27. Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) ergab ≥ 1 NPS bei 97,1% der MNCD-AD- und bei 100% der ScV-MNCD-Pati-

enten. Der NPI-Summecore (0–144) war in beiden Gruppen ähnlich (17 vs. 19).

Bei den MNCD-AD-Patienten dominierten mit deutlich höherer Prävalenz Angst (81,43% vs. 30,00% bei ScV-MNCD), Reizbarkeit (67,14% vs. 31,43%) und Schlafstörungen (67,14% vs. 31,43%). Bei den ScV-MNCD-Patienten waren Depression (81,43% vs. 28,57% bei MNCD-AD) und Apathie (47,14% vs. 0%) die am stärksten unterscheidenden NPS. Der Unterschied in der Enthemmung war ebenfalls signifikant (12,87% vs. 0%), doch trug er nicht zur Diskriminierung bei.

Die kognitiven Tests ergaben eine amnestische Dominanz bei MNCD-AD und vorherrschende exekutive Dysfunktionen bei ScV-MNCD. In beiden Gruppen bestanden zwischen kognitiven Defiziten und allen unterscheidenden NPS signifikante Relationen. **JL**



5 Levada OA et al.: Neuropsychiatric symptoms in patients with the main etiological types of mild neurocognitive disorders: a hospital-based case-control study. *Front Psychiatry* 2017; 8: 75 [Epub 4. Mai; doi: 10.3389/fpsy.2017.00075]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171480

Frage 4: Welches NPS war für die MNCD-AD-Gruppe nicht(!) typisch?

- A Angst
- B Reizbarkeit
- C Schlafstörungen
- D Depression
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Die Häufung von Angst und Reizbarkeit bei den MNCD-AD-Patienten legt ein „Amnesie-Ängstlichkeit-Reizbarkeits-Syndrom“ als hauptsächlichen klinischen Phänotyp nahe, während bei den ScV-MNCD-Patienten mit der gehäuften Prävalenz depressiver Symptome phänotypisch ein „dysexekutives-depressives Syndrom“ zu imponieren scheint.

Jenseits des Morbus Alzheimer?

Demenz bei den Ältesten der Alten

Menschen im Alter > 90 Jahre stellen das weltweit am stärksten wachsende Bevölkerungssegment. Dass eine Demenz unter den Hochbetagten oft spezielle und vor allem multiple Ursachen hat, legen nun zwei kalifornische Forscherinnen dar.

Einige etablierte Demenz-Risikofaktoren wie hohes Lebensalter und niedriger Bildungsgrad treffen auch auf die Ältesten der Alten zu, während andere wie der APOE4-Allel-Status ihren Einfluss verlieren. Beim Bluthochdruck existiert sogar eine Umkehrung: In mittleren Lebensaltern ein Risikofaktor für eine Demenz, wirkt er bei Auftreten im hohen Lebensalter eher protektiv.

Bei den meisten dementen Hochbetagten scheinen mehrere, ungünstig interagierende Pathomechanismen am Werk zu sein. So zeigten in einer Autopsie-Studie 66% der Personen (98–107 Jahre) ≥ 2 und 27% sogar ≥ 3 Demenzpathologien.

Die Prävalenz neuritischer Amyloid-Plaques und auch der Lewy-Körperchen steigt mit dem Alter bis zum 90. Lebensjahr, scheint danach aber ein Plateau zu erreichen oder sogar abzu-

nehmen. Einige Nicht-Alzheimer-Pathologien sind bei Jüngeren selten und werden bei den älteren Alten häufiger: Dies ist u. a. die Hippokampus-Sklerose (HS) Älterer. Sie geht mit kognitiven Beeinträchtigungen einher und ist definiert durch hippokampalen Neuronenverlust und Gliose, die gewöhnlich (in bis zu 80%) TDP-43 immunreaktive Einschlüsse aufweisen und sich nicht auf andere Pathologien wie Neurofibrillen oder zerebrale Infarzierungen zurückführen lassen. Die HS Älterer nimmt im Alter zu und findet sich in 5%–30% der Hirne hochbetagter Menschen.

Die primär altersbezogene Tauopathie (PART) zeichnet sich durch subkortikale und/oder hippokampale Neurofibrillen ohne begleitende Amyloid-Plaques aus. Die Patienten sind nicht oder kaum kognitiv beeinträchtigt. Bei 88 Personen mit autopsisch sicherer PART lagen die

MMST-Werte bei 24–28, wobei ein höheres Braak-Stadium mit schlechteren Leistungen korrelierte. Ob diese „Tangle-only dementia“ eine eigene Entität oder eine Alzheimer-Vorstufe ist, ist noch nicht endgültig geklärt.

Vaskuläre Pathologien nehmen mit dem Alter ebenfalls zu. In der „90+ Studie“ fanden sich bei 51% der Teilnehmer Mikroinfarkte in der Hirn-Autopsie – und ≥ 3 Mikroinfarkte waren eng mit einer Demenz assoziiert (Odds Ratio: 4,75). Insofern sind, so die Autoren, „gemischte Demenzen“ bei den Hochbetagten noch einmal deutlich häufiger als bei den jüngeren Alten. **HL**

R Pierce AL, Kawas CH; Dementia in the oldest old: Beyond Alzheimer disease. *PLoS Med* 2017; 14(3): e1002263 [Epub 21. März; doi: 10.1371/journal.pmed.1002263]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171481

KOMMENTAR

Die Demenz hochbetagter Menschen unterscheidet sich in vielfacher Hinsicht von den Demenzen im normalen Senium. Dies legt u. a. andere Präventions- und Therapiemaßnahmen nahe, als sie bei jüngeren Alten wirksam sind.

DGN 2017: Positive Effekte der Add-on-Therapie mit Safinamid

Motorische und auch nicht-motorische Symptome sprechen an

Anders als in den Anfangsstadien des Morbus Parkinson benötigen Patienten in mittleren und fortgeschrittenen Stadien zur Symptomkontrolle zumeist eine Kombinationstherapie. Dass sich auch bei Patienten mit komplexer Medikation durch eine Zusatztherapie mit Safinamid (Xadago®) deutliche Besserungen der motorischen Symptome und Wirkfluktationen erreichen lassen, legten jüngst Parkinson-Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon beim 90. DGN-Kongress in Leipzig dar. Anhand von Studiendaten und Fallbeispielen demonstrierten sie, dass das dopaminerg und zusätzlich antiglutamaterg wirkende Safinamid auch belastende nicht-motorische Beschwerden wie Schmerz und Depression bzw. Apathie signifikant bessern kann.

Durch die selektive und reversible Hemmung der Monoaminoxidase-B (MAO-B) verstärkt Safinamid die dopaminerge Transmission. Zusätzlich wirkt es über die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle und die Modulation von Kalziumkanälen antiglutamaterg. „Dadurch normalisiert die Substanz die bei Parkinson unphysiologisch erhöhte Glutamatausschüttung, die an der Entstehung eines Teils der Symptomatik beteiligt ist“, erläuterte Prof. Heinz Reichmann, Dresden. Aus diesem einzigartigen dualen Wirkmechanismus ergeben sich die in klinischen Studien beobachteten positiven Effekte auf motorische und nicht-motorische Beschwerden, so der Experte.

Off-Zeit-Reduktion in Kurz- und Langzeitstudien

An den drei hochrangig publizierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zu Safinamid 016,¹ 018² und SETTLE³ nahmen insgesamt mehr als 1200 auf L-Dopa eingestellte Parkinson-Patienten teil. Alle litten trotz einer stabilen Medikation unter motorischen Fluktationen. Die (Langzeit-)Ergebnisse der Studien 016/018 inklusive der Reduktion relevanter Dyskinesien siehe Textkasten S. 4. Die signifikante Verlängerung der täglichen On-Zeit und die Verkürzung der Off-Zeit unter Sa-

finamid demonstrierte Reichmann anhand der Studie SETTLE.

SETTLE: Deutlich mehr Zeit mit guter Beweglichkeit

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie SETTLE (n = 549) über 24 Wochen führte die Add-on-Therapie mit Safinamid (50–100 mg/d) bereits in der zweiten Woche zu einer deutlichen Zunahme der täglichen On-Zeit (ohne störende Dyskinesien) um 1,04 h (Placebo: 0,40 h).³ Zu Studienende war die On-Zeit noch weiter gestiegen, hochsignifikant von initial 9,3 auf 10,7 h (+1,42 h vs. +0,57 h Placebo; p < 0,001).

Parallel dazu verkürzte sich die mittlere tägliche Gesamt-Off-Zeit der Patienten als zentraler sekundärer Endpunkt unter Safinamid von 5,4 auf 3,8 h (-1,56 h

Safinamid: Umfassende Wirkung durch dualen Ansatz

Klinische Studien und praktische Erfahrungen belegen für das dopaminerg und antiglutamaterg wirkende Safinamid eine

- ausgewogene Kontrolle motorischer Symptome ohne behindernde Komplikationen
- Wirkung auch auf nicht-motorische Symptome
- Verbesserung der Lebensqualität in der Langzeitanwendung
- gute Verträglichkeit
- hohe Sicherheit
- einfache Anwendbarkeit
- Abwesenheit relevanter Nahrungsmittel-/Arzneimittelinteraktionen

Die L-Dopa-Dosis muss nicht angepasst werden, und es bestehen keine diätetischen Einschränkungen.

vs. -0,54 h; Placebo von 5,3 auf 4,8 h; Least-squares-Differenz: p < 0,001) (Abb. 1).³ „Die Off-Zeit ist für die Lebensqualität der Patienten noch stärker ausschlaggebend, da sie die Zeit der Unbeweglichkeit als besonders belastend empfinden“, erläuterte Reichmann in Leipzig.

UPDRS III, Gesamteindruck und Lebensqualität gebessert

Darüber hinaus ergaben sich in der Safinamid-Gruppe signifikante Verbesserungen in weiteren sekundären Endpunkten: so in der Motorik nach UPDRS Teil III (p = 0,003), der Wahrscheinlichkeit für eine Besserung des klinischen Gesamteindrucks nach der Skala Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) (Odds Ratio: 1,92; p < 0,001) und der Lebensqualität nach dem Gesamtscore des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (p = 0,006).³

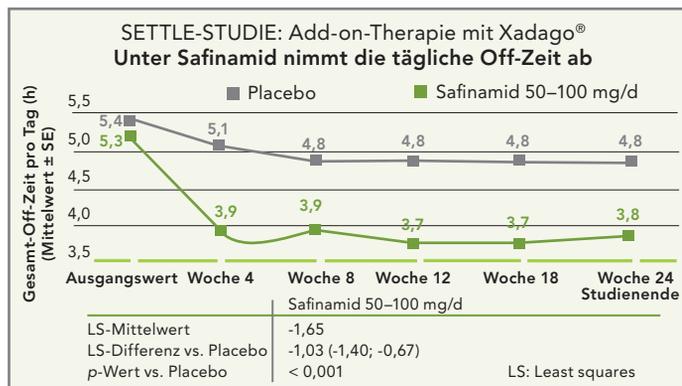


Abb. 1: In der Doppelblindstudie SETTLE kam es unter der Zusatztherapie mit Safinamid nach 24 Wochen zu einer signifikanten Abnahme der täglichen Gesamt-Off-Zeit; der Unterschied gegenüber Placebo war hochsignifikant (p < 0,001). [3]

Fortsetzung auf S. 3 ►

Stimmung verbessert, Lebensqualität erhöht, Schmerz und Depression verringert

Nachdem die Motorik jahrzehntelang im Vordergrund der Parkinson-Therapie stand, rücken heute zunehmend die nicht-motorischen Symptome (NMS) in den Fokus. Über die Patientenbelastung und die Effekte von Safinamid auf Schmerz und Depression/Apathie sowie Lebensqualität sprach Prof. Dirk Voitalla, Essen.

Nach dem Braakschen Ausbreitungsschema der Lewy-Körperchen-Pathologie sind viele Organe betroffen, die wir bei der Therapieauswahl ebenfalls berücksichtigen müssen“, erklärte Voitalla. Dabei sind NMS keineswegs als Spätmanifestation zu betrachten, einige NMS wie psychiatrische Symptome und Schmerzen beeinträchtigen die Patienten bereits von Beginn der Erkrankung an.⁴ Häufigkeit und Schwere der NMS sind nach Voitalla der bedeutendste Prädiktor für die Lebensqualität. „Die Nicht-Motorik ist ein riesengroßes Problem“, sagte er, das „unsere Patienten und uns in die Verzweiflung treibt“. Er verwies auf eine Befragung, bei der 51% der Patienten und 37% der behandelnden Ärzte NMS als Grund für eine Therapieumstellung angaben.⁵

Psychiatrische Symptome

„Psychiatrische Symptome spielen im klinischen Alltag eine gravierende Rolle“, so Voitalla, insbesondere die Depression. Parkinson-Patienten sind meist nicht „emotional depressiv“, ihre Depressivität äußert sich vor allem als verminderter An-

trieb bis hin zur Apathie, so der Neurologe in Leipzig. Sie bleiben zuhause, können sich zu keinen sozialen Aktivitäten mehr aufraffen. Obwohl die Apathie oft als prägnantes Merkmal imponiert, ist sie kein mithilfe spezieller Items in Parkinson-Skalen abgefragtes Symptom.

Möglicherweise wird die Apathie auch nicht von serotonergen Mechanismen unterhalten, äußerte Voitalla. Dies könnte erklären, warum Antidepressiva bei vielen Parkinson-Patienten keine signifikanten Effekte erzielen. Nach seinen Worten bestehen zahlreiche Zusammenhänge zwischen der glutamatergen Transmission und der Depression: So ist u. a. Glutamat in Liquor und Plasma von Patienten mit Major Depression erhöht und der NMDA-Antagonist Ketamin antidepressiv wirksam. So wirkt das antiglutamaterge Safinamid auch auf NMS wie die Depression.

Lebensqualität der Patienten signifikant erhöht

Post-hoc-Analysen der beiden 24-Wochen-Studien 016 und SETTLE an zusam-

men 995 Patienten zeigen signifikante Effekte von 100 mg/d Safinamid (n = 498) als Add-on zu L-Dopa auf die Lebensqualität:⁶ Gegenüber Placebo (n = 497) verbesserte sich nicht nur der PDQ-39 Index Score ($p = 0,0013$) signifikant, sondern auch fünf der acht PDQ-39-Einzelitems, darunter Beweglichkeit ($p = 0,0011$), Alltagsaktivitäten ($p = 0,0007$), emotionales Wohlbefinden ($p = 0,0014$), Kommunikation ($p = 0,0452$) und körperliches Unbehagen ($p = 0,0007$).

Emotionales Wohlbefinden steigt

Weitere post-hoc-Auswertungen, hier der Studien 016 und 018 an zusammen 669 Patienten, bestätigen, dass Safinamid (100 mg/d) schnell und vor allem anhaltend auch auf diese NMS wirkt.⁷ Das mittels Subscore des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) erhobene emotionale Wohlbefinden war im Vergleich zu Placebo gegenüber Baseline schon nach sechs Monaten ($p = 0,0067$) und über zwei Jahre anhaltend ($p = 0,0006$) signifikant gestiegen (Abb. 2).⁷

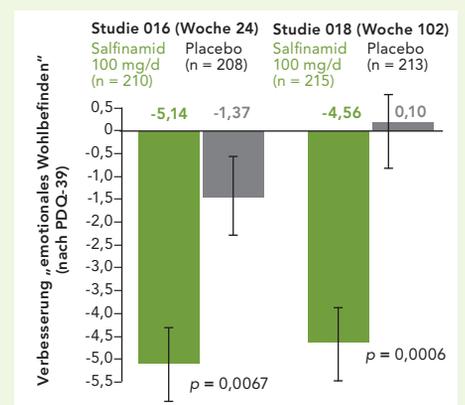


Abb. 2: Nach post-hoc-Analysen der Studien 016/018 besserte sich unter Safinamid (100 mg/d) nach 24 Wochen und nach zwei Jahren im Vergleich zu Placebo das emotionale Wohlbefinden vs. Baseline signifikant. [7]

Depressive Symptome (nach der GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID HAMD) hatten sich unter Safinamid (100 mg/d) ebenfalls bereits nach sechs Monaten signifikant ($p = 0,048$) gebessert (Abb. 3, S. 3).⁷ Auch dieser Effekt blieb zwei Jahre signifikant erhalten ($p = 0,027$). „Das ist das, was wir uns bei unseren Patienten wünschen“, sagte Voitalla.

Fallbericht zu Safinamid

Bessere Beweglichkeit – Schmerzen und Apathie reduziert

Den Benefit der Safinamid-Therapie verdeutlichte Voitalla anhand der Kasuistik einer 75-jährigen Patientin, bei der die Parkinson-Krankheit 2010 diagnostiziert worden war. Die Frau zeigte unter 300 mg/d L-Dopa ein hypokinetisches Bild, litt unter Fluktuationen, mittelgradigem Rigor, Schmerzen im LWS-Bereich und einem diffusen Ganzkörperschmerz sowie einem depressiven Syndrom mit Hoffnungslosigkeit und ausgeprägter Antriebsstörung bis hin zur Apathie.

