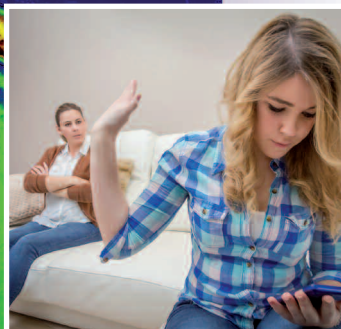


Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



mit
zertifizierter
Fortbildung

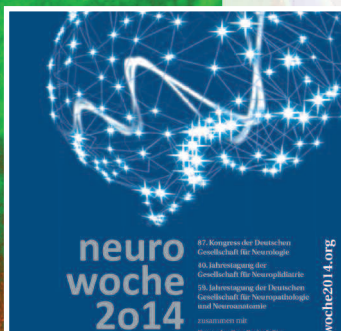


Internet-Sucht in Deutschland

Tablets und Smartphones allerorten. Wie häufig ist heute eine „pathologische Internetnutzung“ unter Jugendlichen?

Psychopathology

Seite 8



Neurowoche 2014

Die Neurologie in Deutschland kann sich sehen lassen. Etliche neue Studien „Made in Germany“ wurden jüngst auf der Neurowoche 2014 in München vorgestellt.

Kongressbericht

Seite 30

Multiple Sklerose

CAVE: Schilddrüsenprobleme unter der Therapie mit Interferon-beta.

Mult Scler

Seite 12

Schizophrenie

REHACOP: Negativsymptomatik und Funktionsniveau gebessert.

Schizophr Bull

Seite 26

Vaskuläre Erkrankungen

Schlaganfall-Risiko: Auf Autoimmun-Thyreoiditis screenen!

Neurology

Seite 31

Entschlossen die Zukunft planen!



Langfristige Chance ohne dauerhafte MS-Therapie^{1*}:

- **53 %** verbesserten sich im EDSS über 5 Jahre¹
- **84 %** waren progressionsfrei über 5 Jahre¹
- **68 %** waren schubfrei über 5 Jahre¹

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

¹ Coles AJ et al. Neurology 2012; 78(14):1069–1078.

^{*} 24 % der LEMTRADA[®]-Patienten erhielten im dritten Jahr eine weitere Behandlungsphase; in Jahr 4 bis 5 erhielten 6 % eine weitere Behandlungsphase.

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Alemtuzumab. **Zusammens.**: 1 Durchstechfl. à 1,2 ml enth.: 12 mg Alemtuzumab (10 mg/ml). Sonst. Bestandt.: Na₂HPO₄ · 2 H₂O, Na₂EDTA · 2 H₂O, KCl, KH₂PO₄, Polysorbat 80, NaCl, Wasser f. Injekt.-zwecke. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose m. aktiv. Erkrank., definiert durch klin. Befund od. Bildgeb. **Gegenanz.**: Überempfindl. gg. Alemtuzumab od. sonst. Bestandt., HIV-Infektion. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** AM unterliegt zusätzl. Überwachung, Hinw. z. Meldg v. Nebenwirkungen s. Fl. Pat. müssen Packungsbeilage, Patientenkarte u. Leitfaden f. Pat. ausgehändig bekommen u. üb. Risiken u. Nutzen d. Behandl. sowie Notwendigk. e. 48-Mo Nachbeobachtg informiert werden! Behandl. sollte v. e. in der MS-Behandl. erfahrenen Neurologen eingeleitet u. überwacht werden. Wirksamk. b. Kdr u. Jgdl. v. 0-18 J. nicht belegt, Anw. b. Kdr < 10 J. nicht angezeigt (keine Daten). Behandl. kann z. Bildg v. Autoantikörpern u. erhöht. Risiko f. Autoimmunerkrank. (inkl. idiopath. thrombozytopen. Purpura (ITP), Schilddrüsenerkr., Nephropathien (z.B. Goodpasture-Syndr.), Zytopenien führen! Zu Vorsichtsmaßn. u. Kontrollen s. Fl. Bes. Vorsicht b. Pat. m. and. Autoimmunerkr. als MS u. malign. Erkrank. i. d. Anamnese, Infusionsassoziierte Reakt. (IAR) können auftreten, cave Überempfindl./anaphylakt. Reakt. An den ersten 3 Tg jeder Behandl.-phase sollten Kortikosteroide als Prämed. verabreicht werden; zusätzl. Vorbehandl. m. Antihistaminika u./od. Antipyretika erwägen. Arzneimittel u. Ausrüstung z. Behandl. anaphylakt. u./od. schwerwie. IAR bereithalten. Erhöhtes Infekt.-risiko; orale Prophylaxe gg. Herpes-Infekt. am 1. Tg e. Behandl.-phase u. bis mind. 1 Mo. nach Behandl. durchführen. B. weibl. Pat. jährh. HPV-Screening empfohlen. Vor Beg. d. Ther. Pat. auf Tbc u. ggfs. HBV u. HCV untersuchen, Impf. (z.B. VZV) müssen 6 Wo. vor Beg. d. Ther. abgeschlossen sein; keine Anw. v. viralen Lebendimpf. bei Pat., die kürztl. Lemtrada erhalten haben. **Fertilität, Schwangersch. u. Stillz.:** Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. bis 4 Mo. nach e. Behandl.-phase zuverlässige Verhütung anw. Begrenzte Daten wahr. Schwangersch., nur anw., wenn pot. Nutzen d. pot. Risiken f. Fötus überwiegt. Nicht bek., ob Subst. i. Muttermilch übergeht, Stillen nicht empf. **Nebenw.:** **Hinweis: Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.** Aus klin. Studien: **Infekt., parasit. Erkrank.:** Sehr häufig Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, häufig Infekt. d. unt. Atemw., Herpes zoster, Gastroenteritis, oral. Herpes, orale/vulvovag. Candidose, Grippe, Ohrinfekt., gelegentl. Zahninfekt., genit. Herpes, Onychomykose. **Blut, Lymphsyst.:** Sehr häufig Lymphopenie, Leukopenie, häufig Lymphadenopathie, gelegentl. ITP, Thrombozytopenie, erniedr. Hb- u. Hk-Werte. **Immunsys.:** Häufig Zytokin-Freisetzungssyndr. **Endokrine Erkrank.:** Häufig M. Basedow, Hyper-/Hypothyreose, Immuntireoiditis, Struma, pos. Schilddrüsen-AK-Test. **Psyche:** Häufig Schlaflosigkeit, Ängstlichk., gelegentl. Depression. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschm., häufig MS-Schub, Schwindelgef., Hypo-/Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, gelegentl. Gefühlsstör., Hyperästhesie. **Augen:** Häufig verschwomm. Sehen, gelegentl. Konjunktivitis. **Ohr u. Labyrinth:** Häufig Vertigo. **Herz:** Häufig Tachy- u. Bradykardie, Palpitationen. **Gefäße:** Sehr häufig Hitzegef., häufig Hypo- u. Hypertonie. **Atemw., Bruststr., Mediast.:** Häufig Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Schm. i. Oropharynx, gelegentl. Engegef. im Hals, Schluckauf, Rachenreiz. **GI:** Sehr häufig Übelk., häufig Abdominalschm., Erbrech., Diarrhö, Dyspepsie, Stomatitis, gelegentl. Obstipat., gastroösophag. Reflux, Zahnfl.-bluten, Dysphagie. **Leber u. Galle:** gelegentl. erhöhte AST-Werte. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, häufig general. Ausschlag, Erythem, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne, gelegentl. Blasenbildg, nächtl. Schweißausbrüche. **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig Myalgie, Mskl.-schwäche, Arthralgie, Rücken- u. Nackenschm., Schm. i. Extremität, Mskl.-spasmen. **Niere, Harnwege:** Häufig Proteinurie, Hämaturie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** häufig Menorrhagie, unregelmäß. Menstruation, gelegentl. Zervixdysplasie, Amenorrhoe. **Allgemein:** Sehr häufig Pyrexie, Ermüd., häufig Beklemmungsgef., Schüttelfrost, Schmerz, periph. Ödeme, Asthenie, grippähnll. Erkr., Unwohlts., Schm. a. Inf.-stelle. **Untersuch.:** Gelegentl. erniedr. Gewicht. **Verletz., Vergift. u. d. Eingriff bed. Komplikat.:** Häufig Prellung. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Dezember 2013 (037/589)

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

genzyme
A SANOFI COMPANY

Oft online? Wann ist's Sucht?

Liebe Leserin, lieber Leser,
neben Alkohol und Drogen stellen heute die nicht-substanz-gebundenen Süchte eine Herausforderung dar. Dabei scheint die Grenze zwischen modernem Lifestyle und abhängigem Verhalten fließend. Wer wollte auf die Annehmlichkeiten des Internets ernsthaft verzichten? Aber wer hat sich andererseits nicht auch schon geärgert, deutlich mehr Zeit vor dem Display verbracht zu haben als – „nüchtern“ betrachtet – gewollt. Dankenswerterweise wird von Experten an den Kriterien einer Internetabhängigkeit gefeilt, so dass dieses neue Terrain, auf dem älteren Bedenkenträgern oft altmodische Ansichten entgegengehalten werden, für Ärzte etwas sicherer wird.



Ich möchte in diesem Zusammenhang Ihre Aufmerksamkeit auf unseren CME-Beitrag (S. 8) zur „pathologischen Internetnutzung“ deutscher Jugendlicher lenken. In dieser repräsentativen Stichprobe weisen immerhin 3% eine Abhängigkeit auf. Darüber hinaus finden Sie auch in unserem SITE-SEEING (S. 10) einige Anregungen für eine weitere Beschäftigung mit dem Thema. An der Uni Mainz können Sie übrigens die interessante Studie über das Internetsuchtverhalten (IAB) von europäischen Jugendlichen in deutscher Sprache downloaden. Nach dieser Erhebung weisen nur 0,9% ein IAB auf, eine erhöhtes IAB-Risiko tragen aber 9,7%, mithin jeder zehnte Jugendliche.

Es hat schon nichts gebracht, sich gegen die Eisenbahn, das Fliegen und das Fernsehen zu wehren, die digitale Vernetzung und die Online-Aktivität werden sich – mit allen positiven und negativen Folgen – ausweiten und die Gesellschaft verändern. In diesem Sinne: Schauen Sie doch einmal auf die Internetseite der Neurodepesche, sie können (siehe Anzeige rechts) ein iPad Mini gewinnen.

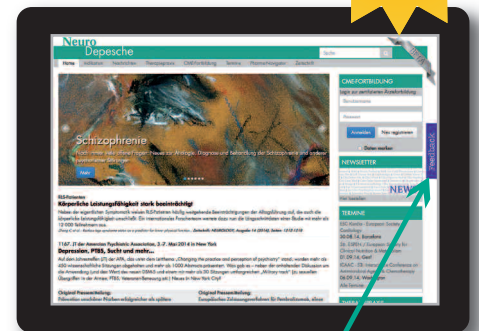
Das Neuro-Depeschen-Team wünscht Ihnen eine anregende Lektüre und vor allem sehr schöne Weihnachtstage.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Jetzt NEU: Neuro- Depesche online

→ Testen und
ein iPad-Mini
gewinnen!

NEU



Feedback

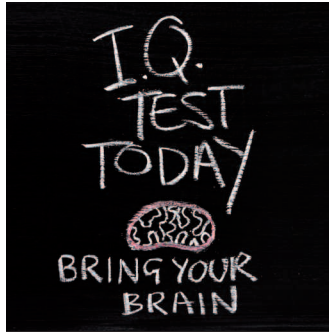
www.neuro-depesche.de

GfI. Der Medizin-Verlag

www.neuro-depesche.de

info@gfi-online.de

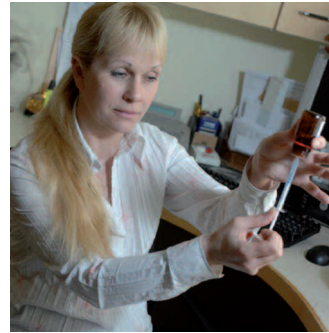
Tel. 089 43 66 30-0



Gestörte exekutive Funktionen sind bei ADHS häufig: Maskiert ein hoher IQ die kognitive Symptomatik erwachsener Patienten?