Bei einem stationären Aufenthalt (April 2017) wurde bei dieser Patientin neben einer Erhöhung der L-Dopa-Dosis auf 400 mg/d zusätzlich Safinamid verordnet. In der Folge verbesserte sich nicht nur die Beweglichkeit der Frau erheblich, auch ihre Schmerzen nahmen deutlich ab. Darüber hinaus wurde die Patientin auch „munterer“ und nahm nach den Schilderungen ihrer Tochter wieder aktiver am Leben teil: „Unsere Mutter hat deutlich profitiert.“

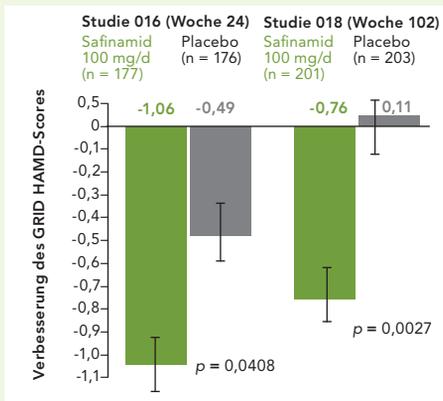


Abb. 3: Post-hoc-Analysen der Studien 016/ 018 zufolge führt Safinamid (100 mg/d) nach 24 Wochen und nach zwei Jahren im Vergleich zu Placebo vs. Baseline zu einer signifikanten Besserung der Depression. [7]

Auch Schmerzen gebessert

Das PDQ-39 enthält u. a. drei „Pain-related items“ (37, 38, 39) zu muskuloskeletalen und dystonen wie auch neuropathischen Schmerzen. Die gepoolte post-hoc-Auswertung von 016 und SETTLE⁶ (n = 995) zeigte unter 100 mg/d Safinamid im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen eine hochsignifikante Besserung im Summenwert der drei Items ($p = 0,0008$), in Item 37 (Muskelkrämpfe; $p = 0,0009$) sowie in Item 39 (Hitze-/Kältegefühl; $p = 0,0060$), „das wir auch als neuropathischen Schmerz interpretieren können“, so *Woitalla*. Das Item 38 (Gelenkschmerz) besserte sich nicht signifikant ($p = 0,1585$).

Weniger Schmerzmedikamente

Obwohl in der Safinamid-Gruppe anfänglich mehr Patienten zusätzlich Schmerzmittel erhielten als in der Placebo-Gruppe (4,8% vs. 1,8%), war eine begleitende medikamentöse Schmerztherapie nach 24 Wochen unter Safinamid (100 mg/d) seltener als unter Placebo (23,9% vs. 30,0%; $p = 0,0305$) – die Verbesserung um 23,6% war signifikant ($p = 0,0421$).⁶ Auch die Safinamid-Effekte auf den Schmerz basieren *Woitalla* zufolge mutmaßlich auf dessen antiglutamaterger Wirkkomponente. „Es gibt“, konstatierte der Experte in Leipzig, „viele tierexperimentelle Hinweise, dass Glutamat mit dem Schmerz in Verbindung steht“.

► Fortsetzung von S. 1

Immerhin tendenziell verbesserten sich auch die Aktivitäten des täglichen Lebens nach UPDRS Teil II im On ($p = 0,149$).³ Trotz besserer Beweglichkeit „konnte unter Safinamid mehr L-Dopa eingespart werden als unter Placebo“, betonte *Reichmann*. „Beeindruckend“ fand er, dass die Dyskinesie-Schwere auch bei den 273 Patienten, die L-Dopa nicht reduzierten, unter 100 mg Safinamid deutlicher abnahm als unter Placebo. Zusammen mit den (Langzeit-)Ergebnissen der Studien 016/018 (s. Textkasten S. 4) ergibt sich eine langfristige konsistente Wirksamkeit.

Gute Verträglichkeit im Behandlungsalltag

Safinamid verhindert die Glutamatfreisetzung, ist aber im Gegensatz zu Amantadin kein NMDA-Rezeptorenblocker. „Das ist ein nennenswerter Unterschied“, so *Reichmann*, u. a. nimmt das QTc-Intervall im EKG nicht maßgeblich zu. Und dass Safinamid anders als Rasagilin und Selegilin die MAO-B nur reversibel hemmt, „kann bezüglich der Nebenwirkungen ein großer Vorteil sein“. Es gibt auch keinerlei Therapierestrictionen, wie sie z. B. für Selegilin zu beachten sind.

In der SETTLE-Studie waren u. a. (auf die Studienmedikation zurückgeführte)

schwere unerwünschte Ereignisse unter Safinamid seltener als unter Placebo (1,1% vs. 2,2%).³ *Reichmann* ergänzte: „Ich kann mich in der eigenen Praxis an keinen Patienten erinnern, der wegen Unverträglichkeit mit dem Medikament nicht weitermachen konnte.“ „Wir haben bisher keine besorgniserregenden Signale gesehen“, fasste der Neurologe in Leipzig zusammen. Safinamid ist eine Substanz, „die nahezu keine Nebenwirkungen hat“.

Darüber hinaus „ist die Interaktion mit dem CYP450-System außerordentlich gering, Safinamid verträgt sich glücklicherweise mit sämtlichen bekannten zugelassenen Anti-Parkinson-Mitteln“, so *Reichmann*. Regelmäßige Leberenzym-Kontrollen sind nicht erforderlich. Nur bei hochgradig gestörter Leberfunktion sollte die Dosis auf 50 mg/d reduziert werden.

Additiver Nutzen – auch bei komplexen Therapieregimen

Im klinischen Behandlungsalltag erhalten die meisten Patienten ab den mittleren Krankheitsstadien komplexe Kombinationstherapien, schilderte *Prof. Jens Volkmann*, Würzburg. Dass die Wirkungen von Safinamid als Add-on zu L-Dopa auch signifikant sind, wenn eine Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten vorliegt, zeigen post-hoc-Analysen der

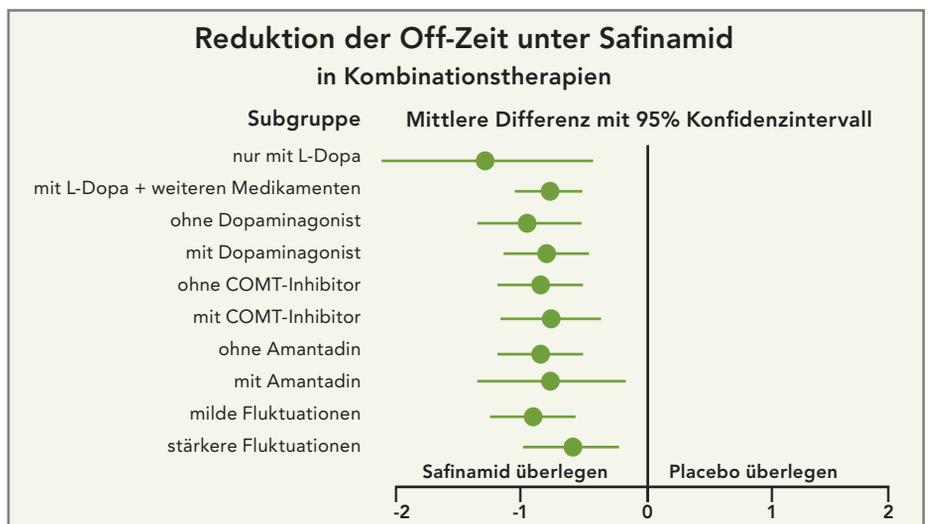


Abb. 4: In allen untersuchten Subgruppen der gepoolt ausgewerteten Teilnehmer der Studien 018 und SETTLE entfaltete Safinamid als Add-on in der Off-Zeit-Reduktion gegenüber Placebo einen signifikanten Nutzen. [6]

Studien 016 und SETTLE (Abb. 4, S. 3).⁶ Bei hier insgesamt 971 Patienten waren die Effekte von 100 mg/d Safinamid (n = 487) auf die Verkürzung der Off-Zeit gegenüber Placebo (n = 484) in allen Szenarien signifikant: Ob die Patienten nun L-Dopa (plus Decarboxylasehemmer) allein erhielten oder aber zusätzlich einen Dopaminagonisten, einen COMT-Hemmer oder Amantadin (Abb. 4, S. 3). „Die Optimierung ist unabhängig von der Begleitmedikation“, hob *Volkman* hervor. „Dadurch kann Safinamid in allen Kombinationsszenarien eingesetzt werden und einen additiven Nutzen entfalten.“ Diese Analyse zeigt auch, dass die Off-Zeit-Verkürzung von der Schwere der Fluktuationen unabhängig war (Abb. 4, S. 3).⁶

L-Dopa bleibt am wirksamsten

„Nach wie vor ist L-Dopa das wirkungsvollste Medikament in der Parkinson-Therapie“, bekräftigte *Volkman*. Es ist in den letzten Jahren vielleicht zu Unrecht in Misskredit geraten. Wir erleben derzeit eine Renaissance, u. a. auch, weil es gute Hinweise gibt, dass Dopaminagonisten das Problem der Wirkfluktuationen langfristig doch nicht lösen – und zudem andere, nicht-motorische, insbesondere psychiatrische Symptome wie Impulskontrollstörungen mit sich bringen, hob er hervor. Und wir haben gelernt, dass die Wirkfluktuationen und Dyskinesien nicht von der Dauer der L-Dopa-Therapie abhängig sind.

Das „Aufsparen von L-Dopa“ war ein falscher Ansatz, den wir damals hatten, räumte *Volkman* ein. Dadurch wird die Honey-moon-Phase der Patienten extrem verkürzt, die Wirkfluktuationen setzen aber nur unwesentlich später ein, betonte er in Leipzig. Zur Verhütung von Wirkfluktuationen und Dyskinesien empfahl er, wie *Reichmann* auch, die L-Dopa-Dosis stets an das Körpergewicht der Patienten anzupassen, mit Höchstdosen von 4,5 mg/kg für Frauen und 6,0 mg/kg für Männer.

Wirkung auf die Dyskinesien

Die Reduktion vorbestehender relevanter Dyskinesien unter Safinamid wurde

Safinamid-Langzeittherapie: Relevante Dyskinesien nehmen ab

In der **Sechsmontatsstudie 016¹** (n = 669) kam es ab Woche 4 der Safinamid-Zusatztherapie (50 bzw. 100 mg/d) zu einer signifikanten Zunahme der täglichen On-Zeit (ohne störende Dyskinesien) um 1,37 h bzw. 1,36 h (Placebo: +0,97 h; Least-squares-Unterschied: 0,51 bzw. 0,55 h; p = 0,0223 bzw. 0,0130). Entsprechend nahm die tägliche Off-Zeit vs. Placebo um jeweils 0,6 h signifikant ab (p = 0,0043 bzw. 0,0034). Auch in den sekundären Parametern klinischer Gesamteindruck (CGI-S), motorische Beeinträchtigungen (UPDRS Teil III) und Lebensqualität (PDQ-39) waren beide Safinamid-Dosierungen Placebo signifikant überlegen.

In der offenen Placebo-kontrollierten **Verlängerungsstudie 018²** (n = 554) wurde im Primärparameter, dem Gesamtwert der Dyskinesia Rating Scale (DRS) im On – trotz Dyskinesiereduktionen um 27%–31% – die Signifikanz vs. Placebo verfehlt. Dies war vermutlich bedingt durch die vielen Patienten (74%), die initial keine oder nur leichte Dyskinesien (DRS ≤ 4) aufwiesen. Die post-hoc-Analyse⁸ ergab aber, dass die Dyskinesieschwere in der Subgruppe (n = 242) mit anfänglich moderaten bis schweren Dyskinesien (DRS > 4) unter 100 mg/d Safinamid vs. Placebo signifikant abnahm (p = 0,0317). Im Übrigen blieben die therapeutischen Effekte auf die täglichen On- und Off-Zeiten, auf die Motorik (nach UPDRS-III) und die Lebensqualität (nach PDQ-39) sowie das günstige Verträglichkeitsprofil von Safinamid über die gesamten zwei Jahre erhalten.

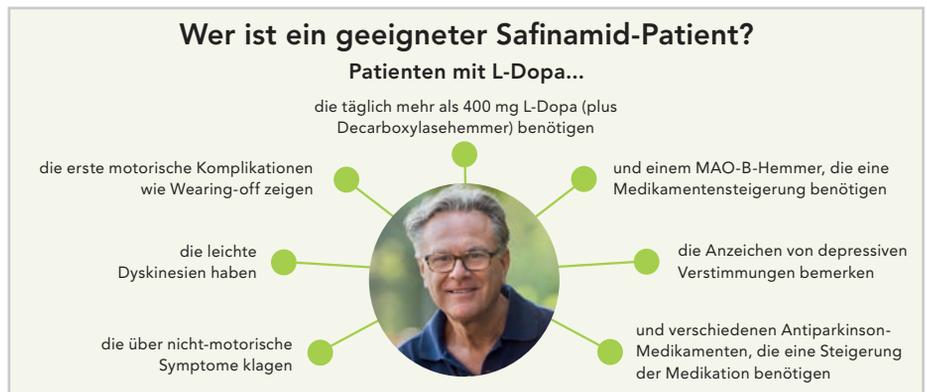


Abb. 5: In Leipzig diskutierten die Experten auch, für welche Parkinson-Patienten Safinamid eine geeignete Therapieoption ist. Das breite Einsatzspektrum demonstriert dieses Schaubild.

in der Studie 018² belegt (s. Textkasten oben). Sollten sich Dyskinesien einmal verstärken, müsse einfach die L-Dopa-Dosis angepasst werden, so der Experte.

Fazit: Option für viele Patienten

Als „Take home message“ formulierte *Volkman* in Leipzig, dass sich Safinamid mit seiner von Begleitmedikationen unabhängigen Wirksamkeit auf Motorik und Wirkfluktuationen, sehr guten Verträglichkeit und spektakulär einfachen Aufdosierung hervorragend für viele Patienten als Add-on-Therapie eignet (Abb. 5).

Literatur: 1. *Borghain R et al., Mov Disord 2014; 29: 229-37*; 2. *Borghain R et al., Mov Disord 2014; 29:*

1273-80; 3. *Schapira AH et al., JAMA Neurol 2017; 74(2): 216-24*; 4. *Barone P et al., Mov Disord; 2009; 24: 1641-49*; 5. *Tinazzi M et al., Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 1130-35*; 6. *Cattaneo C et al., J Parkinsons Dis 2016; 6: 165-73*; 7. *Cattaneo C et al., P.280, 20. Int. Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 19.-23. Juli 2016, Berlin*; 8. *Anand R et al., P05.287, Annual Meeting der American Academy of Neurology, 9.-16. April 2011, Honolulu/Hawaii*

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: Satellitensymposium „Safinamid – Neue Chancen und Möglichkeiten zur Verbesserung motorischer und nicht-motorischer Symptome beim M. Parkinson“, 90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Leipzig, 22. September 2017
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2017 GfI
Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH, Berlin

Therapieresistente Schizophrenie

Mortalität unter Clozapin halbiert?

Die Schizophrenie geht aus vielen Gründen mit einer massiv erhöhten Sterblichkeit einher. Wie sich die Mortalität bei Patienten mit behandlungsrefraktärer Schizophrenie unter einer Therapie mit dem Reserve-Atypikum Clozapin darstellt, wurde nun von dänischen Psychiatern in einer großen bevölkerungsbasierten Kohorte untersucht.

An der Uni Aarhus wurden 2370 Personen mit therapieresistenter Schizophrenie rekrutiert, die nach dem Einschluss 1996 bis max. 2013 nachbeobachtet wurden. In dieser Kohorte hatten 1372 Patienten (58%) eine Therapie mit Clozapin erhalten (median drei Behandlungsperioden über median je zehn Monate).

Insgesamt waren im Follow-up-Zeitraum von bis zu 17 Jahren 158 Patienten (6,7%) verstorben. Adjustiert auf soziodemographische

und klinische Kovariablen war die Gesamtsterblichkeit bei den nicht mit Clozapin behandelten Patienten der Cox-Regressionsanalyse zufolge um 88% höher als bei den Clozapin behandelten (Hazard Ratio: 1,88; 95%-KI: 1,16–3,05). Diese Risikoerhöhung war vor allem getrieben durch die Vergleichszeiträume ohne antipsychotische Therapie (HR: 2,50, 95%-KI: 1,50–4,17), während die Gesamtsterblichkeit in Phasen der Behandlung mit anderen Antipsychotika (als Clozapin) bzw. mit anderen Antipsychotika-Monotherapien nur nicht-signifikant erhöht war (HR: 1,45, 95%-KI: 0,86–2,45 bzw. HR: 1,75; 95%-KI: 0,87–3,50).

Eine Exzessmortalität ergab sich in dieser Kohorte im Jahr nach dem Absetzen von Clozapin (HR: 2,65; 95%-KI: 1,47–4,78). Wurde

Clozapin ausschließlich mit Depotantipsychotika verglichen, war das adjustierte Mortalitätsrisiko ausgeglichener (HR: 1,28; 95%-KI: 0,72–2,26).

Bei den nicht mit Clozapin Behandelten waren vor allem die Risiken für Suizide (HR: 1,74; 95%-KI: 0,59–5,12) und Tod durch Krankheiten (HR: 1,41; 95%-KI: 0,80–2,49) erhöht. **JL**

S Wimberley T et al.: Mortality and self-harm in association ... Am J Psychiatry 2017; appiajp201716091097 [Epub 28. Juli; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091097]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171490

Frage 5: Gegenüber den mit Clozapin Behandelten lagen die HR für die Gesamtsterblichkeit und die Suizide bei den Nicht-Clozapin Behandelten bei

- A 2,50 bzw. 1,88
 B 1,88 bzw. 1,45
 C 1,88 bzw. 1,74
 D 1,74 bzw. 1,28
 E keine Angabe ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Die Autoren betonen, dass Clozapin wegen der Sicherheitsbedenken (v. a. Agranulozytose) und des Monitoring-Aufwands vermutlich zu selten eingesetzt wird, und dass deutlich mehr Patienten profitieren könnten.

Head-to-head-Studie

Cariprazin gegen Negativsymptomatik?

Negative Symptome wie Rückzug, affektive Verflachung, Anhedonie etc. stellen noch immer ein großes Behandlungsproblem dar. Sie wurden in einer randomisierten Head-to-head-Studie durch das neue orale Antipsychotikum Cariprazin spezifisch gebessert.

In die doppelblinde Phase-IIIb-Studie wurden in elf europäischen Ländern seit mehr als zehn Jahren an Schizophrenie erkrankte Erwachsene mit einem seit mindestens zwei Jahren stabilen Zustand und mit seit mindestens sechs Monaten vorherrschenden negativen Symptomen eingeschlossen. Sie erhielten nach Randomisierung und Ausschleichen ihrer bisherigen Medikation über 26 Wochen Cariprazin (Zieldosis 4,5 mg/d) oder Risperidon (Zieldosis 4 mg/d). Die Veränderungen der Negativsymptomatik nach dem Positive and Negati-

ve Syndrome Scale factor score for negative symptoms (PANSS-FSNS; initial ≥ 24) waren der primäre Studienendpunkt.

230 Patienten wurden zu Cariprazin und 231 zu Risperidon randomisiert. Jeweils 178 Patienten (77%) durchliefen den Studienzeitraum vollständig. In der modifizierten Intention-to-treat (ITT)-Population (n = 227 bzw. n = 229) führte die Gabe von Cariprazin (durchschnittl. 4,2 mg/d) ab Woche 14 zu einer größeren durchschnittlichen Abnahme der Negativsymptomatik (nach PANSS-FSNS) als die Behandlung mit Risperidon (durchschnittl. 3,8 mg/d): in Woche 26 -8,90 vs. -7,44 Punkte; „Least squares mean“-Differenz [LSMD] -1,46; $p = 0,0022$. Die Effektgröße (Cohen's d : 0,31) ist gegenüber einer aktiven Kontrolle als klinisch relevant anzusehen. Die Number needed to Treat (NNT) betrug vorteilhafte 9.

Die klinische Relevanz des Effektes spiegelt sich u. a. auch in der stärkeren Besserung des

Funktionsniveaus nach der Personal and Social Performance Scale (PSP) als sekundärer Studienendpunkt unter Cariprazin wider (14,30 vs. 9,66; LSMD: 4,63; $p < 0,0001$; Effektgröße: 0,48). Versus Baseline besserte sich auch der klinische Gesamteindruck (CGI-S, CGI-I) deutlich. Interessanterweise unterschieden sich weder der PANSS-Gesamtscore noch dessen Subskala für positive Symptome zwischen den beiden Studienarmen signifikant.

Wichtige Nebenwirkungen wie Insomnien (C: 9% vs. R: 10%) und Akathisien (C: 8% vs. R: 5%) waren vergleichbar selten. **HL**

R Németh G et al.: Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in ... Lancet 2017; 389(10074): 1103-13
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171482

Frage 6: Was besserte sich unter Cariprazin (vs. Risperidon) nicht(!) signifikant stärker?

- A PANSS-FSNS
 B PANSS-Gesamtwert
 C PSP
 D PANSS-FSNS und PSP
 E keine Antwort ist zutreffend

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Der 2015 von der FDA und im Juli 2017 von der EMA zugelassene partielle Agonist am D3/D2-Rezeptor (D3>D2) und am 5-HT_{1A}-Rezeptor Cariprazin könnte dieser hochwertigen (Hersteller-gesponsorten) Studie zufolge die Therapiepraxis bei dominierenden Negativsymptomen verändern.



Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt,

befragen wir Sie in

Kooperation mit **ifak**

in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.

Bitte nehmen Sie teil!

Standortbestimmung

Empfehlungen zum Benzodiazepin-Entzug

Für den Benzodiazepin-Entzug existieren heute klare und evidenzbasierte Therapiestandards. Eine schrittweise Dosisreduktion sollte über mehrere Wochen erfolgen, die begleitende Psychopharmakotherapie symptomorientiert sein. Neben der Psychoedukation sind verhaltenstherapeutische und motivationsfördernder Ansätze vielversprechend. Essenziell ist und bleibt aber die Prävention.

Zahlreiche Studien und eine Cochrane-Analyse favorisieren beim Entzug langzeitangewendeter Benzodiazepine (BZD) eine schrittweise Dosisreduktion, um Anfällen oder Psychosen vorzubeugen. Für 30 mg Diazepam bzw. die Äquivalenzdosis eines anderen BZD sollte ein Zeitraum von vier bis sechs bzw. acht Wochen veranschlagt werden, der für die meisten Patienten ausreichend sein sollte. Eine längerer Entzug sollte vermieden werden. Die Empfehlungen zur Dosisreduktion: Verringerung der Anfangsdosis um 50% pro Woche bis hin zur Reduktion der Tagesdosis um 10% bis 25% alle zwei Wochen.

Ob die Umstellung auf ein lang wirksames BZD wie Diazepam Vorteile bringt, wird kontrovers diskutiert, ebenso wie die Frage, ob der sogenannte „Blindabbau“ (Patient erfährt nicht die genaue Dosis) unbedingt stationär durchgeführt werden sollte. In jedem Fall sollte ein relativ festes Entzugsschema mit klarer Dauer festgesetzt werden. Mitunter gelingen Entzüge auch ambulant, bei sehr hohen Dosen (≥ 100 mg/d Diazepam bzw. Äquivalent) sollte der Entzug stationär erfolgen.

Bei Patienten unter einer Substitutionstherapie (z. B. Methadon) sollte die Opioid-Dosis während des gesamten BZD-Entzugs stabil bleiben und auch so hoch sein, dass keine Opioid-Entzugssymptome auftreten. Lediglich bei sehr hohen Methadon-Dosen (> 150 mg/d) kann die Dosis verringert werden. Eine gleichzeitige mit dem BZD-Entzug durchgeführte Opioid-Entgiftung ist nicht zu empfehlen.

Entzugsbegleitende Psychopharmakotherapie

Zur entzugsbegleitenden Psychopharmakotherapie existieren nur wenige evidenzbasierte Empfehlungen. Diese umfassen Antidepressiva gegen Schlafstörungen wie Trazodon (25–150 mg/d), Doxepin (10–150 mg/d), Mirtazapin (7,5–30 mg/d) und Trimipramin (10–150 mg/d) ein bis drei Stunden vor dem Zubettgehen. Daneben werden (bei schlechter Datenlage!) auch Stimmungsstabilisierer, vor allem Carbama-

zepam (2 x 200 mg/d), sowie Pregabalin oder Gabapentin, Betablocker und Non-BZD-Hypnotika eingesetzt. Das Missbrauchspotenzial der GABAergen Substanzen ist dabei zu berücksichtigen. Für Patienten mit Angststörungen eignen sich SSRI. Experimentellen Daten zufolge kann Melatonin den Schlaf während des Entzugs bessern. Dies trifft auch auf den BZD-Antagonisten Flumazenil zu, der jedoch erhebliche Risiken wie die Auslösung von Anfällen und Psychosen birgt.

Psychoedukation und -therapie

Erster Schritt ist meist die Psychoedukation zu Auswirkungen und Risiken einer langfristigen BZD-Einnahme sowie zu Alternativen, am besten begleitet von psychosozialen Interventionen. Die wichtigste Rolle spielt die kognitive Verhaltenstherapie mit dem Training von sozialer Kompetenz und Entspannungstechniken sowie zur Bewältigung von Angst- und Risikosituationen. Weitere Bausteine sind Techniken zur Motivationsförderung, die sich vor allem bei stationären Entzügen bewährt haben. Bei ambulantem Entzug sind dagegen psychotherapeutische Techniken im Einzel- oder Gruppensetting sinnvoll.

Prävention ist entscheidend

Entscheidend bei der BZD-Abhängigkeit ist die Prävention: Dazu gehören exakte Indikationsstellung, Einhaltung der Dosierungen, Ausschluss von Mehrfachverschreibungen und rechtzeitige Beendigung begonnener Therapien. Hochrisikogruppen (Alkohol- und Drogenabhängige, Patienten mit Schmerzsyndromen, chronischen Schlafstörungen, Persönlichkeitsstörungen und Dysthymie) sind besonders sorgfältig zu überwachen. Kritisch ist die Langzeitverschreibung von BZD bei älteren Patienten ohne klares Zielsymptom zu betrachten.

GS

U Soyka M: Treatment of Benzodiazepine Dependence. N Engl J Med 2017; 376: 1147-57

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/171413

Therapie mit Ropinirol und L-Dopa

Risikofaktoren für Tagesmüdigkeit und Depression?

Die Auffassung ist etabliert, dass dopaminerge Therapien, insbesondere Dopaminagonisten, bei Parkinson-Patienten als Nebenwirkung eine (teils massive) Tagesmüdigkeit hervorrufen können. Risikofaktoren dafür – und den möglichen Einfluss einer Depression – wurden jetzt in einer nicht kleinen Patientenkohorte untersucht, die mit Ropinirol und L-Dopa behandelt wurde.

An neun südkoreanischen Universitätskliniken rekrutierten die Neurologen zwischen 2013 und 2015 413 Patienten im durchschnittlichen Alter von 65,2 (\pm 9,0) Jahren, die sich im Hoehn & Yahr-Stadium von durchschnittlich 2,2 befanden. Sie wurden in den letzten sechs Monaten mit einer stabilen Parkinson-Medikation behandelt.

Eine exzessive Tagesmüdigkeit wurde bei einem Score > 10 auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) konstatiert (n = 125), eine Depression bei einem Score > 17 auf der Geriatric Depression Scale mit 30 Items (GDS-30, n = 97).

Die zahlreichen in der univariaten Analyse gefundenen Zusammenhänge zwischen Tagesmüdigkeit bzw. Depression und demographischen bzw. klinischen Merkmalen wurden unter Adjustierung auf zahlreiche Faktoren überprüft, darunter waren komorbide Krankheiten, H&Y-Stadium, Motorik und Aktivitäten des täglichen Lebens (nach UPDRS Teil III bzw. II).

Die multivariate logistische Regressionsanalyse ergab jeweils unabhängige signifikante Risikofaktoren einer exzessiven Tagesmüdigkeit für das Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt (Odds Ratio: 1,735), beeinträchtigte Aktivitäten des Lebens nach UPDRS II (OR: 1,070) und die Depressivität nach der GDS-30 (OR: 1,041), nicht aber die Ropinirol-, L-Dopa

bzw. L-Dopa-Äquivalenzdosen. Motorische Fluktuationen hatten nur einen tendenziellen Einfluss (OR: 1,657; $p = 0,055$)

Für eine Depression erwiesen sich weibliches Geschlecht (OR für Männer: 0,383), die UPDRS-II-Werte (OR: 1,129) und die exzessive Tagesmüdigkeit (OR: 1,129) als jeweils unabhängige signifikante Risikofaktoren. Auch auf

Motorik, NMS, NPS und MCI

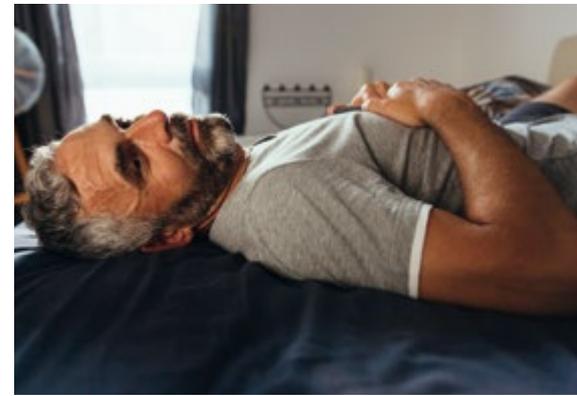
Was reduziert die Lebensqualität am stärksten?

Nicht-motorische Symptome (NMS) der Parkinson-Krankheit können sich auf die Lebensqualität negativer auswirken als die motorischen Beeinträchtigungen. Jetzt wurden von Schweizer Neurologen die Korrelationen von neuropsychiatrischen Symptomen (NPS) wie Depression und Angst und einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild cognitive impairment, MCI) untereinander und mit der Lebensqualität geprüft.

Unter den 53 Studienteilnehmern im Alter zwischen 46 und 84 Jahren litten 32% nach dem Beck Depression Inventory (BDI-II) unter (leichten) depressiven Symptomen, 36% nach dem Beck Anxiety Inventory (BAI) unter leichten, 13% unter leichtgradigen und 4% unter schweren Angstsymptomen, 17% unter Zwangssymptomen nach dem Obsessive-Compulsive Inventory – Revised (OCI-R) und 6% unter manischen Symptomen nach dem Self-Report Manic Inventory (SRMI). Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Parkinson's Disease Questionnaire mit 39 Items (PDQ-39) evaluiert. Bei 16 Parkinson-Patienten lag eine MCI vor.

Kein einzelnes NPS unterschied sich zwischen MCI- und Nicht-MCI-Patienten signifikant. Andererseits korrelierte jedes NPS signifikant (je $p \leq 0,01$) mit der Lebensqualität nahezu aller Patienten (mit und ohne MCI).

Das lineare Regressionsmodell ergab außer für das Alter ($p = 0,03$) signifikante Auswirkungen auf die Lebensqualität für eine MCI (vs. non-MCI) ($p = 0,03$), die BDI- und BAI-Werte (je $p \leq 0,01$). Zusätzlich zeigte sich ein Trend



die Depression hatte die dopaminerge Medikation keinen signifikanten Einfluss. **HL**

S Kang SY et al.: Sleepiness and depression in Parkinson's disease patients treated with ropinirole and levodopa. *J Mov Disord* 2017; 10(3): 123-9
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171503

für die SRMI ($p = 0,06$) und für die Krankheitsdauer ($p = 0,08$). Keinen signifikanten Zusammenhang mit der Lebensqualität fand sich für die Motorik nach UPDRS III ($p = 0,16$) und die L-Dopa-Äquivalenz-Dosis ($p = 0,14$). **JL**

S Wiesli D et al.: Influence of mild cognitive impairment, depression, and anxiety on the quality of life of patients with Parkinson disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; 7(3): 297-308
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171504

KOMMENTAR

Den meisten bisherigen Studien zufolge sind männliches Geschlecht, lange Krankheitsdauer, Schwere der motorischen Symptome und Dopaminagonisten-Behandlung (insbesondere in hohen Dosen) Risikofaktoren für eine Tagesmüdigkeit. Dass sich in dieser Querschnittsstudie keine signifikanten Einflüsse der Dopaminergika auf die Risiken ergaben – weder hinsichtlich Tagesmüdigkeit noch Depression – können die Autoren nicht näher erklären. Das aktuelle Ergebnis trägt zur Uneinheitlichkeit der Studielage bei.

KOMMENTAR

In dieser Studie verringerten Angst, Depression, MCI und Alter die Lebensqualität. Wie angenommen, hatten NPS, insbesondere depressive und Angstsymptome, mit 50% den maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Parkinson-Patienten. Daneben trug die MCI trotz der statistischen Signifikanz in einem deutlich geringeren Ausmaß von 5% zu einer schlechteren Lebensqualität bei. Im Behandlungsalltag sollten Patienten vor allem auf Angst und Depression gescreent werden, ob sie eine MCI aufweisen oder nicht.

Auch längerfristig mehr Lebensqualität für ein selbstbestimmtes Leben

Auf die Frage, was Patienten mit einer Schizophrenie von ihrer Therapie erwarten, lautet die Antwort häufig „ein selbstbestimmteres Leben führen“, „normal funktionieren“ und „nicht mehr jeden Tag an die Erkrankung denken“. Mit einer von Anfang an geeigneten Antipsychotika-Therapie können die Patienten ihren Wünschen nach Normalität und mehr Lebensqualität näher kommen. Neben einer wirksamen Symptomkontrolle und Rezidivreduktion bestehen große Chancen, dass sich eine symptomatische „Recovery“, funktionelle Besserungen und eine erhöhte Lebensqualität durch Aripiprazol-Depot erreichen lassen – auch längerfristig. Dafür sprechen die auf dem erstmals zusammen mit der DGPPN durchgeführten Weltkongress der Psychiatrie diskutierten Resultate der QUALIFY*- und QUALIFY-Verlängerungsstudie**.

In der Langzeittherapie schizophrener erkrankter Menschen reichen Symptomverringerung/-remission und Rezidivreduktion nach heutiger Auffassung nicht aus. Unter Beachtung patientenrelevanter Outcome-Kriterien geht es zusätzlich darum, das Funktionsniveau der Patienten und ihre Lebensqualität langfristig zu verbessern bzw. zu erhalten.¹ Basis dafür ist eine möglichst früh begonnene und kontinuierliche Antipsychotika-Therapie.

Lebensqualität, Funktionalität und klinischer Gesamteindruck

Zum Erreichen der modernen Therapieziele kann die Behandlung mit Aripiprazol-

Depot beitragen, wie die QUALIFY^{2*}-Studie und die jüngst beim Weltkongress der Psychiatrie in Berlin vorgestellten Ergebnisse ihrer Verlängerung^{3**} nahelegen: Lebensqualität, Funktionalität und klinischer Gesamteindruck konnten mit dem atypischen Depot-Antipsychotikum der zweiten Generation auch längerfristig konsistent positiv beeinflusst werden.