Seite 16

Milioni AL et al.: High IQ may „mask“ the diagnosis of ADHD by compensating for deficits in executive functions in treatment-naïve adults with ADHD. J Atten Disord [Epub: 30.10.2014; doi: 10.1177/1087054714554933]



Welche Therapieaussichten haben Epilepsie-Patienten nach Versagen des ersten Antiepileptikums? Britische Forscher untersuchen jetzt die Remissionsraten.

Seite 20

Wang XQ et al.: High prevalence of headaches in patients with epilepsy. J Headache Pain 2014; 15(1): 70 [Epub: 15.11.2014; doi: 10.1186/1129-2377-15-70]

DIE DRITTE SEITE

- Keine Seltenheit: Ärzte in syrischer Haft getötet
- Traumatisierte Kriegsopfer: DGPPN für mehr Hilfsangebote
- Ausbildung, Pflegeschlüssel und Arbeitssituation: Gute Pflege senkt die Sterblichkeit

SUCHT

- **CME:** Nicht-substanzgebundene Sucht: Pathologische Internetnutzung unter deutschen Jugendlichen
- Trinkmengenreduktion: Vielversprechender neuer Ansatz im Management der Alkoholabhängigkeit

MULTIPLE SKLEROSE

- Vater werden mit MS: Schwangerschaft und Geburt verlaufen normal
- CAVE:** RRMS-Therapie mit Interferon-beta: Schilddrüsenprobleme im ersten Behandlungsjahr

ADHS

- **CME:** Gestörte exekutive Funktionen bei ADHS: Maskiert ein hoher IQ die kognitive Symptomatik Erwachsener?
- ADHS im Erwachsenenalter: Therapie stabilisiert die Patienten im Alltag

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

- 6 Jugendliche mit Bipolar-I- und II-Störung: Wirkt die Familien-fokussierte Psychotherapie besser?
- 6 Bipolar-I-Störung: Gemischte Symptome im DSM V spezifiziert

EPILEPSIE

- **CME:** Therapieaussichten bei Epilepsie: Remissionsraten nach Versagen des ersten Antiepileptikums
- 8 Anfallsinduzierung? Prä- und postiktaler Kopfschmerz

PARKINSON-SYNDROME

- Über elf Jahre nachbeobachtet: Langzeit-Outcome nach STN-Stimulation
- Medikamenten-Wirkstärke bei Parkinson: Welche UPDRS-Besserungen sind klinisch relevant?

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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

Idiopathisches Parkinson Syndrom: Spätkomplikationen begegnen, Lebensqualität verbessern **22**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

► **CME:** Nicht-invasive Behandlung des RLS: tsDCS wirkt auf spinale Reflexe und die Symptome **24**

SCHIZOPHRENIE

► **CME:** Neues kognitives Rehabilitationsprogramm: REHACOP bessert Negativsymptomatik und das Funktionsniveau **26**

KONGRESS

Neurowoche 2014; Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), München, 15.–19. September 2014 **30**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Schlaganfallrisiko kurzfristig erhöht: Auf Autoimmun-Thyreoiditis screenen! **31**

VARIA

Dendritische Zellen gegen Gliome: Metaanalyse zur therapeutischen Wirksamkeit **32**

DEMENTIELLE SYNDROME

► **CME:** Demenzpatienten in Pflegeheimen: Fast alle entwickeln NPS **33**

STENO **8**

SITE-SEEING **10**

IM FOKUS **16**

BESTELLCOUPON **17**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **31**

IMPRESSUM **33**

► **CME** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **35**

Neuro-Depesche

erspart die regelmäßige Lektüre von über 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 die Neuro-Depesche für 1 Jahr zum Bezugspreis von nur 60,- Euro abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon:
oder online:

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

Keine Ausnahmen

Ärzte in syrischer Haft getötet

Das Leiden in Syrien findet kein Ende, nicht nur durch den aktuellen IS-Terror. Auch die Herrschaft des Assad-Clans scheint ungebrochen – mit mörderischen Folgen. Britische Medien berichten wiederholt von Ärzten, die in Syrien verhaftet und getötet wurden, weil sie verletzte Zivilisten behandelten.

Ein britischer Untersuchungsausschuss des Royal Courts of Justice kam jetzt zu dem Schluss, dass der Orthopäde *Abbas Khan*, ein in

London lebender indischstämmiger Muslim, in einem syrischen Gefängnis „ohne jegliche Gesetzesgrundlage gezielt getötet wurde“.

Der 32-Jährige war vor zwei Jahren nach Syrien gereist und hatte in einem Feldlazarett in einem von Rebellen kontrollierten Gebiet verwundenen Zivilisten geholfen, sich aber an keinerlei Kampfhandlungen beteiligt. Dies wurde ihm bei seiner Verhaftung als terroristischer Akt ausgelegt.

Am 16. Dezember 2013, der Tag, an dem seine Gerichtsverhandlung beginnen sollte, wurde Khan erhängt in einer Gefängniszelle in Damaskus aufgefunden. Während die syrischen Behörden von einem Sui-

KOMMENTAR

Als frühere Kolonialmacht ist das Vereinigte Königreich den Geschehnissen im Nahen Osten stärker verbunden als beispielsweise Deutschland. Detaillierte Berichte aus der Region lassen sich also insbesondere in den britischen Medien finden.

zid sprachen, liegen klare Hinweise auf Folterungen und die Ermordung des jungen Arztes vor.

Eine Intervention britischer Parlamentsmitglieder zur Freilassung von *Khan* war seinerzeit erfolglos verlaufen. Jetzt erwägt die britische Regierung „nächste Schritte“.

Seit März 2011 sollen insgesamt 17 medizinisch Tätige in der Haft gestorben bzw. von Regierungskräften exekutiert worden sein (*Quelle: www.uossm.org*). **JL**

S Dyer C: UK trainee surgeon was „unlawfully killed“ in Syria, inquest rules. *BMJ* 2014; 349: g65132014 [Epub: 29.10.2014; doi:10.1136/bmj.g6513]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141445



Traumatisierte Kriegsopfer

DGPPN: Hilfsangebote

In einer Pressemitteilung fordert die DGPPN, die psychiatrisch-psychotherapeutischen Hilfsangebote für durch Kriege traumatisierte Menschen auszubauen.

Allein im Oktober 2014 ersuchten mehr als 5000 Menschen aus Syrien um Aufnahme. Etwa 40% der Asylsuchenden sind mehrfach traumatisiert. So ist die Rate an Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) bei ihnen zehnmal höher als in der Bevölkerung.

Professor Andreas Heinz, Vorstandsmitglied der DGPPN, nennt die psychiatrisch-psychotherapeutische Versorgung nach wie vor unzureichend: „Immerhin erhalten künftig traumatisierte Flüchtlinge und Asylsuchende durch die von der Bundesregierung angekündigten Umsetzung der sog. Aufnahme-Richtlinie Anspruch auf psychotherapeutische Hilfe. Doch dies kann leider noch nicht gelingen: Viele Einrichtungen, die eine professionelle medizinische, psychotherapeutische und psychosoziale Behandlung und Beratung durchführen können, kämpfen mit Finanzierungsschwierigkeiten und sprachlichen Verständnisproblemen bei der Behandlung von Flüchtlingen. Gleichzeitig stellen hoch komplexe administrative Vorgaben große Hindernisse für eine Anpassung an die notwendige Versorgung der Betroffenen dar.“ Um die Situation zu verbessern, schlägt die DGPPN eine Reihe von Sofortmaßnahmen vor. So ist die interkulturelle Kompetenz der in der Versorgung Tätigen sicherzustellen. Notwendig erscheint ferner eine unbürokratische Übernahme der Kosten von „Sprachmittlern“. Angesichts der außerordentlich hohen Zahl traumatisierter Flüchtlinge bedarf es dringlich der Einführung gestufter Behandlungsmodelle. **JL**

Näheres zur Thematik und die Statements von Traumaexperten: www.dgppn.de

Ausbildung, Pflegeschlüssel und Arbeitssituation

Gute Pflege senkt die Sterblichkeit

Eine gute Ausbildung der Pflegekräfte, ein vorteilhafter Personalschlüssel und eine günstige allgemeine Arbeitssituation können die Krankenhausmortalität deutlich verringern. Zu diesem wichtigen Ergebnis kam eine Beobachtungsstudie in mehreren hochtechnisierten Großkliniken in Südkorea.

Um einen möglichen Einfluss verschiedener Pflegevariablen auf die Krankenhausmortalität zu untersuchen, wurden in einer Umfrage die Merkmale von 1024 Schwestern und Pflegern erhoben und mit den Krankenakten von 76 036 chirurgischen Patienten in 14 Kliniken mit mindestens 700 Betten abgeglichen. Im Fokus standen die drei Pflegemerkmale Ausbildungsstatus, Pflegeschlüssel und die gesamte Arbeitssituation. Sie wurden in Relation gesetzt zur 30-Tagesmortalität der Patienten nach der Klinikaufnahme.

Adjustiert auf verschiedene Risikovariablen ergab die logistische Regressionsanalyse in der Tat maßgebliche signifikante Effekte: Für jede 10%ige Zunahme an Pflegekräften, die einen Bachelor of Science in Nursing aufwiesen, war die Sterblichkeit der Patienten um 9% verringert (Odds Ratio: 0,91). Jeder zusätzliche Patient pro

Pflegekraft erhöhte die Patientensterblichkeit um 5% (OR: 1,05). Eine vom Personal als gut eingeschätzte Arbeitsumgebung senkte die 30-Tagesmortalität gegenüber einer schlecht bewerteten Situation sogar um die Hälfte (OR: 0,52).

Die koreanischen Daten bestätigen vergleichbare Untersuchungen in den USA und Europa. Jüngst zeigte eine Studie in Großbritannien, dass ein besserer Personalschlüssel für Pflegekräfte, nicht aber für Ärzte, die Sterblichkeit auf Stroke Units reduzieren kann. Durch mehr Schwestern und Pfleger konnte hier rechnerisch jeder 25. Todesfall verhindert werden. **JL**

S Cho E et al.: Effects of nurse staffing, work environments, and education on patient mortality: An observational study. *Int J Nurs Stud* 2014; pii: S0020-7489(14)00209-0 [Epub: 23.08.2014; doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.08.006]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141446

Mensch Maintena – kontrollierte Freiheit von Anfang an.



NEU bei Schizophrenie

Abilify Maintena®, das Monats-Depot!

ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 1 Durchstechfl. ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA® wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Extrapyramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, Muskuloskelettale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht **Gelegentlich:** Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zähneknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, Häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, Anomaler Leberfunktionstest, Erhöhtes Leberenzym, Erhöhte Alaninaminotransferase, Erhöhte Gammaglutamyltransferase, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Erhöhte Aspartataminotransferase, Alopezie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brust schmerzensempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbschmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Taillenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. **Häufigkeit nicht bekannt:** Leukopenie, Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsschwellungen, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, Vollendeter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Nervosität, Malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, Serotonin Syndrom, Sprachstörung, Unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelzugsyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers.