Die Kernstudie QUALIFY*

QUALIFY^{2*} ist eine 28-wöchige, offene, randomisierte Head-to-head-Studie (n = 295), in der Aripiprazol-Depot mit Paliperidonpalmitat (jeweils 1x monatlich) verglichen wurde. Im primären Wirk-

Patienten profitieren von hoher Wirksamkeit

Das in den Deltoid- oder Glutealmuskel injizierte Aripiprazol-Depot ist mit seinem einzigartigen Wirkmodus als partieller D₂-Rezeptor-Agonist eine vorteilhafte Therapieoption. Klinische Studien zeigten

- Wirksamkeit auf die Positiv- und Negativsymptome^{7,8}
- Reduktion von Rezidiven^{7,8}
- Senkung der Hospitalisierungsrate⁹
- Verträglichkeitsprofil vergleichbar mit Aripiprazol oral^{7,10}
- hohe Patientenakzeptanz¹¹
- klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität^{2,3,4,5}

samkeitsendpunkt, den Veränderungen der Lebensqualität und Funktionalität nach der (Auswerter-verblindet beurteilten) Heinrichs-Carpenter Quality of Life-Skala (QLS) kam es unter Aripiprazol-Depot zu signifikant stärkeren Besserungen (QLS-Gesamtscore gegenüber Baseline: 7,5 vs. 2,8 Punkte; p = 0,036),² – die auch nur in der Aripiprazol-Depot-Gruppe als klinisch relevant erachtet werden.^{4,5}

Dass sich die Wirkung auf alle vier QLS-Domänen erstreckte, zeigt eine vorab definierte Sekundäranalyse: Unter Aripiprazol-Depot gegenüber Paliperidonpalmitat numerisch stärker gebessert waren ‚Alltagsfunktionen und -aktivitäten‘, ‚zwischenmenschliche Beziehungen‘ und ‚instrumentelle Rolle‘, signifikant stärker gebessert waren ‚intrapyschische Funktionen‘.⁶ Die letzte Domäne umfasst die sieben Items ‚Motivation‘, ‚Zielstrebigkeit‘, ‚Neugier‘, ‚Anhedonie‘, ‚Empathie‘, ‚planlose Beschäftigung/Untätigkeit‘ und ‚emotionale Interaktion‘. Die Post-hoc-Analyse der QLS-Items stützt die anhaltenden funktionellen Verbesserungen unter Aripiprazol-Depot gegenüber Paliperidonpalmitat (1x monatlich).⁶ Auch den klinischen Gesamteindruck

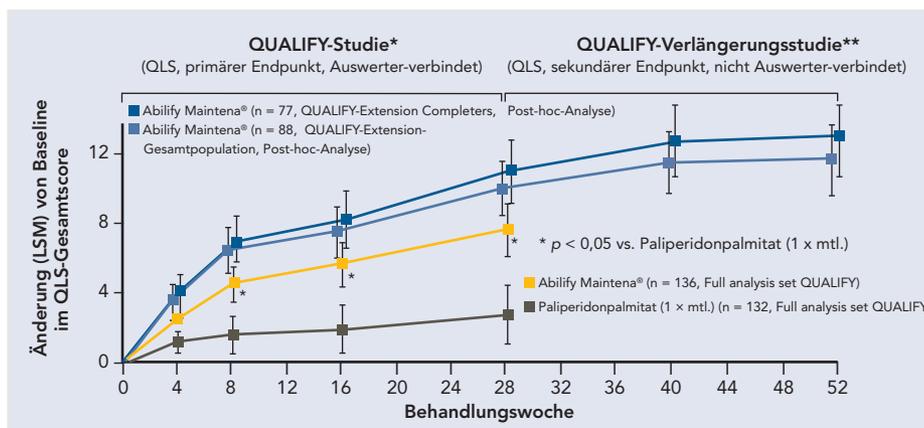


Abb. 1 Die in der QUALIFY-Studie^{2*} erreichten Verbesserungen der Lebensqualität nach dem QLS-Gesamtscore blieben unter Aripiprazol-Depot auch über weitere 24 Wochen erhalten.³

* QUALIFY-Studie: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerter-verblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena® (1x monatlich) und Paliperidonpalmitat (1x monatlich). Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So können die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen, und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen. Vorab definierte Subgruppenanalysen haben aufgrund der verminderten statistischen Datenbasis eine explorative Aussagekraft. Bei sekundären Analysen sind Unterschiede zwischen den Studienarmen auf Signifikanz getestet worden. Die ermittelten p-Werte wurden nicht für multiples Testen adjustiert.

(Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) als sekundärer, nicht verblindeter Endpunkt, besserte Aripiprazol-Depot signifikant stärker als das Vergleichsdepot ($p = 0,004$).²

Analyse zur Alltagswirksamkeit

Eine auf dem Weltkongress vorgestellte Post-hoc-Analyse mit Stratifizierung nach der – für die Alltagswirksamkeit relevanten – Krankheitsschwere ergab bei Patienten mit allen anfänglichen Schweregraden (CGI-S-Score 3, 4, 5) unter Aripiprazol-Depot eine (numerisch) stärkere Besserung in der QLS, nach der Skala CGI – Improvement und im Investigator’s Assessment Questionnaire (IAQ) als unter Paliperidonpalmitat (1x monatl.).¹² Diesen Ergebnissen zufolge wurden die Outcomes der QUALIFY-Studie nicht durch die Schwere der Erkrankung beeinflusst. Die schwerer erkrankten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Aripiprazol-Depot und Paliperidonpalmitat (1x monatl.) generell stärker an.

QUALIFY-Verlängerungsstudie**

Von 100 Patienten, die in QUALIFY^{2*} bis zum Ende Aripiprazol-Depot erhielten, erklärten sich 88 bereit, die Therapie über 24 Wochen fortzuführen. Dies weist u. a. auf eine hohe Therapietreue hin. Die

„Längerfristige Stabilisierung ein tatsächlich erreichbares Ziel“

Zu der hohen Ein- und Abschlussrate in der QUALIFY-Verlängerungsstudie^{3**} nahm der Studienleiter **Prof. Dr. med. Dieter Naber**, Hamburg, Stellung. Er sieht „diese hohe Bereitschaft als positiven Beleg für die Behandlungsqualität dieses Depot-Antipsychotikums“. Seinen Worten nach bestätigen die „konsistenten Ergebnisse die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot in der Langzeitanwendung. Eine erfolgreiche Stabilisierung verbunden mit einer anhaltend verbesserten Lebensqualität und Funktionalität scheint mit Aripiprazol-Depot ein tatsächlich erreichbares Ziel in der Langzeittherapie zu sein“.



in QUALIFY^{2*} nach 28 Wochen belegte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol-Depot blieben auch in der Verlängerung über weitere 24 Wochen bestehen.³ Gegenüber der Kernstudie konnte die erreichte Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität nach QLS (sekundärer, nicht Auswerter-verblindeter Endpunkt) erhalten bleiben (Abb.1, S.1).³ Die Zunahme des QLS-Gesamtscores gegenüber den QUALIFY-Baseline-Werten um insgesamt 11 Punkte ist mehr als doppelt so hoch wie die als klinisch relevant eingestuft 5,3 Punkte.^{4,5} Der Anstieg der Lebensqualität dürfte für viele Patienten deutlich spürbar sein.

Zudem blieb der klinische Gesamteindruck (CGI-S-Score, sekundärer, nicht verblindeter Endpunkt) auf dem Niveau der zuvor erreichten Verbesserung (jetzt -0,98 Punkte vs. QUALIFY-Baseline) (Abb.2).³ Die hohe Abschlussrate der Verlängerungsstudie (9 von 10 Patienten) spiegelt auch die Effektivität und hohe Patientenakzeptanz von Aripiprazol-Depot wider.

Fazit: Lebensperspektive bieten

Viele Patienten mit einer Schizophrenie wünschen sich trotz ihrer Erkrankung ein „normales Leben“. Die durch Aripiprazol-Depot erreichbare längerfristige Stabilisierung hinsichtlich der Patienten-relevanten Outcome-Kriterien Lebensqualität und Funktionalität kann die Chancen auf ein selbstbestimmtes Leben sowie die Verwirklichung persönlicher Lebenswünsche und -ziele erhöhen. Daher sollte die Option einer Depot-Therapie möglichst frühzeitig – und im Behandlungsverlauf immer wieder – angeboten werden.

Literatur

1. Hasan A et al., *The World J Biol Psychiat* 2013; 14: 2-44;
2. Naber D et al., *Schizophr Res.* 2015; 168 (1-2): 498-504;
3. Naber D et al., *Schizophr Res* 2017 (in Druck; <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.013>);
4. Jones PB et al., *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-87;
5. Falissard B et al., *Int J Methods Psychiatr* 2016; 25: 101-11;
6. Fabri C et al., *Poster P-52.005*, Weltpsychiatrie-Kongress, 8.-12.10.2017, Berlin;
7. Fleischhacker WW et al., *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135-144;
8. Kane JM et al., *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 627-24;
9. Kane JM et al., *J Med Econ* 2013; 16(7): 917-25;
10. Fleischhacker WW et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 171-6;
11. Sanchez R et al., *Poster NR6-42*, 165. Annual Meeting der American Psychiatric Association (APA), 5.-9. Mai 2012, Philadelphia/USA;
12. Schillings R et al., *Poster P-52.003*, Weltpsychiatrie-Kongress 8.-12.10.2017, Berlin

Impressum

Herausgeber: GFI Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
 Autor: Jörg Lellwitz
 Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Druck: Vogel Druck, Höttingberg
 © 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Otsuka Pharma GmbH und Lundbeck GmbH

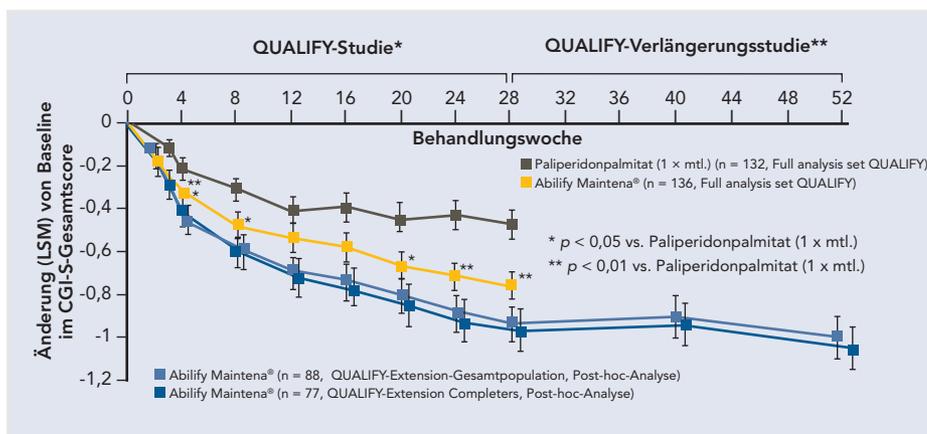


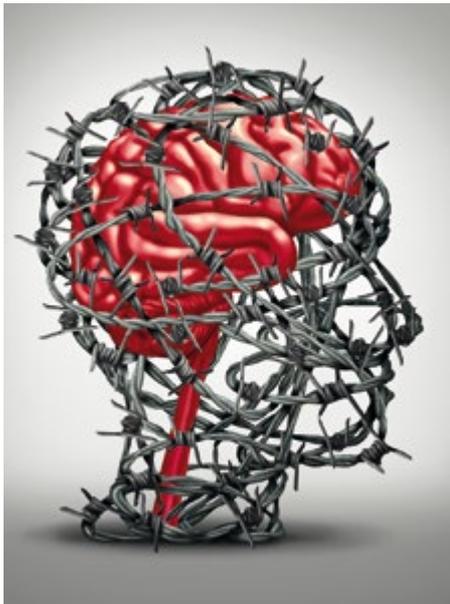
Abb. 2 Der klinische Gesamteindruck (CGI-S) blieb in der QUALIFY-Verlängerungsstudie^{3**} über weitere 24 Wochen der Therapie mit Aripiprazol-Depot gegenüber der Kernstudie^{2*} stabil.³

** QUALIFY-Extension: Offene Verlängerungsstudie zu QUALIFY* ohne Kontrollgruppe mit Patienten, die die Vorstudie QUALIFY hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Abilify Maintena® erfolgreich durchlaufen hatten und die Behandlung fortsetzen wollten. Diese Patientenauswahl führt zu einer vorselektierten Patientenauswahl. Die Ergebnisse können daher durch einen positiven Selektionsbias beeinflusst sein.

Monoklonale CGRP-Antikörper

Eine neue Ära der Migräneprophylaxe?

Zwei ausgewiesene Kopfschmerzexperten aus Großbritannien befassten sich in einer Übersichtsarbeit mit den neuen, noch in klinischer Prüfung befindlichen monoklonalen Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Antikörpern zur Prävention von Migräneattacken. Eine Übersicht und ein Statement.



Prävention ist das Kernelement der Migränetherapie – doch die zahlreichen bisherigen Behandlungsoptionen gehen mit geringer Wirksamkeit und/oder relevanten Nebenwirkungen einher. Mit wachsender Erkenntnis über die Pathophysiologie der Migräne geriet das CGRP in den Fokus der Forschung.

Zur Rolle des Neuropeptids existieren vielfältige Hinweise: Während spontaner Migräneattacken sind die CGRP-Konzentrationen in der Jugularvene erhöht. Parallel zur klinischen Besserung gehen die CGRP-Serumspiegel nach Triptangabe zurück. Die Serumkonzentrationen des Neuropeptids sind bei chronischer Migräne und – in geringerem Ausmaß auch bei episodischer Migräne – interiktal erhöht. Schließlich können i.v.-Infusionen von CGRP-Attacken triggern, die von spontanen Migräneattacken nicht zu unterscheiden sind.

Vor diesem Hintergrund wurden sechs CGRP-Rezeptorantagonisten („Gepants“) entwickelt, die sich in der Akuttherapie der Migräne als durchaus wirksam erwiesen haben. In dem etablierten Studienparameter Anteil schmerzfreier Patienten nach zwei Stunden waren Olcegepant (BIBN 4096 BS), Telcagepant (MK-0974), MK-3207, BI 44370 TA und BMS-927711 Placebo jeweils signifikant überlegen. Allerdings wurde die Entwicklung von zweien dieser „Small molecules“ (Telcagepant und MK-3207) aufgrund lebertoxischer Wirkungen gestoppt. Derzeit werden noch die CGRP-Rezeptorantagonisten Ubrogepant in der Akutbehandlung und Atogepant in der Prophylaxe der Migräne geprüft.

Für die Migräneprevention befinden sich derzeit vier monoklonale Antikörper in der klinischen Prüfung: Drei humanisierte gegen das CGRP-Molekül selbst: Eptinezumab i.v. (ALD403), Fremanezumab s.c. (TEV-48215) und Galcanezumab s.c. (LY2951742) sowie ein komplett humaner Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor Erenumab s.c. (AMG-334). Die Phase-II- und III-Studiendaten belegen einen jeweils schnellen Wirkeintritt mit signifikanter Reduktionen der Migräneattacken.

Den bisher veröffentlichten Studiendaten zufolge ist die Verträglichkeit mit einer Nebenwirkungsrate auf Placebo-Niveau exzellent. U. a. fanden sich – im Gegensatz zu Telcagepant und MK-3207 – keine hepatotoxischen Effekte. Auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen oder Veränderungen der Vitalparameter wurden nicht beobachtet. Häufigste behandlungsassoziierte Nebenwirkungen waren (leichte bis moderate) lokale Reaktionen am Ort der Subkutaninjektion. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bislang nicht dokumentiert. Obwohl sich bei einem Teil der Patienten Antikörper gegen die Antikörper-Wirkstoffe entwickeln, scheinen sich diese bisherigen Erfahrungen zufolge nicht auf die Wirkstoffkonzentrationen, die Wirksamkeit oder die Nebenwirkungen auszuwirken. CGRP-Rezeptoren finden sich außerhalb des Nerven- und Gefäßsystems, z. B. in Niere und Nebenniere, Pankreas und im Knochen, so werden zur endgültigen Beurteilung der Sicherheit der vier Präparate Langzeitdaten benötigt.

JL

U Tso AR, Goadsby PJ: Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(8): 27 [Epub 27. Juni; doi: 10.1007/s11940-017-0463-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171505

Prävention bei vestibulärer Migräne

Venlafaxin, Flunarizin und Valproat verglichen

Die Behandlungsoptionen bei vestibulärer Migräne (VM) sind eher experten- als evidenzbasiert. Nun wurden mit Venlafaxin, Flunarizin und Valproat drei prophylaktisch eingesetzte Medikamente in einer kleinen Head-to-head-Studie miteinander verglichen. Vorrangig ging es um die Schwindelvermeidung.

Die überwiegend weiblichen Patienten im durchschnittlichen Alter von 50 bis 53 Jahren litten unter einer bestätigten oder einer mutmaßlichen VM. Nach Randomisierung erhielten 23 VM-Patienten Venlafaxin (37,5 mg/d), 22 Flunarizin (10 mg/d) und 20 Valproat (1000 mg/d). Die Wirksamkeit wurde anhand des Dizziness Handicap Inventory (DHI) und des Vertigo Severity Scores (VSS) nach drei Monaten sowie anhand der Zahl der Schwindelattacken im letzten Monat beurteilt. Zwei Patienten unter Venlafaxin, drei unter Flunarizin und fünf unter Valproat schieden vorzeitig aus.

Ohne signifikanten Unterschied untereinander verringerten alle drei Medikamente den DHI-Summenwert signifikant ($p < 0,05$). In den drei Subscores kam es allerdings zu unterschiedlichen Therapieeffekten: Alle drei Medi-

kamente besserten die körperlich und funktionelle Domäne, aber nur Venlafaxin auch die emotionalen drei Domänen.

Den VSS-Score verringerten nur Venlafaxin und Flunarizin signifikant ($p = 0$ bzw. $p = 0,03$). Obwohl Valproat hier nicht erfolgreich war ($p = 0,27$), sank aber die Anzahl der Schwindelattacken in dieser Gruppe signifikant (von 5,1 auf 2,35; $p = 0$). Letzteres war auch für Venlafaxin der Fall (Abnahme von 5,83 auf 3,09; $p = 0$), nicht aber für Flunarizin (von 4,95 auf 4,15; $p = 0,057$). In keiner der drei Studienarme wurden schwere unerwünschte Ereignisse festgestellt.

HL

R Liu F et al.: The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Front Neurol* 2017; 8: 524 [Epub 11. Okt.; doi: 10.3389/fneur.2017.00524]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171506



Chronischer Kopfschmerz

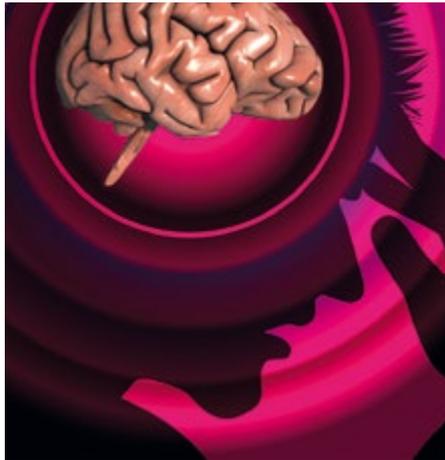
Gibt es prognostische Faktoren?

Werden Migräne und Spannungskopfschmerz chronisch, leidet die Lebensqualität der Betroffenen massiv. In einem systematischen Review fasste sich nun ein britisches Team mit möglicherweise prognostisch relevanten Faktoren für das Outcome von Patienten mit chronischen Kopfschmerzerkrankungen – sowohl in klinischen Studien als auch bezüglich der Gesamtprognose.

Ein chronischer Kopfschmerz wird ab 15 Tagen pro Monat über mehr als drei Monate definiert. Die Prävalenz einer chronischen Migräne in der Bevölkerung wird auf 1%–4%, die eines chronischen Spannungskopfschmerzes auf 2,2% geschätzt. Unter den Betroffenen leiden 25%–50% unter einem Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz, dessen Bevölkerungsprävalenz etwa 1% beträgt.

Um Prädiktoren der Prognose und des Therapieerfolgs in prospektiven klinischen Studien zu identifizieren, wurden 27 Studien ausgewertet: 17 (teils riesige) prospektive Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien und zehn randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien (RCT) zur Attackenprävention mit Subgruppenanalysen. Insgesamt wurden die Daten von mehr als 40 000 Personen ausgewertet. Dabei war der chronische Kopfschmerz teils sehr verschieden definiert.

Nach dem GRADE-Schema fand sich für keinen der möglichen Faktoren eine hochgradige Evidenz. Mit einer immerhin qualitativ mittelgradigen Evidenz ergaben sich folgende Merkmale als prognostische Faktoren für ein schlechtes Outcome der Patienten: Eine Depression (und teils auch Angst) ging mit häufigeren und schwereren Attacken, höherem Analgetika-Konsum, schlechterem Ansprechen, einer stärkeren kopfschmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigung und einer schlechteren Lebensqualität einher. Ein Medikamentenübergebrauch zeigte ähnliche Effekte, auch im



Hinblick auf die Langzeitprognose. In jeweils einer Studie wurde ein ungünstiger Einfluss von schlechtem Schlaf/Stress und von einer geringen „Selbstwirksamkeit“ im Umgang mit den Kopfschmerzen festgestellt.

Mit nur geringer Evidenz (und teilweise gegensätzlichen Effekten!) wurden hohe Behandlungserwartungen, hohes Lebensalter, hohes Alter zu Krankheitsbeginn, hoher Body Mass Index, der Beschäftigungsstatus und verschiedene Kopfschmerzmerkmale wie Attackenfrequenz und -schwere als prognoserelevant identifiziert. Eine noch schlechtere, sehr geringe Evidenz hatten Merkmale wie Allodynie, Muskelschmerzen, Einseitigkeit des Kopfschmerzes und Typ des überkonsumierten Ergotamins/Analgetikums. JL

U Probyn K et al für das CHES Team: Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology* 2017; 89(3): 291-301

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171483

Frage 7: Welches Merkmal wies als Prognosefaktor eine sehr(!) geringe Evidenz auf?

- A Depression
- B Medikamentenübergebrauch
- C Allodynie
- D schlechter Schlaf/Stress
- E geringe „Selbstwirksamkeit“

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



UN gegen Menschenhandel

20-11-2017: Der Generalsekretär der UN, António Guterres, hat die internationale Gemeinschaft dazu aufgerufen, konsequent gegen jegliche Art von Menschenhandel vorzugehen. Aktueller Anlass waren per CNN-Video belegte „Versteigerungen“ afrikanischer Migranten in Libyen. Die libysche Regierung kündigte eine Untersuchungskommission an. Sie soll ermitteln, ob in Libyen tatsächlich „Sklavenmärkte“ bestehen, in den Menschen öffentlich versteigert werden.

EMA nach Amsterdam

20-11-2017: Der Poker um den neuen Standort der EMA auf dem Kontinent nach dem Brexit ist beendet: Die EMA wird 2019 nach Amsterdam umziehen. Insgesamt 19 Städte einschließlich Bonn hatten sich beworben. In dem Auswahlverfahren standen zuletzt noch Mailand und Amsterdam gegeneinander – und das Los fiel auf die niederländische Metropole. Der Umzug der etwa 900 EMA-Mitarbeiter (und ihrer Familien) soll möglichst zeitnah erfolgen, um Verzögerungen, z. B. bei anstehenden Medikamentenzulassungen, zu vermeiden.

Papst mischt sich ein

20-11-2017: Papst Franziskus hat die strukturelle Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen verurteilt: Im Zusammenhang mit der internationalen, im Vatikan gehaltenen Konferenz „Auseinandersetzung mit den weltweiten Ungleichheiten im Gesundheitsbereich“ forderte er u. a. die Pharmaunternehmen auf, allen Menschen „das grundlegende Recht auf Zugang zu wesentlichen und nötigen Therapien zu garantieren“. Strategien im Gesundheitsbereich müssten sich „an Allgemeinwohl und der Gerechtigkeit orientieren“.

Null-Toleranz bei Belästigung

21-11-2017: Nach den Berichten über sexuelle Belästigungen im US-amerikanischen Filmgeschäft fordern US-Ärzte jetzt auch Maßnahmen im Medizinbetrieb. Eilichen Studien zufolge ist ein großer Teil von Frauen (zehnmal mehr als Männer) in akademischen Einrichtungen und auch in Kliniken von anstößigen Kommentaren bis hin zu sexuellen Übergriffen betroffen. Im Rahmen einer Null-Toleranz-Strategie sollten nun vor allem die Opfer ermutigt werden, die Belästigungen öffentlich zu machen. Aufgerufen seien jetzt die medizinischen Fachgesellschaften.

KOMMENTAR

Die Evidenzen sind unbefriedigend: Bei teils konträren Effekten der einzelnen Merkmale fand sich bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzerkrankungen als Prädiktoren einer schlechten Prognose das Vorliegen von Depression/Angst und Medikamentenübergebrauch noch die relativ beste Evidenz. Als positiv merken die Autoren an, dass diese Faktoren potenziell modifizierbar sind. Leider wurde nicht nach Kopfschmerztyp (Migräne oder Spannungskopfschmerz) unterschieden.

Prophylaxe bei episodischer und chronischer Migräne

CGRP-Hemmer als Therapieperspektive

Die prophylaktische Behandlung der schweren episodischen und chronischen Migräne stellt angesichts der aktuell eingesetzten unspezifischen Medikamente noch ein wichtiges „Unmet Need“ dar. Zukünftig könnten monoklonale Antikörper gegen den Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder gegen das CGRP-Molekül eine spezifische Prophylaxe der Migräne-Attacken bieten. Der Vergleich der Phase-II- und -III-Studien der vier in der Entwicklung befindlichen CGRP-Antikörper ist allerdings schwierig. Dies zeigen eine aktuelle Publikation¹ und die Erfahrungen ausgewiesener Migräne-Spezialisten. Eine Interpretation der Studienergebnisse erfordert einen genauen Blick auf grundlegende Kriterien wie Studiendesign, Einschlusskriterien und die Endpunkte.

Die Migräne geht mit einer hohen Krankheitslast einher: Die Patienten leiden nicht nur während der Attacken unter oft unerträglichen Kopfschmerzen, häufig begleitet von Übelkeit/Erbrechen sowie extremer Licht- und Lärmempfindlichkeit. Viele Betroffene haben auch in der migränefreien Zeit ständig Angst vor der nächsten Attacke, die sie aus dem Alltag reisst.

Episodisch oder chronisch?

Einen chronischen Verlauf weist etwa jeder zehnte Migräne-Patient auf. Er ist im Wesentlichen gekennzeichnet durch Kopfschmerzen an mind. 15 Tagen/Monat in den letzten drei Monaten, darunter an mind. acht Tagen mit typischen Migräne-Merkmalen. Schwer Betroffene (ab vier Migränetagen pro Monat) benötigen eine Prophylaxe. Damit ließe sich auch die Einnahme von Akutmedikationen und der Medikamentenübergebrauch reduzieren.

CGRP bei Migräne-Prophylaxe

Die bislang prophylaktisch eingesetzten Antidepressiva, Antiepileptika oder Betablocker wurden nicht zur Therapie der Migräne entwickelt. Neben einem langsamen Wirkeintritt (6 bis 8 Wochen) gehen sie mit zahlreichen Kontraindikationen und Verträglichkeitsproblemen sowie

entsprechend hohen Abbruchraten (bis zu 80% im ersten Behandlungsjahr) einher. Ein spezifischer Ansatz zur Migräne-Prophylaxe ist die CGRP-Blockade. CGRP stellt dabei einen wichtigen pathophysiologischen Faktor dar: U.a. sind die CGRP-Spiegel während Attacken erhöht, die CGRP-Gabe kann Attacken induzieren und viele trigeminale Neurone zeigen eine hohe CGRP-Reaktivität. Die Inaktivierung der CGRP-Effekte durch die Antikörper greift direkt und gezielt in die Schmerz-Übertragung ein.

Vier Antikörper in Prüfung

Aktuell befinden sich vier CGRP-Antikörper zur Migräne-Prophylaxe in der klinischen Entwicklung: Drei humanisierte monoklonale Antikörper binden

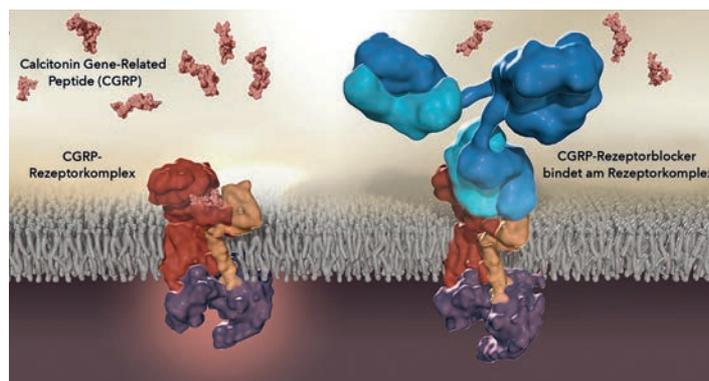


Abb. 1: Das vasoaktive Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt bei der Migräne als Schmerzmediator eine Schlüsselrolle. Zur Prophylaxe der Migräne klinisch erforscht werden derzeit die Blockade des Neuropeptids durch drei humanisierte monoklonale Antikörper sowie die Blockade des CGRP-Rezeptors durch einen humanen monoklonalen Antikörper. Die Abbildung zeigt den Wirkmechanismus einer CGRP-Rezeptor-Blockade.

Migräne-Pre-Screening in fünf Minuten

Für die Diagnose der Migräne formulierte die International Headache Society (IHS) in ihrer 3. Fassung (ICHD-3 beta) von 2013 neun Items.² Schon mithilfe von nur drei der neun Kriterien lässt sich in der allgemeinmedizinischen Praxis ein zuverlässiges Migräne-Screening realisieren:

- Wie stark ist die Beeinträchtigung?
- Besteht eine begleitende Übelkeit?
- Besteht eine begleitende Photophobie?

Mit einer hohen Sensitivität von 81%, einer Spezifität von 75% und einem positiven Vorhersage-Wert von 93,3% können mit diesen drei Fragen jene Patienten identifiziert werden, die zur differenzierten Diagnose einen Facharzt konsultieren sollten.³

direkt am CGRP-Molekül und ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper blockiert den CGRP-Rezeptor (Abb. 1). Drei Präparate wurden in den Phase-II-Studien mit vier- bzw. zweiwöchigem Intervall subkutan (s.c.) injiziert, eines (im Studienzeitraum von drei Monaten einmalig) intravenös (i.v.) infundiert.

Heterogene Studiendesigns und unterschiedliche Endpunkte

Alle vier CGRP-Antikörper zeigten in den randomisierten kontrollierten Studien eine im Vergleich mit Placebo signifikant stärkere prophylaktische Wirkung und darüber hinaus ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil.

Allerdings machen erhebliche Unterschiede im Design der überwiegend noch laufenden Phase-III-Studien und der zehn publizierten Phase-II-Studien einen Vergleich der Wirksamkeit schwierig. In einem Interview nahm zu dieser Thematik Frau Dr. Heike Israel-Willner von der Berliner Charité Stellung (s. nächste Seite).

Interview mit Dr. Heike Israel-Willner, Charité Berlin

„Die Studiendaten zu den CGRP-Antikörpern sind schwer vergleichbar“

Frau Dr. Israel-Willner, was sind heute die wichtigsten „Unmet Needs“ in der Behandlung von Migräne-Patienten?

Israel-Willner: Die Behandlung der eigentlichen Kopfschmerzattacke durch Triptane ist bei der Mehrzahl der Migräne-Patienten sehr effizient. Die prophylaktische Therapie ist aktuell aber durch verschiedene Faktoren limitiert. Benötigt werden Medikamente, die spezifischer wirken und – bei einfacher Anwendung und geringeren Nebenwirkungen – insgesamt höhere Ansprechraten haben.

Wie bewerten Sie die herkömmlichen Migräne-Prophylaktika wie Antihypertensiva, Antidepressiva?

Israel-Willner: Die Behandlung mit allen zugelassenen Migräne-Prophylaktika wird häufig aufgrund von Nebenwirkungen sowie einer mehrmonatigen Behandlungsdauer bis zum Wirkeintritt begrenzt. Fernerhin stellt die tägliche Tabletteneinnahme zur Prophylaxe-Behandlung bei anderweitig gesunden Patienten oft ein Compliance-Problem dar. Keines der zugelassenen Prophylaxe-Medikamente wurde spezifisch für die Migräne entwickelt. Daher liegen die Responderaten für die Mehrzahl der Medikamente bei höchstens 50%, d. h. dass die Anzahl der Kopfschmerz-Tage bei nur 50% der Migräne-Patienten halbiert werden kann.

Was sind die grundsätzlichen Herausforderungen bzw. Probleme bei klinischen Studien mit Migräne-Patienten?

Israel-Willner: Die Migräne ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das sich auch z. B. in Abhängigkeit vom Alter deutlich verändern kann. Die Patienten in klinischen Studien sollten daher hinsichtlich Attacken-Frequenz (episodisch vs. chronische Migräne), Ansprechen auf die Akutmedikation, erfolglose prophylaktische Vortherapien und relevanter Komorbidi-

tät (Medikamentenübergebrauch, Depression etc.) sowie nicht zuletzt aufgrund des individuellen Leidensdrucks stratifiziert werden.

Was sind die wichtigsten Unterschiede zwischen den klinischen Studien zu den vier CGRP-Antikörpern?

Israel-Willner: Dies sind die rekrutierten Patientengruppen (mit episodischer oder chronischer Migräne) und das Hauptziel der Studie (z.B. Sicherheit oder Wirksamkeit) sowie der primäre Endpunkt (z.B. Abnahme der Migräne-Stunden vs. Migräne-Tage), die Applikation (z.B. alle 4 Wochen s.c., Einmalinfusion i.v.) und die Therapiedauer (nur doppelblind über 12 Wochen oder zusätzlich mit Open-label-Phase). Darüber hinaus ist zu beachten, ob eine begleitende Prophylaxetherapie erlaubt und ein Medikamentenübergebrauch berücksichtigt war.

Welche Endpunkte zur klinischen Wirksamkeit sind besonders praxisrelevant?

Israel-Willner: Zur Beurteilung der Wirksamkeit der einzelnen CGRP-Antikörper relevant sind vor allem die Abnahme der Migräne-Tage und der Kopfschmerz tage pro Monat, der monatliche Verbrauch an akuter Schmerzmedikation und die Verbesserung der Lebensqualität als ein sehr wichtiges „Patient Related Outcome“ (PRO)-Kriterium.

Welches Potenzial für die Migräne-Prophylaxe hat diese neue Klasse der CGRP-Antikörper aus Ihrer Sicht?