Warnhinweise: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framwood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. Stand: November 2013. **Weitere Informationen siehe Fachinformation.** **Verschreibungspflichtig.**

NEU  EINMAL MONATLICH 400MG
Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

Ein ganzer Monat voller Leben

 Otsuka

 Lundbeck



Alte und neue Bhopal-Opfer

01-12-2014: Die Gerichtsverfahren um das katastrophale Giftgasunglück im indischen Bhopal ziehen sich bis auf den heutigen Tag hin. Aus der 1969 errichteten Pestizidfabrik waren am 2. Dez. 1984 etwa 40 Tonnen Methylisocyanat ausgetreten. 100 000 Menschen wurden intoxikiert und viele erkrankten, nach Schätzungen von Hilfsorganisationen sind 25 000 verstorben. Offenbar vergiften noch heute Rückstände aus der Fabrikrüine das Grundwasser für 50 000 Menschen und führen u. a. zu vermehrten Geburtsdefekten. Nachdem Dow Chemicals den Verursacher Union Carbide gekauft hat, wird es schwierig: Auch nach nun 30 Jahren haben viele Opfer noch keine Entschädigung erhalten.

AIDS-Gipfel überschritten?

01-12-2014: Die Gefahr ist keineswegs gebannt, doch scheint der Gipfel der AIDS-Pandemie überschritten, so Sprecher der Kampagne „ONE“: Im Jahre 2013 waren nach Zahlen der United Nations etwa 35 Millionen Menschen mit HIV infiziert, es steckten sich 2,1 Millionen neu an und etwa 1,5 Millionen sind an AIDS gestorben. Die meisten HIV/AIDS-Fälle ereigneten sich im subsaharischen Afrika. Die vor 30 Jahren begonnene AIDS-Welle hat bislang schätzungsweise 40 Millionen Menschen das Leben gekostet.

USA: Weniger Behandlungsfehler

02-12-2014: In den US-Kliniken wurde ein Rückgang an behandlungsbedingten Todesfällen um 17% verzeichnet: Gegenüber 2010 (190 000 Fälle) waren 2013 ca. 50 000 Opfer weniger zu beklagen, so Regierungsstellen. Dazu dürften u. a. die Medicare-Änderungen Obamas beigetragen haben, insbesondere der Wegfall von Vergütungen für eine Krankenhaus-Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen, die eine schlechte Versorgung beim Erstaufenthalt anzeigt.

Ebola-Vakzine sicher

03-12-2014: Bei der klinischen Prüfung der experimentellen Ebola-Vakzine VSV-ZEBOV der Unternehmen Merck und NewLink kam es offenbar lediglich zu leichtem Fieber, aber zu keinen schweren Nebenwirkungen. An der Uniklinik Genf unterziehen sich seit dem 10. Nov. 2014 mit Unterstützung der WHO 34 Freiwillige der Impfung mit VSV-ZEBOV, das eine leichte bis mittlere (erwünschte) Immunantwort hervorrief. Ähnliches wurde von einer Ebola-Vakzine von GlaxoSmithKline berichtet, die bei 20 Freiwilligen getestet wurde. Merck kauft NewLink die Rechte für \$50 Mill. ab.

Nicht-substanzgebundene Sucht

Pathologische Internetnutzung unter deutschen Jugendlichen

Tablets und Smartphones machen es möglich, stets online zu sein – dies birgt die Gefahr, eine Abhängigkeit zu entwickeln. Suchtforscher der Uni Hamburg untersuchten anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in Deutschland, wie häufig eine pathologische Internetnutzung unter Jugendlichen ist. Aus den Daten erstellten sie eine Hochrisikogruppe.

Eine Stichprobe von 1723 Adoleszenten (Alter: 14 bis 17 Jahre) und jeweils einer betreuenden Person (in der Regel ein Elternteil, zu 85% die Mutter) wurde befragt. Eine pathologische Internetnutzung wurde mithilfe der deutschen Version der unidimensional Compulsive Internet Use Scale (CIUS) mit 14 Items ermittelt. Die Eltern machten Angaben zu problematischen Internetverhalten ihrer Kinder und die Jugendlichen wurden zu ihrer Lebensqualität befragt. Ferner kamen die Familienbögen (FB) zur Erfassung des familiären Funktionierens zum Einsatz. Anhand dieser Parameter wurden mittels einer latenten Profilanalyse (LPA) anhand der CIUS-Antwortmuster fünf Risikoprofile erstellt und miteinander verglichen.

Die anhand einer Varianzanalyse (ANCOVA) ermittelte Hochrisiko-Profilgruppe umfasste insgesamt 56 der Befragten (3,2%), die nach CIUS die Kriterien einer pathologischen Internetnutzung erfüllten. Diese Hochrisikogruppe bestand aus 32 Jungen (57,1%) und 24 Mädchen (42,9%), die im Durchschnitt 15,3 Jahre alt waren. Sie wiesen mit 31,93 Punkten die höchsten CIUS-Scores auf. Die Eltern der Betroffenen berichteten die längste Zeitdauer der Online-Aktivitäten pro Woche und größere Probleme, den Internetgebrauch der Kinder einzugrenzen. Ein interessantes Detail: Die Hochrisiko-Jugendlichen nahmen häufiger ihre Mahlzeiten vor dem Computerbildschirm ein.

Diese Gruppe wies zusätzlich zur pathologischen Internetnutzung folgende Merkmale auf: ein niedrigeres Funktionsniveau in den familiären Beziehungen und mehr Probleme in den Interaktionen der Familienmitglieder untereinander sowie eine geringere selbstberichtete Lebenszufriedenheit der Jugendlichen. **JL**

K Wartberg L et al.: Prevalence of pathological internet use in a representative german sample of adolescents: results of a latent profile analysis. Psychopathology [Epub: 22.10.2014; doi: 10.1159/000365095]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141432



Zertifizierungsfrage 1: Was trifft auf die Hochrisikogruppe nicht(!) zu?

- ☐ A mehr Mädchen als Jungen betroffen
- ☐ B längste Online-Zeit pro Woche
- ☐ C niedrigeres familiäres Funktionsniveau
- ☐ D häufig Mahlzeiten während der Internetnutzung
- ☐ E geringere Lebenszufriedenheit

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.

KOMMENTAR

Eine pathologische Internetnutzung Adoleszenten hat mit mehr als 3% eine den substanzgebundenen Süchten vergleichbare Prävalenz. Für die am stärksten gefährdeten Jugendlichen können die hier identifizierten Merkmale als direkte und indirekte Indikatoren einer Abhängigkeit genutzt werden. Offenbar werden sowohl präventive als auch therapeutische Ansätze benötigt, die tunlichst die Familiensituation mit einbeziehen sollten. Eine Stärke dieser Untersuchung: Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurden die Ergebnisse nicht nur durch die Befragung der Betroffenen, sondern auch durch externe Bewertungen erzielt.



Nicht mehr trinken. Sondern weniger.

Selincro® reduziert den
Alkoholkonsum – schnell
und dauerhaft^{1,2}



NEU



www.selincro.de
www.alkohol-reduzieren.de



Selincro®
Nalmefen



1) ESENSE 1/2: Van den Brink et al., Alcohol and Alcoholism 2013; 48:550-578 2) SENSE: Van den Brink et al., J Psychopharmacol 2014; OI: 10.1177/0269881114527362

Selincro® 18 mg Filmtabletten ATC-Code: N07BB05 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 18,06 mg Nalmefen (als Hydrochlorid-Dihydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 60,68 mg Lactose. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden. Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die Opioid – Analgetika einnehmen. Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit. Patienten mit akuten Opioid – Entzugssymptomen. Patienten, bei denen eine kürzliche Anwendung von Opioiden vermutet wird. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifizierung). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m²). Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugssymptomen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens). **Nebenwirkungen:** Stoffwechsel- u. Ernährungsstör: Häufig: Vermind. Appetit; Psychiatrische Erkrank: Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Häufig: Schlafstörungen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, vermind. Libido (einschl. Libidoverlust), Nicht bekannt: Halluzinationen (einschl. akustischer, taktiler, visueller u. somatischer Halluzinationen), Dissoziation; Erkrank. d. Nervensystems: Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Häufig: Somnolenz, Tremor, Aufmerksamkeitsstör., Parästhesie, Hypoästhesie; Herzerkrank: Häufig: Tachykardie, Palpitationen; Erkrank. d. Gastrointestinaltr: Sehr häufig: Übelk, Häufig: Erbrechen, trockener Mund; Erkrank. d. Haut u. d. Unterhautzellgew: Häufig: Hyperhidrose; Skelettmusk-, Bindegewebs- u. Knochenkrank: Häufig: Muskelspasmen; Allg. Erkrank. u. Beschw. a. Verabreichungsort: Häufig: Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein, Gefühl anomal; Untersuchungen: Häufig: Gewicht erniedrigt. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ørttilavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. **Deutschland Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen siehe Fachinformation. Örtl. Vertreter: Lundbeck GmbH, Ericusspitze 2, D-20457 Hamburg. **Österreich Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtl. Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Dresdner Straße 82, A-1200 Wien. **Stand der Information:** Dezember 2013.





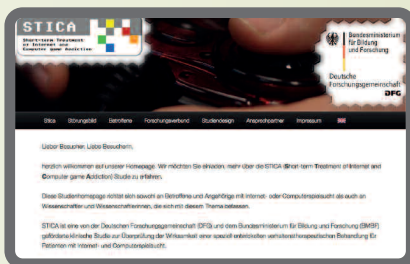
www.unimedizin-mainz.de/psychosomatik/startseite/kompetenzzentrum-verhaltenssucht/computerspielsucht.html

Unter dieser Webadresse stellt sich das Kompetenzzentrum Verhaltenssucht vor. Die entsprechende Ambulanz bietet neben der Therapie des Pathologischen Glücksspiels erstmalig auch gruppentherapeutische Behandlungsangebote für Computerspiel- bzw. Internetsucht. Sie können u. a. auch Selbsttestbögen für Gefährdete herunterladen.



www.medizin.uni-tuebingen.de

Einige grundlegende Informationen zu verhaltensbezogenen Süchten und Computerspiel-/Internet-Abhängigkeit sowie Behandlungsmöglichkeiten bietet die Suchtambulanz der Uni Tübingen. Klicken Sie sich zur „Sektion für Suchtmedizin und Suchtforschung“ durch!



www.stica.de

Die Studie Short-term Treatment of Internet and Computer game Addiction (STICA) ist eine geförderte klinische Multicenterstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer speziell entwickelten verhaltenstherapeutischen Behandlung für Patienten mit Internet- und Computerspielsucht. Hier erfahren Sie Näheres zum Störungsbild und Studiendesign.

Trinkmengenreduktion

Vielversprechender neuer Ansatz im Management der Alkoholabhängigkeit

Das Risiko für Alkoholabhängigkeit und ihre Folgen steigt mit der konsumierten Gesamtmenge und der Häufigkeit starker Trinktage (Heavy Drinking Days, HDD). Als riskant gilt eine Menge von > 60 g reinem Alkohol für Männer und > 40 g für Frauen. Trotz der gravierenden gesundheitlichen und psychosozialen Konsequenzen erhalten mehr als 90% der an Alkoholabhängigkeit Erkrankten keine spezifische Therapie.

Die therapeutische Lücke sei größer als bei allen anderen psychiatrischen Erkrankungen, berichtete *Prof. Dr. Wim van den Brink*, Amsterdam. Über die Hälfte der betroffenen Personen halten einen vollständigen Verzicht auf Alkohol für nicht umsetzbar. Um mehr Menschen den Therapieeinstieg zu erleichtern und das Risiko für Folgeerkrankungen zu reduzieren, bietet die Reduktion des Alkoholkonsums eine international akzeptierte Behandlungsoption.

Mit dem Opioidrezeptor-Modulator Nalmefen steht ein pharmakologischer Ansatz zur Verfügung, der die Patienten mit riskantem Alkoholkonsum bei der Reduktion der Trinkmenge unterstützen kann. In den randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien ESENSE-1 und -2 sowie der Langzeitstudie SENSE führte die Substanz zu einer gegenüber Placebo signifikanten Reduktion des gesamten Alkoholkonsums und zu einer Reduktion der Tage mit schädlichem Konsum. In der SENSE-Studie sank die Zahl der HDD von 19 Tagen pro Monat zu Studienbeginn auf sieben Tage nach einem Jahr.