Israel-Willner: Das Potential der neuen Medikamente ist als hoch einzuschätzen, da es sich um eine erste spezifische Option für die Prophylaxe der Migräne

handelt. Das Nebenwirkungsspektrum ist aktuell anhand der Sicherheitsdaten als deutlich günstiger als das der bislang zugelassenen Substanzen zu bewerten. Es zeichnet sich ab, dass auch die Wirkung sehr viel schneller (innerhalb der ersten vier Wochen oder sogar früher) eintritt. Durch die Applikation, jedenfalls im Fall der Subkutan-Injektion, ist auch die Anwendung vereinfacht.

Haben Sie persönliche Erfahrungen mit der CGRP-Antikörper-Therapie?

Israel-Willner: Unser Kopfschmerzzentrum hat an mehreren Phase-II- und -III-Studien zu CGRP-Antikörpern in der Migräne-Prophylaxe teilgenommen bzw. nimmt noch teil. Viele Migräne-Patienten (episodisch und chronisch) haben anhaltend profitiert. Manche hatten eine Reduktion

der monatlichen Migräne-Tage um 75%. In einer Langzeitanwendungsstudie werden Patienten mit episodischer Migräne bei anhaltender Wirksamkeit und fehlenden Nebenwirkungen nun seit mehr als vier Jahren behandelt. Die Abbrecherquote liegt dabei bei 0, was nicht zuletzt auch ein Maß für die Patientenzufriedenheit darstellt. Schwerwiegende Ereignisse, die in sicherem Zusammenhang mit der Medikation stehen, wurden in unserem Zentrum bislang nicht beobachtet.

Literatur

1. Mitsikostas DD, Reuter U, Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 000–000 [doi: 10.1097/WCO.0000000000000438]; 2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33(9): 629–808;
3. Lipton RB et al., A self-administered screener for migraine in primary care – the ID Migraine™ validation study. *Neurology* 2003; 61: 375–82

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höttingberg
© 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH



Dr. med. Heike Israel-Willner, Kopfschmerzzentrum am Campus Mitte (CCM), Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité, Berlin, Universitätsmedizin Berlin



D3-Rezeptorantagonisten gegen Opioidsucht?

Im Modell der opioidabhängigen Ratte wurden die beiden neuen selektiven DopaminD3-Rezeptorantagonisten/partielle Agonisten CAB2-015 und BAK4-54 eingesetzt. Die Vorbehandlung mit den hochaffinen D3R-Liganden (0,4–10 mg/kg KG, i.p.) hemmte dosisabhängig sowohl das Oxycodon-Suchverhalten als auch die Oxycodon-Selbstadministration der Tiere deutlich. Die Oxycodon-verstärkte lokomotorische Aktivität wurde ebenfalls reduziert. D3R-Antagonisten wie CAB2-015 und BAK4-54 könnten in der Behandlung der Opioidabhängigkeit einen Nutzen haben.

You ZB et al.: The novel dopamine D3 receptor antagonists/partial agonists CAB2-015 and BAK4-54 inhibit oxycodone... Neuropharmacology 2017; 126: 190-9

Phase-II-Studie zu Ponezumab

Der monoklonale anti-Aβ-Antikörper Ponezumab wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie bei 24 Alzheimer-Patienten (MMST: 16 - 26) ein Jahr lang monatlich in zwei Dosisschemata verabreicht (Placebo: n = 12) und gut vertragen. Die Ponezumab-Konzentrationen stiegen im Plasma an, blieben im Liquor aber gering. Die Plasmaspiegel von Aβ₁₋₄₀ und Aβ₁₋₄₂ erhöhten sich dosisabhängig, allerdings war Ponezumab nicht wirksam: Liquor-Biomarker, Amyloidlast im Gehirn (im PIB-PET), Kognition und andere klinische Parameter der Patienten wurden nicht beeinflusst.

Landen JW et al.: Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's ... Alzheimers Dement (NY) 2017; 3(3): 393-401

Antipsychotischer GPR52-Agonist

FTBMT ist ein neuer selektiver Agonist am G protein-coupled receptor 52 (GPR52). Verschiedene Tiermodelle zeigen antipsychotische und prokognitive Eigenschaften: Auf die MK-801-induzierte Hyperaktivität der Maus (als Psychosemodell) wirkte FTBMT hemmend, ohne Katalepsien zu induzieren. Bei der Ratte verringerte er die MK-801-induzierten Defizite im Arbeitsgedächtnis und verbesserte die Wiedererkennung. Dies harmoniert mit einer erhöhten c-fos-Expression in kognitionsrelevanten Hirnregionen wie dem entorhinalen Kortex, medialen Präfrontal und Hippokampus. Mit seinem von anderen Antipsychotika verschiedenen pharmakologischen Profil könnte sich FTBMT zur Therapie der positiven und kognitiven Symptome der Schizophrenie eignen.

Nishiyama K et al.: FTBMT, a novel and selective GPR52 agonist, demonstrates antipsychotic J Pharmacol Exp Ther 2017; 363(2): 253-64

Drittes Trimenon

Mehr als ein Drittel der Frauen hat RLS

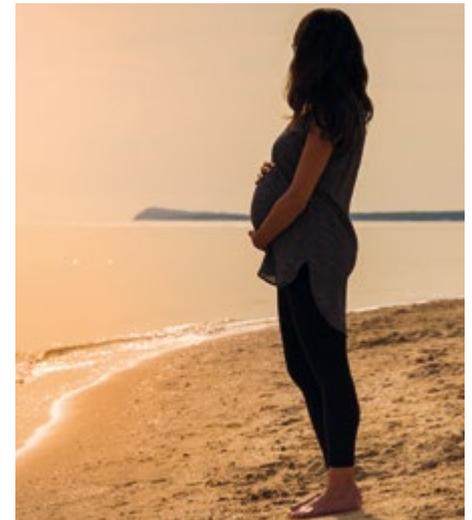
Schlafprobleme sind bei schwangeren Frauen häufig. In einer retrospektiven Studie wurde jetzt untersucht, wie viele Frauen im letzten Schwangerschaftsdrittel unter RLS-Symptomen leiden und inwieweit diese mit etwaigen Schlaf-Wachstörungen in Zusammenhang stehen.

In einer Kohorte von 1563 Frauen im dritten Trimenon (2007 bis 2010) wurden die demographischen und klinischen Daten den Krankenakten entnommen und ein RLS anhand der Brief Restless Legs Scale mit vier Items (basierend auf den Kriterien der International Restless Legs Study Group, IRLSSG) diagnostiziert. Mittels General Sleep Disturbance Scale (GSDS) mit 21 Items wurden die Parameter Schlafqualität und schlafbedingte Alltagsbeeinträchtigung abgefragt. Eine exzessive Tagesmüdigkeit wurde mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS; Score ≥ 10) erfasst.

Mehr als ein Drittel der Schwangeren (n = 558; 36%) wiesen nach der Brief Restless Legs Scale ein RLS auf. Davon litt die Hälfte unter einer mittelschweren (2–3 mal/Woche; 23%) oder schweren RLS-Symptomatik (≥ 4 mal/Woche; 26%).

Wie vermutet, wiesen die RLS-Betroffenen gegenüber den Schwangeren ohne RLS jeweils signifikant häufiger eine schlechte Schlafqualität (85% vs. 70%), schlafbedingte Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen (80% vs. 66%) und exzessive Tagesmüdigkeit (49% vs. 37%) auf (je p < 0,001).

Der auf BMI, Diabetes etc. adjustierten Regressionsanalyse zufolge in etwa verdoppelt waren die Wahrscheinlichkeiten für eine schlechte Schlafqualität (Odds Ratio: 2,2, 95%-KI: 1,7–2,9) und eine schlafbedingte Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen (OR: 1,9; 95%-KI: 1,4–2,4) und um 60% erhöht für eine



exzessive Tagesmüdigkeit der Frauen (OR: 1,6; 95%-KI: 1,3–2,0).

Außerdem fand sich eine „dosis-abhängige“ Beziehung zwischen der Schwere der RLS-Beschwerden und dem Ausmaß jedes einzelnen Schlafparameters. Das Risiko für eine mangelhafte Schlafqualität beispielsweise hatte bei 1–4 RLS-Beschwerden pro Monat eine OR von 1,62, bei 2–3 Beschwerden pro Woche eine OR von 2,08 und bei täglichen oder fast täglichen RLS-Symptomen eine OR von 2,98.

Im Hinblick auf verschiedene Parameter der Entbindung (Rate an Kaiserschnitten, Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR-Score) hatte ein RLS keine negativen Auswirkungen. **JL**

K Dunietz GL et al.: Restless legs syndrome and sleep-wake disturbances in pregnancy. J Clin Sleep Med 2017; 13(7): 863-70

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171484

KOMMENTAR

Das dritte Trimenon gilt als Phase der höchsten RLS-Prävalenz. In dieser unselektierten Kohorte von Schwangeren waren 36% der Schwangeren betroffen. Die RLS-Beschwerden tragen offenbar maßgeblich zu den Schlaf- und Tageswachheitsproblemen bei, die werdende Mütter oft stark belasten. Auch Gynäkologen/innen sollten sich dieser Zusammenhänge bewusst sein und – so die Empfehlung der Autoren – Schwangere regelmäßig auf ein RLS screenen und ggf. behandeln (z. B. mit einer Eisen-Supplementierung).

Frage 8: In der Gruppe der RLS-Betroffenen betrug die Odds Ratio für eine schlechte Schlafqualität

- A 1,6
- B 1,7
- C 1,9
- D 2,0
- E 2,2

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Deutscher Schmerzkongress 2017, 11.–14. Okt. 2017 in Mannheim

Mit dem Patienten gemeinsam die Therapie optimieren

Die Jahrestagung der Deutschen Schmerzgesellschaft (DSG) e.V. und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) e.V., kurz Deutscher Schmerzkongress 2017, stand unter dem Motto „Gemeinsam entscheiden“. Mit etwa 40 wissenschaftlichen Symposien (einschl. Pflegesymposien) sowie zahlreichen Kursen und Seminaren deckte der Schmerzkongress, der etwa 2000 Besucher verzeichnen konnte, das gesamte Themenspektrum der Schmerzdiagnostik und -therapie ab.

Hier eine Auswahl der in Mannheim diskutierten Themen.

Der Patient als Partner

Eine partizipative Entscheidungsfindung („shared decision making“, SDM) ist auch in der Schmerzmedizin ein Gebot der Zeit (und in den Leitlinien der Schmerzmedizin gefordert). Sie ist besonders nützlich, wenn mehrere evidenzbasierte, in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig geltende Behandlungsmethoden zur Wahl stehen. Hier kommt es – auch im Hinblick auf die Adhärenz – auf die individuellen Präferenzen des Patienten an. Dies betrifft auch die möglichen Nebenwirkungen, die für verschiedene Patienten von ganz unterschiedlicher Bedeutung sein können. Als Beispiel nannte Kongresspräsident *Prof. Winfried Häuser*, Saarbrücken, die Therapie bei neuropathischen Schmerzen, für die Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide zur Verfügung stehen. Will ein Patient auf keinen Fall das Risiko einer Gewichtszunahme eingehen, fallen bereits einige Therapieoptionen weg.

Um eine partnerschaftliche Entscheidungsfindung in der Schmerzmedizin zu implementieren und den Patienten dabei zu einem gleichberechtigten Partner zu machen, müssen neue Wege beschritten werden. Unter Vermeidung medizinischer Fachausdrücke sollte der Arzt die Erwartungen, Wünsche, Sorgen und Ideen des Patienten erfragen und ihn unterstützen, die eigenen Präferenzen zu erkennen, erläuterte *Häuser*. Dies bedeutet auch, dass der behandelnde Arzt sein Kommunikationsverhalten prüfen und ggf. anpassen sollte.

Migräne unterbehandelt

Einer in Mannheim vorgestellten repräsentativen DMKG-Umfrage zufolge berichteten 40,2% der Befragten einen Kopfschmerz in den

letzten sechs Monaten, darunter eine Migräne bei 3,8% der Männer und 10,9% der Frauen, mehrheitlich an ein bis drei Tagen pro Monat. Viele Patienten behandelten sich mit frei verkäuflichen Analgetika selbst. Einen Arzt hatte nur etwa die Hälfte konsultiert. Eine Migräne wird deutlich häufiger durch Fachärzte als durch Hausärzte diagnostiziert und adäquat behandelt.

Nur 20% der Befragten mit häufiger episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat) waren medikamentös behandelt worden. „Die Migräne-Prophylaxe bietet“, betonte DMKG-Vizepräsident *Prof. Andreas Straube*, München, „gute Chancen, die Zahl der Kopfschmerztage zu senken, und sollte deshalb allen Patienten angeboten werden.“

Nicht-medikamentöse Verfahren

Noch zu wenig bekannt ist, so Kongresspräsident *Prof. Matthias Keidel*, Bad Neustadt/Saale, dass auch nicht-medikamentöse Therapien wie Entspannungsverfahren, Ausdauer-sport, Biofeedback und die kognitive Verhaltenstherapie bei der Migräne hilfreich sein können. Wie *Anke Pielsticker*, München darlegte, kann bei Kopfschmerz auch die Hypnose bzw. Selbshypnose eine sinnvolle Ergänzung bewährter Psychotherapieverfahren sein.

Stellenwert von Cannabis

Seit März 2017 können Patienten „mit schwerwiegenden Erkrankungen“ auch Cannabis-basierte Arzneimittel zur Schmerzlinderung verschrieben werden, – und teilweise

wird dies nach dem stattgefundenen Medien-Hype von Patienten auch eingefordert, so DMKG-Präsidentin *PD Stefanie Förderreuther*, München. Dabei besteht „keine ausreichende Evidenz dafür“, so *Häuser*, dass Mittel wie Dronabinol, Nabilon, Medizinalhanf oder THC/CBD-Spray bei gastrointestinalen, rheumatischen oder Tumorschmerzen wirksam sind, wie auch eine Auswertung von elf systematischen Reviews ergeben hat. Ausnahme sei lediglich der neuropathische Schmerz. Von jeglichen Eigentherapien mit Cannabisblüten

rät der Experte dringend ab, da die Nebenwirkungen angesichts massiver Unterschiede in den THC-Konzentrationen einfach unvorhersehbar seien.

Evidenz fehlt gerade auch beim Kopfschmerz. Tierexperimentelle Daten zeigen einen möglichen Einfluss von Cannabinoiden auf die Cortical Spreading Depression (CSD), die als neurophysiologische Grundlage der Migräneaura gilt, doch liegen bislang keine Nachweise für eine Überlegenheit über Placebo oder

eine Gleichwertigkeit gegenüber etablierten Kopfschmerztherapien vor.

E-Health: Rise-up für Patienten mit Rückenschmerz

Für Patienten mit Rückenschmerz wurde das telemedizinische E-Health-Projekt Rise-up entwickelt, schilderte *Prof. Thomas Tölle*, München. Elektronisch vernetzt werden die Komponenten Therapienavigator für den Arzt (eine leitlinienbasierte Fallakte mit Behandlungsalgorithmen und einer Risikostratifizierung für die Schmerzchronifizierung) mit der Kaia-Rücken-App für den Patienten, die u. a. ein multimodales Behandlungsprogramm mit körperlichen und psychischen Übungen beinhaltet. Ziel von Rise-up ist die frühe Erkennung einer Chronifizierungstendenz, um ihr mit geeigneten (multimodalen) Interventionen (einschließlich App-Anleitungen für den Patienten) entgegenzuwirken. Gerade beim Rückenschmerz besteht eine äußerst fragmentierte Grundversorgungssituation, betonte *Tölle* in Mannheim, mit oft bis zu zehn konsultierten Ärzten. Das zunächst auf drei Jahre angelegte Projekt wird mit mehr als fünf Millionen Euro aus dem EU-Innovationsfonds gefördert.



iCBT und Körperübungen

Langzeiteffekte auf Beschäftigungsstatus?

Eine Depression torpediert u. a. die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen. Die Langzeiteffekte einer internet-basierten kognitiv-behavioralen Therapie (iCBT) und körperlicher Übungen auf Beschäftigungsstatus und Krankschreibungen wurde anhand von Subgruppenanalysen einer großen randomisierten kontrollierten Studie beschrieben.

Für die ursprüngliche dreiarmige Studie waren 945 vom Hausarzt ambulant behandelte Patienten mit einer Depression (Score des Patient Health Questionnaire-9 ≥ 10) zu einer iCBT, zu drei Intensitäten körperlicher Aktivierung (kA) oder einer Kontrollgruppe mit Standardbehandlung (Treatment as usual, TAU) randomisiert worden. Beide Interventionen hatten gegenüber der Kontrollkondition positive Kurzzeiteffekte auf das klinische Outcome (Senkung der Depressivität, Besserung der psychosozialen Funktionen) und die Arbeitsfähigkeit gezeigt. Für zwei Subgruppenanalysen zur Langzeitwirksamkeit (nach drei und zwölf Monaten) wurde die auswertbare Gesamtkohorte (n = 821; 73,4% weiblich) jetzt unterteilt in die anfänglich arbeitslosen (n = 118) und beschäftigten (n = 703) Patienten.

In der Gruppe der 118 anfänglich Unbeschäftigten aller Studienarme konnten nach einem Jahr 52,6% einen Arbeitsplatz vorweisen. Nach drei Monaten zeigten dabei gegenüber der TAU-Gruppe sowohl die kA- (Risikorate [RR]: 0,44) als auch die iCBT-Gruppe (RR: 0,37) paradoxerweise schlechtere Ergebnisse, allerdings hatte sich dieser Effekt nach einem Jahr in beiden Gruppen verflüchtigt und unterschied sich zwischen den Gruppen jetzt nicht mehr (RR: 0,97 bzw. 1,23).