Parallel dazu nahm die Gesamttrinkmenge von 100 g auf 33 g pro Tag ab.

Die gute Wirksamkeit von Nalmefen ist nach den Ausführungen von *Prof. Dr. Brendan M. Walker*, Washington, auf sein besonderes pharmakologisches Profil zurückzuführen. Die Substanz wirkt an μ - und δ -Opioidrezeptoren antagonistisch und an κ -Opioidrezeptoren partiell agonistisch. Dadurch könne Nalmefen unabhängig von der Motivation für das Trinken positive Effekte auf das Trinkverhalten erzielen. Dies gilt sowohl für Personen, die den euphorisierenden, μ -Rezeptor-vermittelten Effekt des Alkohols suchen, als auch für jene Menschen, die trinken, um eine κ -Rezeptor-vermittelte Dysphorie zu vermeiden.

AAA

FACHPRESSEKONFERENZ

„Modulating the opioid systems in the treatment of alcohol dependence“, 27. ECNP-Kongress, Berlin, 18.10.2014. Veranstalter: Lundbeck

Nalmefen: Selincro®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141250



Glatirameracetat (Copaxone®) – moderne Substanz mit langjähriger Erfahrung

Reduktion von Schubrate und Hirnatrophie

Das Verständnis der Pathomechanismen der Multiplen Sklerose (MS) hat sich in den vergangenen Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Stand früher ausschließlich die entzündliche Komponente im Vordergrund, so rücken heute neurodegenerative Prozesse in den Fokus. Doch der Immunmodulator Glatirameracetat (Copaxone®, TEVA), der seit nunmehr 20 Jahren erfolgreich in der Basistherapie der MS eingesetzt wird, entspricht auch heute noch den aktuellen Anforderungen an eine moderne Therapie: Denn die Substanz verringert nicht nur die Schubrate signifikant, sondern reduziert auch die Hirnatrophie, ein wichtiger Bestandteil der Neurodegeneration, so MS-Experten auf einem Satelliten-symposium im Rahmen der Neurowoche 2014.

Neben einem peripheren immunmodulierenden Effekt entfaltet Glatirameracetat (GLAT) auch im ZNS seine Wirkung, erläuterte Prof. Dr. Ralf Linker, Erlangen. Dort führt es zu Remyelinisierung und Neurogenese, und zwar T-Zell-unabhängig, nämlich über die Normalisierung der Serumspiegel des neuroprotektiven Wachstumsfaktors BDNF. Neu ist die Erkenntnis, dass GLAT über Astrozyten indirekte Effekte auf Neurone ausübt. Somit beeinflusst die Substanz auch die T-Zell-unabhängige Neurodegeneration im ZNS. Linker: „GLAT besitzt einen dualen Wirkmechanismus. Es wirkt sowohl in der Peripherie als auch im ZNS und entspricht damit den Erfordernissen einer modernen Therapie.“

Moderne Bildgebung

Im Verlauf der MS dominieren neurodegenerative Prozesse mit Hirnatrophie und Läsionslast immer mehr. Die in diesem Stadium entstehenden Schäden – Behinderungsprogression und kognitive Beeinträchtigungen – sind irreversibel. Doch die typischen fokalen MS-Herde der weißen Substanz im MRT korrelieren nur mäßig mit der Behinderungsprogression. Die Bedeutung dieser T2-Läsionen liegt vor allem in der Diagnosestellung, so Prof. Dr. Friedemann Paul, Berlin. Mikroskopische Veränderungen der weißen Substanz sowie makro- und mikroskopische Veränderungen der grauen Substanz lassen sich dagegen mit konventionellen MRT-Parametern nicht beurteilen. Hierfür eignen sich moderne Bildgebungsverfahren wie die vollautomatische Quantifizierung T1-hypointensiver Läsionen durch hochauflösendes dreidimensionales T1-gewichtetes Gradienten-Echo-MRT (MP RAGE)^{1,2}. Dieses Verfahren zeigt bereits heute, dass schubförmige

MS schon sehr früh mit Gewebeverlust einhergeht und deshalb so früh wie möglich behandelt werden sollte.

Früher Therapiebeginn lohnt

In der PreCISE-Studie³ hat man festgestellt, dass GLAT bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) die Konversionsrate zu einer klinisch manifesten MS (CDMS) signifikant verringert bzw. die Konversion hinauszögert. Eine offene Langzeitnachsicht über fünf Jahre ergab für die Früh- im Vergleich zur später einsetzenden Therapie mit GLAT mit 33% vs. 49,5% eine signifikant niedrigere Konversionsrate. Die Risikoreduktion lag bei 41,1% ($p = 0,0005$). Das Auftreten eines zweiten Schubes wurde durch die Frühtherapie um 972 Tage verzögert.

Darüber hinaus ergab sich bei den Patienten der Frühtherapiegruppe eine niedrigere kumulative Anzahl neuer T2-Läsionen (Relatives Risiko: 0,584; $p < 0,0001$) und eine um 28,2% signifikant geringere Hirnatrophie (-0,99% vs. -1,28%; $p = 0,021$) (Abb).

Niedriger EDSS nach 20 Jahren

Für GLAT liegen mit über zwei Millionen Patientenjahren umfangreiche Erfahrungen in der Klinik vor.⁴ Eine offene Verlängerung der Zulassungsstudie⁵ zeigte, dass die MS-Patienten auch nach 20 Jahren von GLAT profitieren. Von den über den gesamten Zeitraum behandelten Patienten trat bei 23,3% kein Schub mehr auf, so Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden. Über 60% der Patienten hatten nach 20 Jahren immer noch einen EDSS < 4. „Diese Daten beweisen, dass ein Fortschreiten der Erkrankung bei diesen Patienten weitgehend verhindert werden kann“, betonte Ziemssen.

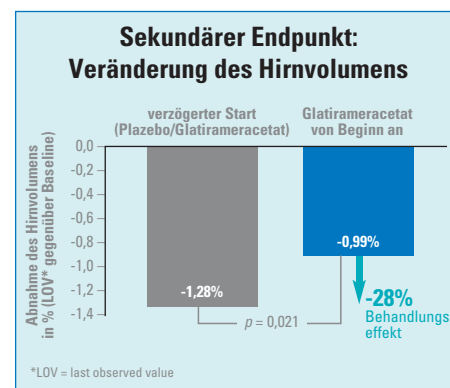


Abb.: Veränderung des Hirnvolumens (sekundärer Endpunkt) unter einer früh (rechts) bzw. einer verzögert einsetzenden GLAT-Therapie (modifiziert nach Comi et al.³)

In den 20 Jahren überzeugte GLAT durch gute Verträglichkeit und ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil, so Ziemssen. So wurden u. a. keine Häufung von Autoimmunerkrankungen, Tumoren oder Infektionen beobachtet. Eine noch bessere Verträglichkeit zeigte die GLACIER-Studie.⁶ Hier bekamen die MS-Patienten entweder GLAT in herkömmlicher Dosierung (1 x 20 mg/d) oder in einer von der FDA Ende Januar 2014 zugelassenen höheren Dosierung (3 x 40 mg/Woche). In der zwölfmonatigen Studie traten unter der höheren Dosis 50% weniger mit den Injektionen assoziierte Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung oder Schwellung auf als unter der täglichen Gabe.

Wie die Experten betonten, gilt GLAT wegen der Langzeitwirksamkeit, des positiven Sicherheitsprofils und der guten Verträglichkeit für Patienten mit schubförmiger MS auch heute noch als eine Basistherapie der Wahl.⁷

Literatur

- 1 Raji A et al., *Neurology* 2014; 82: Suppl P6.119
- 2 Raji A et al., *Neurology* 2014; 82: Suppl. P6.112
- 3 Comi G et al., *Mult Scler* 2013; 19: 1074-1083
- 4 Ziemssen T et al., *European Journal of Neurology* 2014; 21 (Suppl. 1): 340
- 5 Ford C et al., *ECTRIMS* 2013; Abstract P577
- 6 Wollinsky J et al., *Neurology* 2014; 82: Suppl. S31.002
- 7 S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, DGN/KKNMS 08/2012

IMPRESSUM

Herausgeber: GfI. Corporate Media

v.i.S.d.P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Quelle u. a.: Satelliten-symposium „Copaxone®: Gestern – Heute – Morgen“, Neurowoche 2014, München, 16. September 2014

Grafik/Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

Mit freundlicher Unterstützung der Teva Pharma GmbH, Berlin

Vater werden mit MS

Schwangerschaft und Geburt verlaufen normal

Werdende Väter mit schubförmiger MS müssen keine Angst haben, dass ihre Krankheit den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflusst. Zumindest berichten dies jüngst Ärzte aus Kanada in einer populationsbasierten Studie.

Insgesamt werteten die Mediziner 202 Schwangerschaften der Partnerinnen von 141 MS-Patienten und 981 Kontrollschwangerschaften in British Columbia aus.

Die durchschnittlich 27 Jahre alten Väter litten zum Großteil (97%) an einer schubförmig remittierenden MS (RRMS) und waren seit 6,1 Jahren (Spanne 1–24 Jahre) erkrankt. Der Grad ihrer Beeinträchtigung nach Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag im Schnitt bei 2,0 (Spanne 0–8), zwei der Väter wiesen einen EDSS-Wert $\geq 6,0$ auf. Die Männer mit MS waren zum Zeitpunkt der Zeugung rund ein Jahr älter als die Gesunden.

Zwischen den beiden Gruppen konnten keinerlei signifikante Unterschiede festgestellt wer-

den: Die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt (je 39. SSW) und das durchschnittliche Gewicht der Neugeborenen (3487 g vs. 3491 g) waren praktisch gleich, unabhängig davon, ob die Väter an der Autoimmunstörung erkrankt waren oder nicht.

Ein zu geringes Geburtsgewicht (< 2500 g) wiesen 6/202 Babys (3%) von MS-Vätern und 24/981 Neugeborene (2%) von gesunden Vätern auf. 13 Kinder (6%), deren Väter an MS erkrankt waren, und 60/981 Säuglinge der gesunden Väter (6%) kamen vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt.

Weder der EDSS-Wert noch die MS-Dauer waren negativ mit dem Outcome der Kinder assoziiert (je $p \geq 0,2$). Die verschiedenen immun-

KOMMENTAR

Eine frühere Studie hatte ergeben, dass die Spermienqualität bei Männern mit MS geringer ist als bei Gesunden – allerdings handelte es sich bei den Patienten größtenteils um Männer mit einer progressiven MS. Der aktuellen Studie zufolge scheinen der Verlauf einer Schwangerschaft und das Geburtsgewicht der Kinder durch eine väterliche RRMS-Erkrankung nicht beeinträchtigt zu werden. Dies trägt zur Beruhigung von Patienten mit Kinderwunsch bei. Die Autoren fordern jedoch weitere Studien, die auch mögliche Auswirkungen von MS auf Fehlbildungen untersuchen sollten. Andere Autoimmun-Krankheiten, wie z. B. chronische Darmerkrankungen (Reizdarm-Syndrom, Zöliakie) können sehr wohl zu einem geringeren Geburtsgewicht führen.

modulatorischen Therapien der Patienten waren nicht in die Auswertung einbezogen. **NW**

Lu E et al.: Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(9): 1260-4

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141417

CAVE

RRMS-Therapie mit Interferon-beta

Schilddrüsenprobleme im ersten Behandlungsjahr

MS-Patienten weisen häufiger systemische und/oder organspezifische Autoimmunerkrankungen auf als die Bevölkerung. Anhand der Daten einer italienischen Multicenter-Studie mit Langzeit-Follow-up fahndeten Neurologen nun nach einem gehäuften Auftreten von Autoimmunerkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse unter den traditionellen Basistherapeutika.