Bei den 703 initial Beschäftigten ergab sich eine Reduktion der Langzeitkrankschreibungen nach einem Jahr von 7,8% auf 6,5%, aber weder in der kA- noch in der iCBT-Gruppe (RR: 1,4 bzw. 0,99) war der Unterschied gegenüber den Kontrollen signifikant.

KOMMENTAR

Enttäuschenderweise blieben die kurzfristigen Erfolge von iCBT und körperlicher Aktivierung auf den Beschäftigungsstatus (bei den initial Arbeitslosen) bzw. auf die Krankschreibungen (bei den initial Beschäftigten) nicht aufrechterhalten. Offenbar reicht eine klinisch relevante Besserung von Symptomen (und Funktionalität) nicht aus, um die Arbeitssituation der Patienten auf Dauer zu verbessern, d. h. es bedarf zusätzlicher Maßnahmen.

Die selbstbeurteilte Arbeitsfähigkeit (nach dem Work Ability Index) als sekundärer Endpunkt nahm ebenfalls zu – doch nach einem Jahr erneut ohne signifikante Unterschiede zwischen den drei Studienarmen. **JL**

Metaanalyse belegt Wirksamkeit

Tranlycypromin bei therapieresistenter Depression

Bei schweren Depressionen erweisen sich viele Antidepressiva – trotz mittlerweile zahlreicher Wirkansätze – als nicht erfolgreich. Im Falle therapieresistenter Depressionen (TRD) lohnt sich ein Behandlungsversuch mit dem MAO-Hemmer Tranlycypromin, wie eine jüngst publizierte Metaanalyse belegt. Dies berichteten erfahrene Psychiater auf einem Symposium von Aristo Pharma beim DGPPN/WPA World Congress 2017 in Berlin.

Tranlycypromin ist das einzige in Deutschland zugelassene Antidepressivum, das selektiv und irreversibel sowohl die MAO-A als auch die MAO-B hemmt, schilderte der niedergelassene Psychiater *Dr. Roland Ricken*, Berlin. In einer aktuellen Metaanalyse wurden 23 kontrollierte Studien mit insgesamt 1536 Patienten ausgewertet. Danach war Tranlycypromin in der Intention-to-treat (ITT)-Population gegenüber Placebo (mit hoher Effektstärke) signifikant wirksamer. Im Head-to-head-Vergleich mit anderen Antidepressiva war der MAO-Hemmer bei Patienten mit Nicht-TRD vergleichbar wirksam. Doch wurde Tranlycypromin bei Patienten mit TRD eingesetzt, ergab sich ein differenzierteres Bild. Im Vergleich mit bei TRD etablierten Antidepressiva (andere MAO-Hemmer, Venlafaxin/Mirtazapin-Kombination etc.) war kein relevanter Unterschied erkennbar, konstatiert *Ricken*. „Bei dem Vergleich mit Antidepressiva, die nicht bei TRD etabliert sind, fiel die Differenz aber eindeutig zugunsten Tranlycypromin aus.“ Somit sieht der Psychiater in der Metaanalyse einen doppelten Wirksamkeitsnachweis: für Depressionen und für TRD nach erfolglosen Therapieversuchen mit TZA, SSRI, SSNRI und einer Augmentation.

Nach den Worten von *Prof. Manfred Ger-*



K Kaldo V et al.: Effects of internet-based cognitive behavioural therapy ... *Occup Environ Med* 2017 [Epub 26. Sept.; doi: 10.1136/oemed-2017-104326.] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171507

lach, Würzburg, ist die MAO eine nach wie vor zeitgemäße pharmakologische Zielstruktur. Dabei geht die spezifische Wirksamkeit von Tranlycypromin auf sein besonderes pharmakologisches Profil zurück. Zusätzliche antidepressive Effekte könnten auf Wirkungen auf die noradrenerge Transmission, Stressregulation, Neurogenese und Transkriptionsfaktoren beruhen. U. a. weist der MAO-Hemmer nur ein geringes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial auf. „Zu beachten ist lediglich die Einhaltung einer tyraminarmen Diät“, so der Pharmakologe in Berlin.

Wie *Prof. Willem A. Nolen*, Groningen, aus seinen langjährigen Erfahrungen mit der irreversiblen MAO-Hemmung ergänzte, zeichnet sich Tranlycypromin im Behandlungsalltag durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. So hat das Medikament keine zentral anticholinerge Aktivität, geht mit keinen relevanten EKG-Veränderungen einher, beeinflusst die Hämostase nicht, führt zu keiner Sedierung und kaum zu Gewichtszunahmen. **RF**

LUNCHSYMPOSIUM

„Tranlycypromin – effektives und sicheres Management therapieresistenter Depressionen“, DGPPN/WPA-Kongress 2017, Berlin, 09. Oktober 2017. Veranstalter: Aristo Pharma
Tranlycypromin: Jatrosom®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171491

Prävalenz, Merkmale und Verlauf

Pseudobulbäre Affektstörung bei ALS

Eine pseudobulbäre Affektstörung (PBA), gekennzeichnet durch pathologische (situativ unangemessene) Gefühlsäußerungen wie Weinen und Lachen ist bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) mit einer geschätzten Prävalenz von 20 bis > 50% alles andere als selten – und häufig fehl- bzw. unterdiagnostiziert. Zudem liegen nur begrenzte Informationen über assoziierte klinische Merkmale und auch den Verlauf vor. Damit befassten sich jetzt US-Neurologen.

Per Tablet im Wartezimmer beurteilten 735 konsekutiv ambulant behandelte ALS-Patienten (2006–2015) ihre PBA-Symptome nach der Center for Neurologic Study-Lability Scale (CNS-LS: 7–35 Punkte) und ihre ALS-bedingten Funktionseinschränkungen/Symptome nach der Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R). Depressive Symptome wurden mittels Patient Health Questionnaire (PHQ-9; Score ≥ 10) erhoben.

Klinisch relevante PBA-Symptome (CNS-LS-Score ≥ 13) fanden sich bei 209 der 735 Patienten (28,4%). Diese gingen u. a. einher mit bulbären (Erst)symptomen wie Sprech-

und Schluckstörungen, Defiziten des oberen Motorneurons sowie mit kognitiver Beeinträchtigung, Depression und einer niedrigeren Lebensqualität.

In einer multivariaten Analyse prädizierten folgende fünf Faktoren die PBA signifikant: ALSFRS-R-Subscore für Bulbärsymptome und Grobmotorik (je $p < 0,001$), weibliches Geschlecht ($p = 0,012$), jüngeres Alter ($p = 0,01$) und kürzere Krankheitsdauer ($p = 0,024$). In der Summe resultierte eine Vorhersagegenauigkeit von 74%.

Das (von Frauen mit PBA häufiger als von Männern berichtete) Weinen korrelierte hochsignifikant mit der Depression



KOMMENTAR

Obwohl bei den ALS-Patienten mit den Fragebögen CNS-LS und PHQ-9 relativ gut zwischen dem neuropsychiatrischen Symptom PBA und einer depressiven Störung unterschieden werden kann, bestehen zwischen beiden etliche Überlappungen. Dies sollte beim Screening beachtet werden. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Prävalenz und Korrelationen sollten ferner Weinen, Lachen und Depression stets als separate Outcome-Parameter – und nach Geschlecht stratifiziert – erhoben werden. Die Autoren empfehlen insbesondere, das PBA-Screening bei Frauen mit ALS, die viel weinen, sehr sorgfältig durchzuführen.

nach PGQ-9 und ging mit einer schlechteren Lebensqualität einher. Auf das insgesamt seltene, bei Männern häufigere PBA-Symptom Lachen traf dies nicht zu.

Ein weiterer Befund bei den 416 Patienten mit wiederholten CNS-LS-Erhebungen war, dass die PBA-Symptome im Krankheitsverlauf relativ langsam zunahmen, um 0,67 Punkte pro Jahr. **JL**

K Thakore NJ, Pioro EP: Laughter, crying and sadness in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(10): 825-31

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171508

Antisense-Oligonukleotid bei SMA

Wichtige motorische Meilensteine

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, potentiell lebensbedrohliche neuromuskuläre Erkrankung. Mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen steht nun seit Juni vergangenen Jahres erstmals ein zugelassener Wirkstoff zur Verfügung. Die neue Behandlungsoption wurde auf einem von Biogen unterstützten Satellitensymposium beim DGKJ in Köln diskutiert.

Die SMA gehört zu den seltenen Erkrankungen. In Deutschland ist jährlich schätzungsweise einer von 10 000 Menschen betroffen. Für die gezielte Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA), die 95% aller SMA-Fälle ausmacht, steht nun das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen zur Verfügung. Er kann bei der juvenilen sowie bei der später beginnenden SMA eingesetzt werden. Die Zulassung basiert im Wesentlichen auf den überzeugenden Ergebnissen der ENDEAR- und der CHERISH-Studie.

In der ENDEAR-Studie wurden Säuglinge im Alter ≤ 7 Monaten mit der Diagnose SMA und

einem Symptombeginn vor dem sechsten Lebensmonat 2:1-randomisiert mit Nusinersen oder einer Scheinintervention behandelt. Unter Verum lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei 83% gegenüber 58% in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention, erläuterte Prof. Andreas Hahn, Gießen. Deutlich größer war auch der Anteil der Patienten, die die klassischen motorischen Meilensteine (Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen etc.) erreichten und damit als Responder eingestuft wurden:

Unter Nusinersen waren dies 51% versus 0% der Kinder in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).

„Das ist ein hochsignifikanter Unterschied“, kommentierte Hahn in Köln. Und in der CHERISH-Studie entwickelten sich die anhand der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded beurteilten motorischen Fähigkeiten unter Nusinersen hochsignifikant und mit klinischer Relevanz vorteilhafter als unter der Scheinintervention (um durchschnittlich 4,9 Punkte; $p = 0,0000001$).

Um den betroffenen Kindern möglichst gute Chancen zu geben, sollten sie bei Verdacht auf eine SMA zur weiteren Abklärung und zum therapeutischen Management an ein spezialisiertes Zentrum verwiesen werden. Eine Liste dieser Einrichtungen findet sich unter <http://bit.ly/SMA-DGM>. **BF**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Neue Therapieoption für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Köln, 21. Sept. 2017. Veranstalter: Biogen

Nusinersen: Spinraza®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171509



Mikroglia-Aktivierung bei Zwangskranken

Entzündung in neuronalen Netzwerken

Vermutet wird, dass bei einem gewissen Teil zwangsgestörter Patienten, vor allem jenen mit zusätzlichen neuropsychiatrischen Symptomen, in den Basalganglien neuroinflammatorische Prozesse ablaufen. Dies könnte auch auf andere Hirnstrukturen zutreffen.

In Kanada unterzogen sich 20 nicht-medikamentös behandelte zwangsgestörte Patienten und 20 altersentsprechende Gesunde (durchschnittliches Alter jeweils etwa 27 Jahre) einer PET-Untersuchung mit dem hochwertigen TSPO-bindenden Radiotracer der zweiten Generation ¹⁸F-FEPPA. Der Radioligand, der am Translocator-Protein (TSPO) bindet, soll lokale Entzündungsvorgänge im Hirngewebe anzeigen: Die TSPO-Expression (in der Bildgebung indiziert durch das TSPO-Verteilungsvolumen, TSPO-VT) steigt, wenn die Mikroglia im Zuge neuroinflammatorischer Prozesse aktiviert wird.

In dieser Studie wurde das TSPO-VT primär in Strukturen des sog. kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerks (CSTC) wie dorsalen Nucl. caudatus, Orbitofrontalkortex, Thalamus, ventralen Striatum, dorsalen Putamen und im anterioren Cingulumkortex (ACC) untersucht. In diesen Regionen hatten schon frühere Studien an Zwangskranken erhöhte TSPO-VT gezeigt. Die Zwänge der Studienteilnehmer wurden mit der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) quantifiziert.

In der Gruppe der Zwangspatienten war das TSPO-VT in all den genannten Regionen signifikant um 31%–36%, durchschnittlich 32% höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ bis $p = 0,004$). Ausnahme war der ACC mit einem geringeren Anstieg um nur 23,5%.

Auch in anderen Regionen der grauen Substanz wie Temporal- und (inferiorer) Parietalkortex, Hippokampus, Insula etc. wurden in der Gruppe der Zwangskranken gegenüber den Kontrollen TSPO-VT-Anstiege beobachtet,



SSRI-Therapie der Panikstörung

Frühe Besserung – anhaltende Remission

Bei Patienten mit Panikstörung wurde unter dem SSRI Paroxetin nach früh sichtbaren Faktoren für eine anhaltende Remission und einen Therapieabbruch gesucht.

79 Patienten mit einer Panikerkrankung wurden zwölf Monate lang mit 10–40 mg/d Paroxetin behandelt. Insgesamt erreichten 52 Teilnehmer (65,8%) mindestens zeitweise eine Remission (Clinical Global Impression Scale – Severity [CGI-S] Score 1 oder 2). 43 Patienten (54,4%) brachen die Therapie (aus unterschiedlichen Gründen) ab. Auf der Suche nach prädiktiven Faktoren für die Remissions- und Therapieabbruchs-Wahrscheinlichkeit wurden Variablen wie Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum, Ausbildungsstand, 5-HTTLPR- und rs6295-Genotyp sowie komorbide körperliche Krankheiten, Depressionen und Agoraphobien – und die Besserung (CGI-Improvement [CGI-I]-Score 1–3 nach zwei Wochen) geprüft.

Nur die frühe CGI-I-Besserung war ein signifikanter prädiktiver Faktor für das Erreichen einer späteren CGI-S-Remission: Gegenüber den übrigen Patienten war ihre Remissionswahrscheinlichkeit 2,7-fach höher (Hazard Ratio: 2,709; 95%-KI: 1,177–6,235; $p = 0,019$).

Umgekehrt wirkte sich die frühe Besserung auch auf das Risiko einer Therapieunterbrechung als prädiktiver Faktor vorteilhaft aus

die allerdings mit Werten zwischen +22% und +29% meist etwas geringer ausfielen.

Interessanterweise korrelierten die TSPO-VT-Werte im Orbitofrontalkortex signifikant mit den Y-BOCS-Werten für die Stressschwere bei Unterdrückung des Zwangsverhaltens ($r = 0,62$; $p = 0,005$). **JL**

Attwells S et al.: Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(8): 833-40

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171485

Frage 9: In welcher Region betragen die TSPO-VT-Anstiege gegenüber den Kontrollen < 31%?

- A Nucl. caudatus
- B ventrales Striatum
- C dorsales Putamen
- D anteriorer Cingulumkortex
- E Orbitofrontalkortex

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

In dieser PET-Studie wurden erstmals bei Zwangskranken Entzündungsmarker in Strukturen des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerks (CSTC) nachgewiesen. Die regionale Verteilung der TSPO-VT-Anstiege spricht dafür, die autoimmunologische/neuroinflammatorische Theorie der Zwangsstörung über die Basalganglien hinaus auf das CSTC-Netzwerk zu erweitern – und z. B. auch dort nach Autoantikörpern zu suchen. Die Zusammenhänge implizieren ferner, potenzielle neuromodulatorische bzw. immunmodulatorische Behandlungen (z. B. mit Minocyclin) nicht auf zwangserkrankte Kinder zu beschränken, sondern auch bei Erwachsenen zu erforschen.

KOMMENTAR

Unter vielen Variablen erwies sich einzig eine frühe Globalbesserung nach CGI als signifikanter Prädiktor für anhaltende Remission der Panikstörung und Fortführung der SSRI-Therapie. Dieser Zusammenhang kann sich im Praxisalltag auf die Entscheidung über eine frühe Therapieoptimierung auswirken. Einschränkend muss beachtet werden, dass die eingesetzte CGI-Skala kein Panikstörungsspezifisches Instrument ist.

PANGAEA und PASSAGE – Neues vom ECTRIMS 2017

Frühen Einsatz von Fingolimod erwägen

Vor etwa sechseinhalb Jahren wurde Fingolimod (Gilenya®) als erste orale Therapie der Multiplen Sklerose (MS) in der EU eingeführt. Daten des umfangreichen klinischen Studienprogramms und die Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag belegen seine konsistente hohe Wirksamkeit. Jetzt zeigen beim ECTRIMS in Paris vorgestellte Auswertungen der Registerstudien PANGAEA, PANGAEA 2.0 und PASSAGE, dass die Patienten von einer frühen Umstellung auf Fingolimod deutlich und anhaltend profitieren – unabhängig von der Art der Vortherapie.

Fingolimod kann die MS-Schlüsselparameter Schubrate, Behinderungsprogression, MRT-Läsionen und Hirnatrophie signifikant positiv beeinflussen.^{1,2}

PANGAEA: Schubrate sinkt drastisch, EDSS bleibt stabil

Die Wirksamkeit zeigt sich auch im Therapiealltag: In die prospektive nicht-interventionelle Registerstudie PANGAEA wurden von 2011 bis 2013 an 374 Zentren 4229 Patienten mit aktiver schubförmig-remittierender MS (RRMS) eingeschlossen und mittlerweile bis zu fünf Jahre lang mit Fingolimod behandelt.³ Im ersten Jahr nach dem Wechsel auf Fingolimod sank die jährliche Schubrate (ARR) von 1,6 in der aktuellen Auswertung (Baseline: n = 3179) unabhängig von der Vortherapie signifikant auf 0,45, also um > 72% (p < 0,001).³ Der nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsgrad (nach EDSS) war über vier Jahre unter Fingolimod bei 89,5%–92,1% der Patienten stabil oder besser. EDSS-Verbesserungen

erreichten dabei 12,0%–14,2% der Patienten.³ Darüber hinaus blieben in jedem Jahr mehr als 90% der Patienten ihrer Fingolimod-Therapie treu.⁴

Patienten mit nur einer Vortherapie profitieren am stärksten

Für die Studie PANGAEA 2.0 wurden ab 2015 bis 2017 (Jan.) 1419 Patienten rekrutiert.⁵ Gegenüber PANGAEA erhielten diese Patienten Fingolimod früher. Sie waren im Durchschnitt u. a. kürzer erkrankt (7,2 vs. 8,2 Jahre), hatten einen geringeren Behinderungsgrad (EDSS: 2,2 vs. 3,1) und eine niedrigere ARR (1,3 vs. 1,6).⁶

In der aktuellen PANGAEA-2.0-Auswertung (n = 1116) waren ca 16% der Patienten therapienaiv, rund 41% hatten in ihrer Krankheitsgeschichte ein immunmodulierendes MS-Therapeutikum (DMT) erhalten, die übrigen mehrere DMTs. Patienten mit nur einer DMT-Vortherapie profitierten von dem Wechsel besonders stark: Die ARR sank bei ihnen nach der Umstellung auf Fingolimod innerhalb der folgen-

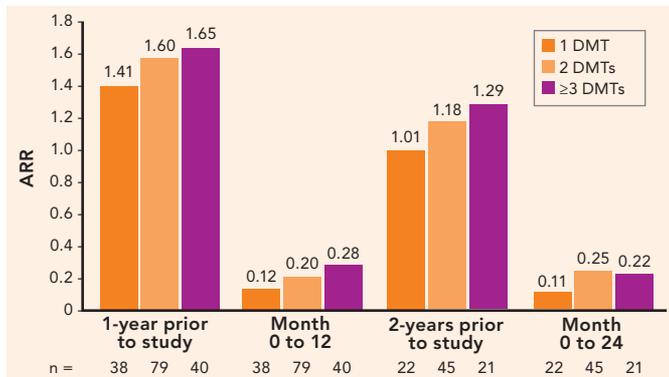


Abb. 1 Mit oralen DMTs vorbehandelte MS-Patienten im Therapiealltag: In der Registerstudie PASSAGE war die Schubratenreduktion (ARR) nach dem Wechsel auf Fingolimod um so größer, je weniger DMTs die RRMS-Patienten zuvor erhalten hatten. Mod. nach [7]

Umfangreiche Erfahrungen

In der EU ist Gilenya® zugelassen für Erwachsene mit hoch aktiver RRMS.⁸ Ärzte können ihre Therapiewahl auf eine solide Basis stützen: Weltweit wurden mehr als 217 000 Patienten mit Fingolimod behandelt (mehr als 480 000 Patientenjahre).⁹

rapien ergab hier ebenfalls, dass die Patienten mit nur einer Vorbehandlung nach dem Wechsel auf Fingolimod die höchste ARR-Reduktion erreichten. Dieser Effekt zeigt sich auch in der Kohorte (n = 159) mit Umstellung von anderen oralen DMTs (Dimethylfumarat, Teriflunomid): Hier sank die ARR von 1,41 nach einem Jahr auf 0,12 (Abb. 1).⁷

Fazit: Rechtzeitig auf Fingolimod einstellen

In den klinischen Studien und im „Real world“-Setting zeigt Fingolimod – bei guter Verträglichkeit, Sicherheit und Adhärenz – eine konsistent hohe Wirksamkeit. Die aktuellen Analysen der Registerdaten belegen zudem, dass die MS-Patienten umso stärker von einer Umstellung auf Fingolimod profitieren, je früher diese stattfindet und je weniger verschiedene Vortherapien sie zuvor erhalten haben – und dass die Ärzte Fingolimod in der Praxis heute zunehmend früher zur Therapieoptimierung einsetzen.

Literatur

- Giovannoni G et al., „No evident disease activity“: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017 [doi 10.1177/1352458517703193]
- De Stefano N et al., Effect of Fingolimod on Brain Volume Loss in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017; 31(4): 289-305;
- Ziemssen T et al.: 5 years effectiveness of fingolimod in daily clinical practice: results of the non-interventional study PANGAEA. Poster P745, ECTRIMS 2017, Paris;
- Ziemssen T et al., 5 years safety of fingolimod in real world: Results from PANGAEA, a non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod in Germany. Poster IP576, DGN 2017, Leipzig;
- Cornelissen C et al., First interim results of PANGAEA 2.0: Patients switching to fingolimod from other oral DMTs in daily clinical routine. Poster P1136, ECTRIMS 2017, Paris;
- Cornelissen C et al., The fingolimod patient profile 2011 and 2017: A comparison of two non-interventional studies PANGAEA and PANGAEA 2.0. Poster P1137, ECTRIMS 2017, Paris;
- Ziemssen T et al., Effect of Early Switch to Fingolimod From Other Oral Therapies in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Poster P790, ECTRIMS 2017, Paris;
- Fachinformation Gilenya®;
- Novartis data on file

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg



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:

Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)

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: 2017 vom 1. Okt. 2016

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.
€ 65 zzgl. € 11,50 Inlandsporto;
Auslandsporto: € 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 Gebrauchsnamen, 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, 2017



geprüft Facharzt-Studie 2016

Blutungen unter ASS-Dauertherapie

Ältere Patienten stärker gefährdet

Etwa 40%–66% aller Erwachsenen im Alter ab 75 Jahren nehmen in den USA und Europa täglich Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) ein, davon etwa die Hälfte zur Sekundärprophylaxe nach ischämischem Ereignis. In einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurden nun die Blutungsrisiken unter einer ASS-Dauertherapie untersucht.

Eingeschlossen wurden mehr als 3166 Teilnehmer der Oxford Vascular Study (2002 bis 2013) mit erster transients ischämischer Attacke (TIA), ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Unter ihnen war etwa die Hälfte (n = 1582) im Alter ≥ 75 Jahre. Alle Patienten waren mit Aggregationshemmern (vorwiegend ASS) behandelt worden. Im Lauf der Nachbeobachtung stieg der Anteil an Patienten mit zusätzlicher Protonenpumpen-Hemmer-Einnahme (PPI) auf 87% an.

Im Follow-up-Zeitraum (13 509 Patientenjahre) ereigneten sich 405 erste Blutungsereignisse. Davon waren 218 gastrointestinal und 45 intrakranial, 142 betrafen andere Lokalisationen. 314 der 405 Patienten (78%) mussten wegen der Blutung stationär aufgenommen werden.

Während sich das Risiko einer non-majoren Blutung als altersunabhängig erwies, stieg das Risiko für eine majore Blutung mit dem Alter der Patienten steil an: Bei den ≥ 75-Jährigen betrug es gegenüber den Jüngeren mehr als das Dreifache (Hazard Ratio: 3,10; 95%-KI: 2,27–4,24; p < 0,0001). Als besonders stark vom Al-

ter abhängig erwies sich das Risiko tödlicher Blutungen: Bei den ≥ 75-Jährigen betrug die entsprechende HR 5,53 (p < 0,0001).

Ähnliches galt für majore obere Gastrointestinal(GI)-Blutungen bei den ≥ 75-Jährigen (HR: 4,13; 2,60–6,57; p < 0,0001). Wenn diese mit bleibenden Beeinträchtigungen/Tod einhergingen, lag die Wahrscheinlichkeit gegenüber den Jüngeren bei mehr als dem Zehnfachen (HR: 10,26; p < 0,0001).

Wie die Autoren betonen, war die Mehrzahl (62%) der oberen GI-Blutungen bei den älteren behindernd oder tödlich – und damit insgesamt deutlich häufiger gefährlich als die Hirnblutungen.

Beim Einsatz herkömmlicher PPI war die geschätzte Number needed to treat (NNT) zur Vermeidung einer behindernden oder tödlichen obere GI-Blutung über fünf Jahre ebenfalls stark altersabhängig: Lag sie bei den < 65-Jährigen bei 338, betrug sie bei den 85-Jährigen (n = 577) nur noch 25.

Li L et al.: Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet 2017; 390(10093): 490-9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/171487

KOMMENTAR

Langzeitstudien zur empfohlenen Dauertherapie nach ischämischen Ereignissen betreffen meistens Patienten im Alter < 75 Jahren. Hier wurde gezeigt, dass obere GI-Blutungen gerade bei den Älteren mehrheitlich durchaus nicht harmlos sind. Da Protonenpumpen-Hemmer (PPI) anderen Studien zufolge das Blutungsrisiko um 70% bis 90% reduzieren können, sprechen sich die Autoren dafür aus, den routinemäßigen Einsatz der PPI bei den ≥ 75-Jährigen in die Leitlinien aufzunehmen.

Frage 10: Das Risiko für behindernde/tödliche obere GI-Blutungen war bei den ≥ 75-Jährigen gegenüber den Jüngeren etwa

- A verdoppelt
- B verdreifacht
- C vervierfacht
- D verfünffacht
- E verzehnfacht

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: mauritius-images

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

THERAPIEOPTION

Mehr als Remission der depressiven Symptome

■ In der Therapie der Depression ist eine rein symptomatische Remission oft nicht ausreichend. Zusätzlich zur Symptommfreiheit umfassen moderne Behandlungskonzepte die möglichst vollständige Wiederherstellung des positiven Affekts, der sozialen Funktion und der Lebensqualität. Diese Ziele lassen sich Studien zufolge durch das Agomelatin (Valdoxan®, Servier) erreichen: Durch die agonistische Wirkung am MT₁/MT₂-Rezeptor und die antagonistische Wirkung am 5-HT_{2c}-Rezeptor verfügt dieses Antidepressivum bei allgemein guter Verträglichkeit über ein besonders breites Wirkprofil. Studien und Metaanalysen sowie praktische Erfahrungen belegen, dass Agomelatin über die schnelle und nachhaltige Besserung der klassischen Symptome hinaus auch die aus Patientensicht besonders relevanten Aspekte wie Lebensfreude, Motivation und Alltagsfunktion fördern kann.

MPH auch bei der ADHS Erwachsener

■ In der Therapie von Patienten mit ADHS ist das Stimulans Methylphenidat (MPH) der Goldstandard. Die Behandlung mit MPH führt häufig in kurzer Zeit zu einer deutlichen Besserung der ADHS-Symptomatik. Die Fähigkeit zur Konzentration steigt, der Patient kann sein Verhalten besser kontrollieren, so dass alltägliche Herausforderungen besser bewältigt werden können. Die Behandlungsoption existiert sowohl für Kinder- und Jugendliche als auch für Erwachsene mit ADHS. Das Unternehmen Medice bietet für die ADHS-Therapie drei MPH-Zubereitungen an: Medikinet®, Medikinet® retard und Medikinet®

adult®. Die retardierten Zubereitungen von MPH weisen eine Zweiphasen-Galenik auf, die sowohl eine rasch einsetzende als auch eine lang anhaltende Wirkstofffreisetzung zur kontinuierlichen Symptomkontrolle gewährleistet.

In Deutschland wieder verfügbar

■ In erneuten Verhandlungen haben sich der GKV-Spitzenverband und die Eisai GmbH auf einen Erstattungsbetrag für Perampanel (Fycompa®) geeinigt. Das Antiepileptikum war als Reaktion auf das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung, nach der ein Zusatznutzen für den Wirkstoff Perampanel nicht belegt sei, von Eisai im Jahr 2013 in Deutschland aus dem Vertrieb genommen worden. Ab dem 1. Dezember 2017 wird Perampanel hierzulande wieder auf dem herkömmlichen Weg verfügbar sein. Es ist in der EU bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren jeweils zur Zusatztherapie bei der Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung und von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (pGTKA) zugelassen. Das nur einmal täglich einzunehmende Perampanel unterscheidet sich von anderen derzeit erhältlichen Antiepileptika dadurch, dass es selektiv auf die AMPA-Rezeptoren wirkt.

NEUE STUDIENDATEN

Wirksam auch bei pädiatrischer MS

■ In der aktuellen Phase-III-Studie PARADIGMS werden die Sicherheit und Wirksamkeit des oralen Fingolimod (Gilenya®, Novartis) bei MS-erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von zehn bis 17 Jahren untersucht. Auf dem 7.ECTRIMS/ACTRIMS-

Die nächste Neuro-Depesche

CAVE: Typ-2-Diabetes- und Schlaganfall-Risiko unter diversen **Antipsychotika** quantifiziert

Zehnjahresdaten zur **Multiplen Sklerose:** Neurologisch stumme Läsionen können die Kognition verschlechtern

CME: Zeitfenster für Thrombektomie bei **Schlaganfall** bis zu 24 Stunden?

Alkoholkonsum brems signifikant die Hirnentwicklung Jugendlicher – besonders frontal

CME: Kognitives Training am Computer: **Demenz-Inzidenz** um ein Drittel verringert

Migräne: Konsensstatement zu Kontrazeptiva-Gefahren

Kongress in Paris wurden jetzt Daten veröffentlicht, nach denen die Fingolimod-Behandlung die Schubrate gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren signifikant um 82% verringerte ($p < 0,001$). Zusätzlich wurden die Behinderungsprogression und wichtige MRT-Parameter wie T2- und Gd-anreichernde T1-Läsionen sowie der Hirnvolumenverlust signifikant stärker reduziert als unter dem Vergleichsmedikament. Dabei traten unter Fingolimod weniger unerwünschte Ereignisse auf als in der Interferon-Gruppe. Novartis beabsichtigt, schon bald einen entsprechenden Zulassungsantrag bei der EMA einzureichen. Aktuell ist Fingolimod für die Therapie der pädiatrischen MS nicht zugelassen.

sowie Patienten mit früher primär progredienter MS (PPMS) unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer, des Grads der Behinderung und bildgebender Befunde, die auf eine entzündliche Aktivität hinweisen. Im Falle der Zulassung wird Ocrelizumab das erste und einzige Medikament für Patienten mit primär progredienter MS in der EU sein. Die endgültige Entscheidung der Europäischen Kommission über die Zulassung wird in den kommenden Monaten erwartet. Im Rahmen des Härtefallprogramms steht das Präparat den PPMS-Patienten in Deutschland schon seit Februar 2017 zur Verfügung.

CIDP-Therapie mit IVIG/SCIG

■ Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) kann mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) erfolgreich behandelt werden. Das 10%-ige Immunglobulin IgPro10 (Privigen®, CSL Behring) ist in der EU seit 2013 für die Initial- und Erhaltungstherapie der CIDP zugelassen. Eine zukünftige Alternative besteht in der Umstellung auf eine einmal wöchentliche subkutane Therapie (SCIG) mit dem 20%-igen Immunglobulin IgPro20 (Hizentra®), für das CSL Behring die Zulassung für die CIDP-Erhaltungstherapie in den USA und Europa bereits eingereicht hat.

PERSPEKTIVE

Positive Opinion für B-Zell-Therapie

■ Am 9. November 2017 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein positives Gutachten für die Anwendung von Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche) abgegeben: Dies betrifft Patienten mit einer aktiven schubförmigen multiplen Sklerose, die anhand bildgebender oder klinischer Befunde bestätigt wurde,



Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen 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.
- 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



Kennziffer: ND112017

VNR: 2760909007514920010

Einsendeschluss: 29.12.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

| | | A | B | C | D | E |
|--|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Welche Intervention war ... | S. 7 | <input type="checkbox"/> |
| 2. Wie hoch ist die ... | S. 11 | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was ist der wichtigste ... | S. 11 | <input type="checkbox"/> |
| 4. Welches NPS war für ... | S. 20 | <input type="checkbox"/> |
| 5. Gegenüber den mit Clozapin Behandelten ... | S. 25 | <input type="checkbox"/> |
| 6. Was besserte sich ... | S. 25 | <input type="checkbox"/> |
| 7. Welches Merkmal wies als ... | S. 31 | <input type="checkbox"/> |
| 8. In der Gruppe der RLS-Betroffenen ... | S. 34 | <input type="checkbox"/> |
| 9. In welcher Region ... | S. 38 | <input type="checkbox"/> |
| 10. Das Risiko für ... | S. 40 | <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.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO¹⁻³



XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- ▶ **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant²
- ▶ **verbessert** motorische und nicht-motorische Funktionen signifikant^{2,31}
- ▶ **kontrolliert** Dyskinesien signifikant³

XADAGO® steigert die Lebensqualität Ihrer Parkinson-Patienten auch in der Langzeitanwendung als Zusatztherapie zu Levodopa.²



Gewinner des
HEALTH:ANGEL AWARD

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

1. Borgohain R, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 2. Anand R, et al. First long-term (two-year) controlled study to evaluate treatment with safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. Presented at American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, USA, 9-16 April 2011. Poster P05.287. 3. Schapira AH, et al. Safinamide add-on to L-dopa: a randomized, placebo-controlled, 24-week global trial in patients with Parkinson's disease (PD) and motor fluctuations (SETTLE). Presented at American Academy of Neurology, 65th Annual Meeting, San Diego, 16-23 March 2013. Poster P01.062. 31. Ubaldo Bonuccelli, U. (2015). Effects of Safinamide on Motor Complications and Pain in Advancing Parkinson's Disease – Post Hoc Analyses of Pivotal Trials. *European Neurological Review*;10(2):176-81.

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (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, erbli. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. 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, Verwirrtheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visu.störung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklappen, 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; erektile 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, Zahinfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zvangsstör., 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, Erythropsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopecie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoxe, Ekchymose, lichenoider Keratose, nächtli. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Hamfluss; benigne Prostatatypyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen, vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämaturie/erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niederer Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolen, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Februar 2017. Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Str. 99, 10707 Berlin.