Retrospektiv untersucht wurde eine Kohorte von 787 Patienten mit einer schubförmig remittierenden MS (RRMS), von den Daten über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren vorlagen. Zu Baseline und alle drei bis sechs Monate waren die Patienten anhand der Werte für freies T4 bzw. T3 und Thyreoid-stimulierendes Hormon (TSH) auf Funktionsstörungen sowie anhand von Antikörpern gegen Thyreoglobulin, Thyreoperoxidase und TSH auf Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse untersucht worden. Klinisch war eine gestörte Funktion als ein klinischer/subklinischer Hyper- oder Hypothyreoidismus definiert.

Bei einem mittleren Follow-up-Zeitraum

von 51,2 Monaten wurde unter Glatirameracetat keine erhöhte Prävalenz an Schilddrüsenaffektionen festgestellt. Unter den Patienten mit einer Interferon-beta (IFN β)-Behandlung jedoch wurde eine erhöhte Prävalenz an Funktionsstörungen und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse beobachtet: Diese stieg nach der Behandlungseinleitung von 7% auf 13,2% ($p < 0,02$) bzw. von 3,5% auf 13,4% ($p = 0,01$).

Neue auffällige Schilddrüsenbefunde beschränkten sich fast ausschließlich auf das erste Jahr nach Therapiebeginn. Nach dem ersten bzw. zweiten Therapiejahr ergab sich ein entsprechender Nachweis nur bei acht bzw. einem der 787 Patienten.

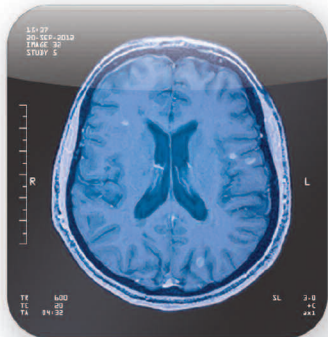
Die Entwicklung von Schilddrüsenaffektionen unter IFN β im Beobachtungszeitraum war generell unabhängig vom Typ des Präparates, der Dosishöhe und der Applikationsfrequenz bzw. -route sowie von dem Geschlecht des Patienten, der Krankheitsdauer und der initialen Schubrate sowie von dem Behinderungsgrad. Eine Ausnahme betraf einer Subgruppenanalyse zufolge Funktionsstörungen unter 3 x wöchentlich 44 μ g IFN β -1a (s.c.) die nach Behandlungsbeginn nicht signifikant zunahmen.

Fazit: Zu Funktionsstörungen der Schilddrüse unter einer herkömmlichen MS-Basistherapie lagen bislang nur wenige Langzeitdaten vor. Angesichts der Resultate der oben beschriebenen Studie empfehlen die Autoren unter einer IFN β -Behandlung ein verstärktes Monitoring der Patienten auf Schilddrüsenprobleme – zumindest im ersten Jahr nach Therapiebeginn. **JL**

Frisullo G et al: Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study. *Mult Scler* 2014; 20(9): 1265-8

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141441

DIE MS IM BLICK. DER MENSCH IM FOKUS.



Die einmal tägliche, orale MS-Basistherapie¹

- Wirksame Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression^{§ 1-3}
- Einfache Tabletteneinnahme (1 x täglich¹)
- Überzeugendes Sicherheitsprofil²⁻⁴

1 x täglich 
AUBAGIO[®]
teriflunomid 14mg Tabletten

* Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.03.2014.

[§] Gemäß § 130b Absatz 1 und 3 SGB V liegt der mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen vereinbarte Erstattungsbetrag unter den Jahrestherapiekosten der günstigsten zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher wirtschaftlich.

[§] Im Vergleich zu Placebo.

1 Fachinformation AUBAGIO[®], Stand November 2013. 2 O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365(14):1293-1303. 3 Confavreux C. et al., Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256. 4 Confavreux C et al. Mult Scler 2012;18(9):1278-1289.

Aubagio 14 mg Filmtabletten **Wirkstoff:** Teriflunomid. Zusammens.: 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, Mg-stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin, Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnis-schutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signif. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10-18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0-10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhö. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhö. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erheb. Alkoholkonsum. RR-Erhö. mögl., regelmä. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. b. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwäg. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. In klin. Stud. keine Fälle v. ILD unter Teriflunomid beobachtet, jedoch Berichte üb. ILD unter Behandl. m. Leflunomid. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. und Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsys., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Sehr häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, häufig Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. **Blut, Lymphsys.:** Häufig Neutropenie. Gelegentl. Anämie, leichte Thrombozytopenie (< 100/G/l). **Immunsys.:** Häufig leichte allerg. Reakt. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Parästhesie, häufig Ischialgie, Karpaltunnelsyndr., Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Gefäße:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust, Mediast.:** Sehr selten interstit. Lungenerkrank. **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk., häufig Erbrechen, Zahnschm., sehr selten Pankreatitis. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie, häufig Exanthem, Akne. **Skelettsyskl., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl.-u. Skelettsystems, Myalgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg.** Brustdrüse: Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. **Untersuch.:** Sehr häufig ALT erhöht, häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt. **Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplik.:** Häufig posttraumat. Schmerzen. **Verschreibungspflichtig.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers: Genzyme GmbH, Siemensstr. 5b, 63263 Neu-Isenburg. **Stand:** November 2013 (033287)

87. Kongress der DGN in München

Ein Jahr Teriflunomid in der Praxis

Die Behandlungskonzepte der Multiplen Sklerose (MS) haben sich verändert. Nach der aktuellen Leitlinie des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) orientiert sich die Therapie jetzt von Anfang an der Krankheitsaktivität des einzelnen Patienten.¹ Das nun seit mehr als einem Jahr zugelassene, einmal täglich als Tablette einzunehmende Teriflunomid (Aubagio®) ist bei therapienaiven Patienten, jenen mit Nebenwirkungen unter ihrer bisherigen Therapie oder spritzenmüden Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) eine vorteilhafte Option für die Praxis. Dies berichteten jetzt Experten beim 87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2014.

Heute wird die Differenzierung in Basis- und Eskalationstherapie zunehmend aufgegeben. Im Einzelfall ausschlaggebend ist die Krankheitsaktivität des Patienten, wie Experten auf einem Satellitensymposium des Unternehmens Genzyme beim 87. DGN-Kongress in München betonten.

Wirkt auf Schubrate und Behinderungsprogression ...

Die bestmögliche Krankheitskontrolle ist das entscheidende Behandlungsziel. Dafür lässt sich einmal täglich 14 mg Teriflunomid gut einsetzen. Es wirkt auf alle Kernparameter der MS: So zeigen unter anderem die konsistenten Ergebnisse der Zulassungsstudien TEMSO² und TOWER³, dass Teriflunomid die jährliche Schubrate (Annualised Relapse Rate, ARR) gegenüber Placebo deutlich verringert, berichtete der niedergelassene Neurologe Dr. med. Boris-A. Kallmann, Bamberg. Zudem wurde für eine über drei Monate anhaltende Behinderungsprogression (Sustained Accumulation of Disability, SAD) unter 14 mg/d Teriflunomid im Vergleich mit der Placebo-Gabe eine signifikante Risikoreduktion erreicht.

ARR) gegenüber Placebo deutlich verringert, berichtete der niedergelassene Neurologe Dr. med. Boris-A. Kallmann, Bamberg. Zudem wurde für eine über drei Monate anhaltende Behinderungsprogression (Sustained Accumulation of Disability, SAD) unter 14 mg/d Teriflunomid im Vergleich mit der Placebo-Gabe eine signifikante Risikoreduktion erreicht.

... und die MS-Aktivität im MRT

In der TEMSO-Studie wurde darüber hinaus auch die Gesamt-Läsionslast in der MRT reduziert. U. a. sank die Zahl Gd-anreichernder T1-Läsionen im Vergleich mit Placebo um 80% ($p < 0,001$). „Auch hier eine klare Wirksamkeit von Teriflunomid“, so Kallmann. „Die Wirkung setzt früh ein“, ergänzte Prof. Andrew Chan, Bochum. Ein Behandlungseffekt kann bereits nach 6–8 Wochen sichtbar sein.⁴

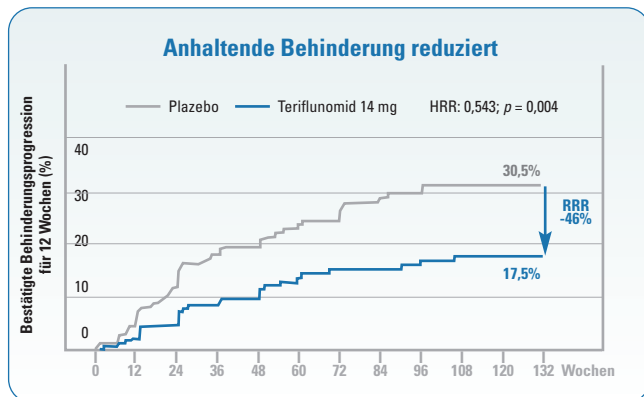


Abb. 1 In einer Subgruppenanalyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien TEMSO und TOWER reduzierte Teriflunomid 14 mg gegenüber Placebo die Behinderungsprogression bei aktiverer MS, d. h. bei Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn ≥ 2 Schübe hatten, um 46% ($p = 0,004$) (modifiziert nach ⁵). *

Kurzcharakteristik Aubagio®

- Das einmal täglich oral in einer Dosis von 14 mg einzunehmende Teriflunomid (Aubagio®, Genzyme) ist EU-weit zugelassen zur Behandlung der RRMS Erwachsener und kann bei therapienaiven wie vorbehandelten Patienten eingesetzt werden. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das gut definierte Sicherheitsprofil wurden in einem umfangreichen Studienprogramm inkl. zweier kontrollierter Phase-III-Studien nachgewiesen.
- Auch in den Verlängerungsstudien über bis zu neun Jahre war das Verträglichkeitsprofil konstant günstig. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, umfassten Übelkeit, Durchfall, reversibel verminderter Haardichte und leicht erhöhte Leberenzymwerte (Alaninaminotransferase, ALT); insgesamt kam es unter Teriflunomid nur selten zu einem nebenwirkungsbedingten Therapieabbruch.^{7,8}

wertung eine gegenüber Placebo signifikante Senkung der anhaltenden Behinderungsprogression um 46% (Abb. 1).^{5*} Eine weitere post-hoc-Analyse zeigte unter 14 mg/d Teriflunomid gegenüber Placebo eine deutliche Verringerung an Schüben mit Residuen um 53% ($p < 0,001$) (Abb. 2; S. 2).^{6**} „Also ein robuster Effekt“, betonte Chan in München.

Therapiezufriedenheit in TENERE

Die Studie TENERE belegte eine höhere Therapiezufriedenheit bei Patienten unter Teriflunomid als bei Patienten, die mit dreimal 44 µg/Woche hochdosierten Interferon beta-1a (s.c.) behandelt wurden.⁹ Neben der „allgemeinen Therapiezufriedenheit“ ($p = 0,02$) im Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) fielen insbesondere die TSQM-Items „Rate an Nebenwirkungen“ und „Einfachheit des Therapieregimes“ deutlich zugunsten von Teriflunomid 14 mg aus (je $p < 0,0001$). U. a. waren Leberenzymanstiege unter IFNβ-1a (s.c.) dreimal häufiger, hob Kallmann hervor. Nicht zuletzt können auch Nebenwirkungen Gründe für eine Umstellung auf Teriflunomid sein. Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bestä-

Post-hoc-Analysen

Die Therapieeffekte von Teriflunomid werden außerdem durch eine Subgruppen-Analyse der gepoolten Daten von TEMSO und TOWER unterstützt: Bei Patienten mit aktiverer RRMS (≥ 2 Schübe im Jahr vor Studienbeginn) ergab eine Aus-

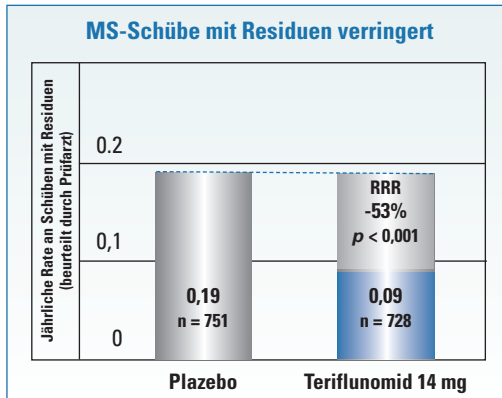


Abb. 2 In einer post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien TEMSO und TOWER senkte Teriflunomid 14 mg die jährliche Rate an Schüben mit Residuen signifikant um 53% ($p < 0,001$) im Vergleich mit Placebo (modifiziert nach ⁶). **

tigen sich auch im Behandlungsalltag, wie der Neurologe anhand einer Kasuistik demonstrierte (siehe Textkasten rechts).

Langzeitwirksamkeit belegt

Bisher wurden weltweit etwa 30 000 Patienten mit Teriflunomid behandelt.¹⁰ Die offenen Verlängerungen von TEMSO ($n = 742$) und einer Phase-II-Studie ($n = 147$) zeigen, dass bei den Patienten, von denen einige bereits bis zu neun Jahre lang behandelt werden, die klinische Krankheitsaktivität und MS-Aktivität im MRT über den gesamten Zeitraum niedrig blieben. „Der Effekt bleibt nachweisbar über Jahre erhalten“, betonte Kall-

mann.^{7,8} Opportunistische Infektionen oder eine erhöhte Malignomrate traten auch bei Langzeitgabe von Teriflunomid nicht gehäuft auf und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, berichtete Chan in München. Erhöhungen des größer 3-fachen ULN der – anfänglich alle zwei Wochen zu kontrollierenden – Leberenzymwerte, betonte er weiter, stellen „kein häufiges Ereignis“ dar.

Fazit: Vorteile im Behandlungsalltag

Die Studiendaten und klinischen Erfahrungen zeigen, dass eine Tablette mit 14 mg Teriflunomid täglich für ein breites Spektrum an RRMS-Patienten im Behandlungsalltag eine anhaltend wirksame und sichere Behandlung darstellt. Die einfache Handhabung und die Abwesenheit IFN β -typischer Nebenwirkungen werden von den Patienten geschätzt. Die orale Therapie mit Teriflunomid dient damit dem Ziel der zunehmend geforderten individualisierten, auf die bestmögliche Krankheitskontrolle ausgerichteten Behandlung der MS.

* Text und Abb. 1: Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5% im Vergleich zu Placebo.
** Text und Abb. 2: Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3% im Vergleich zu Placebo.

Jeweils unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppen-Analyse bzw. post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

Quellen

- 1 Therapieempfehlungen des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), Stand 23.04.2014: www.kompetenz-netz-multiplesklerose.de/images/stories/PDF_Dateien/Leitlinie/dgngknms_ms-II_20140423.pdf (letzter Zugriff: 24.11.2014)
- 2 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365(14): 1293-1303
- 3 Confavreux C et al: Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-256
- 4 Wolinsky JS et al., Mult Scler 2014; 20: (S1) 67-284, P058
- 5 Kappos L et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P618
- 6 Macdonell R et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P1095
- 7 Confavreux C et al., Mult Scler 2012; 18(9): 1278-1289
- 8 Freedman MS et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P544
- 9 Vermersch P et al., Mult Scler 2014; 20(6): 705-716
- 10 Leist TP et al., Mult Scler 2014; 20: (S1) 67-284, P097

Kasuistik: Keine weiteren Schübe, keine neue MS-Aktivität im MRT

Die konsistenten Daten zur Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression unter Teriflunomid in den klinischen Studien sind für Kallmann „überzeugend“. Dass sich die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit auch im Behandlungsalltag zeigen, belegte der in Bamberg niedergelassene Neurologe mit einem Fallbericht:

Bei einem sportlich aktiven 38-jährigen Mann ohne Begleiterkrankungen trat im Juli 2013 eine Retrobulbärneuritis links mit MS-typischen Bildgebungs- und Liquorbefunden auf. Da zu diesem Zeitpunkt aber keine zeitliche Dissemination belegt werden konnte, wurde zunächst keine definitive MS diagnostiziert und auf Wunsch des Patienten zu diesem Zeitpunkt noch keine immunmodulatorische Therapie begonnen. Unter hochdosiertem Methylprednisolon i.v. über drei Tage kam es schnell zur kompletten Rückbildung der Symptomatik. Nachdem das Kontroll-MRT drei Monate später aber zwei neue Läsionen im Gehirn zeigte (darunter eine Kontrastmittel-aufnehmend), wurde eine RRMS diagnostiziert. Der beruflich oft im Ausland tätige Ingenieur wollte weiterhin mobil bleiben und „lehnte aufgrund seiner vielen Reisen eine Injektionstherapie kategorisch ab“, schilderte Kallmann in München. Er wurde umfassend über das Spektrum der aktuellen Therapien aufgeklärt und entschied sich für eine Behandlung mit Teriflunomid. „Als Begründung nannte der Patient die einfache orale, einmal tägliche Einnahme, die unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann.“

Die Therapie mit täglich 14mg Teriflunomid wurde im November 2013 begonnen, seither ist weder ein weiterer MS-Schub aufgetreten, noch wurden in der MRT (letzte Kontrolle März 2014) neue MS-Herde festgestellt, der Mann ist beschwerdefrei. Es kam zu keiner Erhöhung der Leberwerte. „Der Patient verträgt das Medikament sehr gut“, betonte Kallmann, „und ist mit der Behandlung hochzufrieden“. Besonders gelobt wurde die leichte Handhabbarkeit des Medikaments auch unterwegs. Die hohe Therapiezufriedenheit der Patienten, so der Neurologe, zeigt sich nicht zuletzt auch in der „guten Adhärenz unter Teriflunomid“.

Die Patienten haben unter Teriflunomid, fasste Kallmann seine Erfahrungen in München zusammen, „einen deutlichen Zugewinn“.

IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Lunchsymposium „Rechtzeitig und effektiv behandeln: Teriflunomid und Alemtuzumab – 1 Jahr in der Anwendung“ am 19. Sept. 2014 beim 87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in München.

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

Mit freundl. Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu Isenburg, einem Unternehmen der Sanofi-Unternehmensgruppe



Hippokampus und SIDS Für das „Sudden Infant Death Syndrome“ (SIDS) wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen. Jetzt gibt es Hinweise, dass mikroskopisch sichtbare Hirnveränderungen eine der Ursachen sein könnten: In einer Studie fanden sich bei 47/114 (41,2%) der Kinder mit SIDS im Gyrus dentatus des Hippokampus fokal so genannte Bilaminationen, aber nur bei 3/39 (7,7%) der Vergleichsgruppe mit geklärter Todesursache ($p < 0,001$). Bei TL-Epilepsien sind diese Befunde ein Marker für eine Hippokampus-Pathologie. Die architektonischen Auffälligkeiten waren assoziiert mit anderen Hirnentwicklungs-Auffälligkeiten im Gyrus dentatus, wie Störungen der neuronalen Proliferation und Migration.

S Kinney HC et al.: Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta Neuropathol* 2014 [Epub 25. Nov. 2014]

Migräne durch Adiponectin? Anhand der Daten der Atherosclerosis Risk in Communities Study wurden die Konzentrationen an Adiponectin und Leptin bei 131 älteren Männern und Frauen mit einer Migräne in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht (Visite 1: 1987-1989; Visite 3: 1993-1995). Nach Adjustierung auf Alter, BMI, NBZ etc. war die Wahrscheinlichkeit für eine Migräne mit jeder um eine Standardabweichung höheren Adiponectin-Gesamtkonzentration bei den Männern um 86% signifikant erhöht, (Odds Ratio: 1,86; $p = 0,011$), nicht aber bei den Frauen (OR: 1,05; $p = 0,728$). Die Leptin-Spiegel zeigten keinen Zusammenhang mit dem Migräne-Risiko. Die Einflüsse der Hormone werden bei verschiedenen Erkrankungen geprüft.

S Dearborn JL et al.: Adiponectin and leptin levels in migraineurs in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2014; pii: 10.1212/WNL.0000000000001067. [Epub: 5. Nov. 2014]

Cranberry gegen HWI? Eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie an 171 MS-Patienten zeigte keine präventiven Effekte auf Harnwegsinfektionen (HWI): Ob 2 x tägl. ein Glas Cranberry-Saft (mit 36 mg Proanthocyanidinen) oder eine wirkstofflose Flüssigkeit getrunken wurde, machte weder im primären Studienendpunkt (Zeitraum bis zum ersten symptomatischen HWI; Hazard Ratio: 0,99; $p = 0,97$) noch in diversen sekundären Parametern einen signifikanten Unterschied.

R Gallien P et al.: Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler* 2014; 20(9): 1252-59

Gestörte exekutive Funktionen bei ADHS

Maskiert ein hoher IQ die kognitive Symptomatik Erwachsener?

Brasilianische Psychiater befassten sich mit dem Zusammenhang zwischen Höhe des IQ und den Beeinträchtigungen kognitiver Funktion bei Patienten mit einer ADHS im Erwachsenenalter. Kann ein hoher IQ die gestörten exekutiven Funktionen der Patienten kompensieren?

Anhand einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie wurden die kognitiven Leistungen von 51 medikamentös unbehandelten Erwachsenen mit einer klinisch, nach DSM-IV diagnostizierten ADHS mit denen von 33 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Nach der Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: 20 wiesen einen hohen IQ (≥ 110 ; durchschnittlich 118,9) und 31 einen „normalen“ IQ (< 110 ; durchschnittlich 96,2) auf. Die 33 Kontrollen hatten im Durchschnitt einen IQ von 110,9 auf. In der Schwere der ADHS-Symptomatik, dem ADHS-Typ und der beruflichen Position unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht voneinander.

Die Gruppe der ADHS-Patienten mit normalem IQ zeigte gegenüber den gesunden Kontrollen deutlich beeinträchtigte exekutive Funktionen, so in folgenden Tests: Stroop 2 ($p = 0,000$) und Stroop 3 ($p = 0,000$), Trail Making Test (TMT) B ($p = 0,005$), Wisconsin Card-Sorting Test (WCST) (Perseverative Fehler; $p = 0,022$)

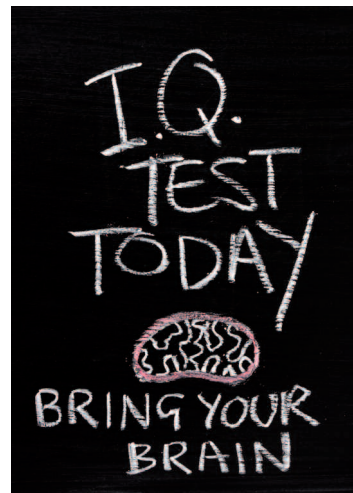
und Failure to maintain set-Fehler; $p = 0,020$), Continuous Performance Test (CPT) (Omissionfehler; $p = 0,005$ und Commissionfehler; $p = 0,000$) sowie in der Frontal Assessment Battery (FAB) (Konzeptualisierung; $p = 0,016$). Dies spricht für deutliche Beeinträchtigungen in den Domänen Inhibitionskontrolle, anhaltende Aufmerksamkeit, geistige Flexibilität, Abstraktionsfähigkeit und Impulsivität.

Dagegen fanden sich bei den ADHS-Patienten mit hohem IQ lediglich in einem Testparameter Hinweise auf eine beeinträchtigte exekutive Funktion, nämlich im Item Commissionfehler des CPT ($p = 0,019$). In allen anderen

Tests unterschieden sich ihre Leistungen nicht von denen der gesunden Kontrollen. Außerdem schlossen die Patienten mit hohem IQ sowohl den Teil A als auch Teil B des TMT in deutlich kürzerer Zeit ab als die Patienten mit einem niedrigen IQ. **JL**

S Milioni AL et al.: High IQ may "mask" the diagnosis of ADHD by compensating for deficits in executive functions in treatment-naïve adults with ADHD. *J Atten Disord* [Epub: 30.10.2014; doi: 10.1177/1087054714554933]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141436



KOMMENTAR

Bei der ADHS im Erwachsenenalter steht weniger die Hyperaktivität, sondern die Unaufmerksamkeit – also ein kognitives Phänomen – im Vordergrund. Die gegenüber Gesunden kaum beeinträchtigten exekutiven Funktionen von ADHS-Patienten mit hohem IQ sprechen dafür, dass die intellektuellen Fähigkeiten wichtige kognitive Defizite maskieren können. Dies könnte gerade im Kindesalter die Unterdiagnostizierung einer ADHS bei den intelligenteren Kindern mitverursachen. Die Befunde legen außerdem nahe, bei Erwachsenen differenzierte neuropsychologischen Tests durchzuführen.

Zertifizierungsfrage 2: In welchem Test/Untertest schnitten auch die ADHS-Patienten mit hohem IQ schlechter ab als die Kontrollen?

- ☐ A Stroop 2
- ☐ B Trail Making Test B
- ☐ C Wisconsin Card-Sorting Test
- ☐ D Continuous Performance Test
- ☐ E Frontal Assessment Battery

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.

ADHS im Erwachsenenalter

Therapie stabilisiert die Patienten im Alltag

Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin bietet sich seit Juni 2013 als erstes Nicht-Stimulans – und damit als interessante Alternative zu Methylphenidat – an, wenn der Beginn einer ADHS-Behandlung im Erwachsenenalter ansteht.

Entgegen der langjährigen Annahme ist die Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) nicht auf das Kindesalter beschränkt, erklärte *Josep Antoni Ramos-Quiroga*, Barcelona. 60% der Betroffenen begleitet die Störung bis ins Erwachsenenalter. Dabei ändern sich die Symptome mit dem Erwachsenwerden. Während die nach außen sichtbare Hyperaktivität zurückgeht, tritt Unaufmerksamkeit in den Vordergrund, oft ergänzt durch Desorganisiertheit, emotionale Überreaktionen, mangelnde Stresstoleranz und Störungen der Affektkontrolle. Auch wenn ADHS die betroffenen Erwachsenen massiv beeinträchtigt und zudem ein hohes Risiko für komorbide psychische Störungen birgt, ist es immer noch unterschätzt – und untertherapiert, erklärte der Psychiater.

Aktuell ist für den Beginn einer Therapie der ADHS im Erwachsenenalter neben dem Stimulans Methylphenidat der selektive Noradrenalin-

Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin zugelassen. Das Nicht-Stimulans erhöht die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt und



Hinweisen aus tierexperimentellen Befunden zufolge zudem indirekt die Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex, erläuterte *Prof. David Heal*, Bath, UK.

Die Behandlung Erwachsener ADHS-Patienten hat die meiste Aussicht auf Erfolg, wenn sie psychosozial, psychologisch und pharmakologisch betreut werden, berichtete *Prof. Dr. Johannes Thome*, Rostock. Hier erweitert Atomoxetin die Möglichkeiten: In Studien reduzierte das Nicht-Stimulans versus Placebo die ADHS-Kernsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit signifikant, führte damit zur besseren Alltagsbewältigung, einer Verbesserung der Lebensqualität, des Selbstwertgefühls und der sozialen Beziehungen. Einmal täglich verabreicht, verbesserte Atomoxetin die Symptome kontinuierlich über den gesamten Tag bis in die späte Nacht. Diese Erfolge blieben längerfristig erhalten – überschaut werden in Langzeitstudien bisher 49 Wochen.

Ay

SATELLITENSYMPOSIUM

„Treating adults with ADHD: Current practice, new perspectives and ongoing debates“, 27th ECNP-Congress, Berlin, 19.10.2014. Veranstalter: Lilly

Atomoxetin: Strattera®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141183

... diese Seite per Fax an

Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

Sie können die Originalarbeiten direkt online anfordern, oder mit diesem Formular per Post bestellen:

Bitte schicken Sie mir aus Heft Nr. (s. Titelseite) eine Kopie der Originalarbeit:

Bestellnummer (Nummer am Ende der Beiträge hinter URL, Bsp. www.neuro-depesche.de/1403092)

Mein Zustellcode (ist auf dem Adressaufkleber über der Anschrift; ohne diese Angabe ist leider keine Bearbeitung möglich)

- ☐ Ich bin Abonnent der **Neuro-Depesche** und bekomme eine Originalarbeit kostenlos.
- ☐ Ich bin noch kein Abonnent. Anbei 8 € für jede gewünschte Originalarbeit zuzüglich 2 € für Porto und Verpackung.

(bitte als Briefmarken oder Scheck ... ist auf die Dauer aber teurer als das Abonnement)

Name, Anschrift

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

Tel. 089 / 43 66 30 - 0
Fax 089 / 43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

... und nur im Abonnement erhalten Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig:

- ☐ Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Schicken Sie mir eine Rechnung über 60 € (Ausland: 75 € inkl. Porto). Dafür erhalte ich für ein Jahr alle Ausgaben der **Neuro-Depesche** und eine Originalarbeit je Ausgabe kostenlos. Das Abonnement verlängert sich um ein Jahr, wenn ich es nicht drei Monate vor Ablauf künde.

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

Vertrauensgarantie: Mir ist bekannt, dass ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen beim Verlag schriftlich widerrufen kann.

Datum, zweite Unterschrift

Jugendliche mit Bipolar-I- und II-Störung

Ist die Familien-fokussierte Therapie besser?

Eine state-of-the-art-Behandlung der bipolaren Erkrankung umfasst Medikamente und psychotherapeutische/psychosoziale Interventionen. Doch wie intensiv sollten Letztere sein? In einer randomisierten Zweijahresstudie wurde nun an bipolar erkrankten Jugendlichen untersucht, ob eine aufwändige Familien-fokussierte Psychotherapie unter Einschluss der Angehörigen einer Kurzintervention überlegen ist.

Rekrutiert wurden 145 Jugendliche (Durchschnittsalter 15,6 Jahre) mit einer Bipolar-I- und II-Störung (n = 77 bzw. 68), die in den letzten drei Monaten unter einer manischen, hypomanischen, depressiven oder gemischten Episode gelitten hatten. Die Patienten und ihre Angehörigen wurden zu einer von zwei Gruppen randomisiert: 72 erhielten neben der medikamentösen Therapie (mit atypischen Antipsychotika wie Quetiapin, Risperidon oder Aripiprazol und/oder Stimmungsstabilisierern wie Lithium oder Valproat) eine intensive Familien-fokus-

sierte Psychotherapie. Diese umspannte in 21 Familiensitzungen á 50 Minuten über 9 Monate Elemente der Psychoedukation (frühzeitige Erkennung und Behandlung von Prodromalsymptomen), Kommunikationstraining und die Stärkung von Problemlöse-Fähigkeiten. Die 73 Patienten der Vergleichsgruppe erhielten neben der Pharmakotherapie drei Sitzungen einer herkömmlichen Familienpsychoedukation. Die Patienten wurden zu Baseline, alle drei Monate im ersten Jahr und zweimal im zweiten Jahr von unabhängigen Ärzten untersucht.

Bipolar-I-Störung

Gemischte Symptome im DSM V spezifiziert

Ins DSM V wurde bei der Bipolar-I-Störung die Unterkategorie „gemischte Formen“ aufgenommen, womit das Vorhandensein von gegensätzlichen Symptomen in einer manischen Phase gemeint ist, wie Prof. Dr. Trisha Suppes, Stanford, CA, USA, erklärte. Solche Symptommischungen sind, wie die Untersuchung M.I.N.I. eruierte, wesentlich häufiger als bislang angenommen, und verlangen eine spezifische Behandlung.

Prof. Dr. Allan Young, London, stellte vor diesem Hintergrund das Diagnose-Instrument M.I.N.I. vor, mit dem in der psychiatrischen täglichen Praxis mittels neun Fragen die Existenz von depressiven Symptomen in einer (hypo)manischen Episode detektiert werden kann. Dieser Fragebogen wurde jetzt an die Definitionen des DSM V adaptiert. Der neue M.I.N.I. weist eine Sensitivität von 91% sowie eine Spezifität von 70% auf.

Mit diesem Fragebogen wurde eine internationale Studie in psychiatrischen Praxen und Kliniken durchgeführt. Als Indiz einer depressiven Durchmischung einer (hypo)manischen Episode wurden vorrangig die drei Symptome Angst, Reizbarkeit und Unruhe abgefragt. Bei lediglich 31% der befragten Patienten fand sich keine depressive Symptomatik, berichtet Young. Von den Patienten mit depressiven Symptomen hatte ein Drittel mindestens drei Symptome. Auf diese Patienten war die DSM V-Klassifikation einer gemischten Form der manischen Episode zutreffend.

Im Durchschnitt konnten bei den acht weltweit teilnehmenden Ländern, so Prof. Andrea Fagiolini, Siena, die Psychiater bei 43% ihrer Bipolar-I-Patienten eine depressive Beteiligung während einer manischen Episode dokumentieren. Dabei meinten rund zwei Drittel der Ärzte, ihre Patienten würden gut auf eine Behandlung ansprechen.

Werden in der Regel bei Patienten mit gemischten Episoden, so Fagiolini, Antikonvulsiva oder Antipsychotika gegeben, so gibt es speziell für die im DSM V neu definierten gemischten Formen für kein Medikament eine Indikation oder Zulassung. Daher kann man für diese Patienten zunächst nur auf Studien zurückgreifen, wo sich etwa das Antipsychotikum Asenapin gerade bei den Patienten mit gravierender depressiver Komponente als effektiv erwiesen hat. **RF**

SYMPOSIUM

Saphris/Sycrest Expert Meeting, 27. ECNP-Congress 2014, Berlin, 19.10.2014; Veranstalter: Lundbeck
Asenapin: Sycrest®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141249

KOMMENTAR

Fünf bisherige Studien haben belegt, dass eine Familien-fokussierte Psychotherapie medikamentös behandelte Jugendlicher mit Bipolar-Erkrankung maßgeblich stabilisieren kann. Die vorliegende randomisierte Studie zeigt dagegen, dass eine derartige intensive Psychotherapie für die Schnelligkeit der Erholung nach einer akuten Episode oder dem Wiederauftreten eines Rezidivs über eine kurze Psychotherapie keine wesentlichen Vorteile zu haben scheint. Die Gründe für diese Diskrepanz sehen die Autoren u.a. in der besseren Medikationsanpassung und der strukturierten Edukation in der Vergleichsgruppe.

Kurz nach der Randomisierung schieden 22 (15,2%) aus. In den primären Studienendpunkten – Dauer der Erholung von der akuten Episode, Wiederauftreten eines Rezidivs und Anzahl der Tage mit relevanten affektiven Symptomen – ergaben sich zwischen den beiden Gruppen wider Erwarten keine signifikanten Unterschiede. Beispielsweise lag die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erholung von der akuten Episode bei 87,1% vs. 85,2%, die mediane Zeit bis zur Erholung bei 38 vs. 41 Wochen. Unter den jeweils erhalten Patienten hatten 74,4% in der Interventionsgruppe ein Rezidiv, in der Kontrollgruppe nur 58,8%.

Lediglich in einem Parameter, den wöchentlich mit der Psychiatric Status Rating Scale erho-benen affektiven Symptomen, ergab die Auswertung, dass Teilnehmer der Familien-fokussierten Psychotherapie im zweiten Jahr unter weniger starken manischen/hypomanischen Symptomen gelitten hatten als in der Kontrollgruppe. **JL**

S Miklowitz DJ et al.: Pharmacotherapy and family-focused treatment for adolescents with bipolar I and II disorders: a 2-year randomized trial. Am J Psychiatry 2014; 171(6): 658-67

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141443



"WITH A ONE-MAN BUSINESS IT'S MURDER BEING A MANIC-DEPRESSIVE."

Zonisamid und Eslicarbazepinacetat im Epilepsie-Praxistest

Wertvoll in der frühen Kombination

Die Ätiologie der Epilepsie ist so vielfältig wie die individuelle Situation der Patienten hinsichtlich Schwere der Erkrankung, Alter und Komorbiditäten. Goldstandard in der Behandlung ist nach wie vor die Pharmakotherapie. Unter Antiepileptika werden rund zwei Drittel der Patienten anfallsfrei,¹ häufig in Kombination von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprinzip. Auf der Neurowoche 2014 wurden zwei Studien vorgestellt, in denen Zonisamid bzw. Eslicarbazepinacetat als frühe Zusatztherapien zu einer antiepileptischen Monotherapie eingesetzt wurden. Beide belegten hohe Retentionsraten und eine gute Verträglichkeit.

Der Algorithmus der Behandlung von Epilepsien stellt sich nach den Worten von Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Berlin, so dar, dass mit einer Monotherapie begonnen und so hoch dosiert wird, bis der Patient anfallsfrei geworden ist oder Nebenwirkungen auftreten. Vielfach wird dann auf eine zweite Therapie umgestellt. Dazu wird das erste Medikament abgesetzt oder teilweise noch parallel mitgeführt, erklärte Holtkamp. Hilft auch die zweite Monotherapie nicht, kommt auf jeden Fall eine Kombinationstherapie mit zwei Substanzen zum Einsatz.

Anfallsfreiheit stellt als Behandlungsziel jedoch nur einen Aspekt dar. Darüber hinaus soll die Nebenwirkungsrate so niedrig wie möglich gehalten werden. Außerdem soll die Pharmakotherapie bewirken, dass das Alltagsleben der Patienten durch die Erkrankung möglichst wenig beeinträchtigt wird.

ZNS und ESL einmal täglich als frühe Zusatztherapie

Holtkamp präsentierte Ergebnisse zweier vom Design her ähnlicher, in der Durchführung jedoch unterschiedlicher, nicht-interventioneller Studien, in denen erwachsene Patienten mit fokalen Anfällen eine frühe Zusatztherapie erhielten. In der ZOOM-Studie² wurde Zonisamid (ZNS, Zonegran®) als Add-On zu einer antiepileptischen Basisbehandlung eingesetzt, in der EPOS-Studie³ Eslicarbazepinacetat (ESL, Zebinix®).

In beiden Studien war die Anfallsituation der Patienten unter einer vorausgehenden Monotherapie nur unzureichend kontrolliert. Die Studiendauer betrug jeweils sechs Monate mit Visiten zu Beginn der Studie sowie nach drei und sechs Monaten. In den drei Monaten vor der Baseline-Visite hatten die

Patienten in beiden Studien im Median sechs Anfälle.

Primärer Endpunkt war die Retentionsrate nach sechs Monaten. Sekundär wurden die Retentionsraten nach drei Monaten, Anteil der Patienten mit erzielter Anfallsfreiheit bzw. 50% Anfallsreduktion, Verträglichkeit, Sicherheit, Lebensqualität und globaler klinischer Eindruck ermittelt. In den Studien gab es keinerlei Vorgaben bezüglich Dosierung oder Veränderungen der Dosierung, erklärte Holtkamp.

ZOOM: 82,8% Retention nach sechs Monaten

In ZOOM wurden 92 Patienten eingeschlossen, von denen 68 jünger und 24 älter als 60 Jahre waren. Die mediane Erkrankungsdauer bei den Jüngeren betrug 10,6, bei den Älteren 7,5 Jahre. Die Dosierung von ZNS lag in der Zusatztherapie mit im Mittel 229,2 mg (Jüngere) bzw. 185,3 mg (Ältere) eher im unteren Bereich. Häufigstes Basismedikament in ZOOM war Levetiracetam, gefolgt von Carboxamidderivaten. Nach sechs Monaten erhielten 82,8% aller Patienten noch die Kombinationstherapie mit ZNS. Ebenfalls nach sechs Monaten galten 79,7% aller Patienten als Responder; diese Zahl setzte sich aus einem Therapieansprechen bei 75,9% der Jüngeren sowie 90,0% der über 60-jährigen Patienten zusammen. Anfallsfreiheit galten 43,6% aller Patienten an.

EPOS: Weniger Anfälle, mehr Lebensqualität

Die 109 Patienten in EPOS waren im Mittel $45,3 \pm 16,5$ Jahre alt, 56,9% waren Männer. Die mittlere Dosierung von ESL lag mit $907,1 \pm 300$ mg im empfohlenen Dosissbereich. Die begleitende antiepi-

leptische Basismedikation bestand wiederum am häufigsten aus Levetiracetam, dieses Mal gefolgt von Lamotrigin.

Die aus dieser Studie vorgestellten Daten geben eine Zwischenauswertung wieder. Danach lag die Responderrate nach sechs Monaten bei 89,1%. Anfallsfreiheit wurde bei 47,8% der Teilnehmer erreicht. Aufgeschlüsselt nach Anfallstypen hob Holtkamp besonders die mit 92% sehr hohe Anfallsfreiheit bei den sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen hervor, die mit einem hohen Verletzungs- und Sterberisiko einhergehen. Der QOLIE-10 als Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verringerte sich um etwa ein Drittel und deutete damit eine deutliche positive Veränderung an.

EPOS: Hohe Adhärenz der Patienten

Häufigste Nebenwirkungen waren unter beiden Substanzen Fatigue, Kopfschmerzen und Schwindel, unter ZNS zusätzlich Agitiertheit. Mangelnde Wirksamkeit veranlasste 5,4% der Patienten unter ZNS und 1,8% unter ESL, die Therapie abzubrechen. Wegen Nebenwirkungen entschieden sich 3,2% (ZNS) bzw. 11% (ESL) zu diesem Schritt. Mangelnde Therapietreue, so Holtkamp, spielte hingegen praktisch keine Rolle. In EPOS haben 93 der ursprünglich 109 Patienten die Studie komplett durchlaufen, bei 84 ist geplant, dass sie die ESL-Therapie nach Studienende fortführen.

Quellen

1 Schmidt D., *Epilepsy Behav* 2009;15: 56-65

2 Hamer H et al., *Zonisamide in partial onset seizures with One antiepileptic drug as baseline Medication (ZOOM)*, Poster 11th ECE, Stockholm

3 Holtkamp M et al., *Eslicarbazepine acetate in Partial Onset Seizures (EPOS)*, Poster 11th ECE, Stockholm

IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle: Presse-Roundtable „Aspekte des Epilepsie-Managements aus Sicht des Praxisalltags: Ergebnisse der ZOOM- und EPOS-Studien“, Neurowoche 2014, München, 16. September 2014

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

Mit freundlicher Unterstützung von Eisai GmbH, Frankfurt

Therapieaussichten bei Epilepsie

Remissionsraten nach Versagen des ersten Antiepileptikums

Etwa 30% bis 40% aller Patienten mit einer neu diagnostizierten Epilepsie sprechen nicht auf das erste verabreichte Antiepileptikum an. Britische Forscher untersuchten nun anhand der Daten der Studie Standard and New Antiepileptic Drug (SANAD), wie erfolgreich die Umstellung auf ein zweites Medikament ist, und welche Faktoren für einen Erfolg oder Misserfolg ausschlaggebend sind.

An der randomisierten SANAD-Studie hatten 2627 Patienten mit fokalen oder generalisierten Epilepsiesyndromen teilgenommen und waren mit herkömmlichen oder neuen Antiepileptika (Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramaten oder Oxcarbazepin) behandelt worden. Wichtiger Endpunkt der Auswertung war der Anteil an Patienten, die auf das erste Antiepileptikum keine mindestens 12 Monate anhaltende Remissionsphase erreichten und auch nach dem zweiten Antiepileptikum in Monotherapie keine anhaltende Remission erzielten. Der Follow-up-Zeitraum betrug bis zu sechs Jahre.

Bei 44% der Teilnehmer wurde mit dem ersten als Monotherapie verabreichten Antiepileptikum keine Remission verzeichnet. Unmittelbar nach dem Medikationswechsel erreichten etwa 30% dieser Patienten eine anhaltende Remission. Nach insgesamt fünf Jahren war dies bei 75% der Fall – bei 65% der Patienten, deren Scheitern auf eine mangelnde Anfallskontrolle zurückzuführen war, und bei 80% derjenigen, deren Erstmedikation an nicht tolerierten Nebenwirkungen gescheitert war.

Signifikante prognostische Faktoren für eine

mindestens 12 Monate anhaltende Remissionsphase unter dem zweiten Antiepileptikum waren männliches Geschlecht, höheres Alter (45 Jahre), kürzere Dauer bis zum Absetzen der ersten Medikation, fehlende neurologische Beeinträchtigungen, initialer Anfallstyp (= ausschließlich generalisierte Krämpfe), geringe Gesamtzahl der tonisch-klonischen Anfälle sowie ein nebenwirkungsbedingtes Scheitern der Ersttherapie und auffällige CT- bzw. MRT-Aufnahmen. Die EEG-Befunde hatten erstaunlicherweise keinen signifikanten prognostischen Einfluss.

Bei etwa der Hälfte der 44% Patienten mit erfolgloser Ersttherapie führte auch das zweite Antiepileptikum nicht zum Erfolg. Signifikante Prognosefaktoren für das Scheitern waren die Gesamtzahl der tonisch-klonischen Anfälle beim ersten Therapieversuch, dessen Scheitern aufgrund mangelnder Anfallskontrolle und erneut pathologische CT-/MRT-Befunde. Das höchste Misserfolgsrisiko unter diesen Patienten wiesen jene mit tonisch-klonischen Anfällen und mit Stürzen aufgrund mangelnder Anfallskontrolle auf. Der Typ des Antiepileptikums hatte übrigens in keiner der Multivariationsanalysen einen signifikanten prognostischen Einfluss.

■ Bonnett LJ et al.: Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 2014; 83(6): 552-60

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141433

Zertifizierungsfrage 3: Wie viele Patienten erreichten nach gescheiterter Ersttherapie im Follow up eine Remission?

- ☐ A 30%
- ☐ B 44%
- ☐ C 65%
- ☐ D 75%
- ☐ E 85%



Zertifizierungsfrage 4: Was stimmt nicht(!)? Eine mind. 12 Monate anhaltende Remissionsphase nach Scheitern des ersten Antiepileptikums war wahrscheinlicher bei

- ☐ A männlichem Geschlecht
- ☐ B höherem Alter
- ☐ C fehlenden neurologischen Defiziten
- ☐ D nebenwirkungsbedingtem Abbruch der Ersttherapie
- ☐ E auffälligen EEG-Befunden

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.

Anfallsinduzierung?

Prä- und postiktaler Kopfschmerz

Triggern Kopfschmerzen epileptische Anfälle und/oder umgekehrt? Die Häufigkeit eines prä- und postiktalen Kopfschmerzes wurde jetzt von chinesischen Neurologen untersucht.

Die Befragung von 1109 Patienten, die ambulant in einem Epilepsie-Center in Beijing behandelt wurden, ergab eine Einjahreskopfschmerz-Prävalenz von 60,1% (Männer: 57,2%; Frauen: 63,8%). Eine interiktale Migräne lag bei 11,7% (M: 8,9%, F: 15,3%) vor – deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung (8,5%; M: 5,4%, F: 11,6%). Ein postiktaler Kopfschmerz wurde von 34,1% der Befragten berichtet (M: 32,7%, F: 35,2%), ein präiktaler Kopfschmerz dagegen nur von 4,5% (M: 4,3%, F: 5,2%).

■ Wang XQ et al.: High prevalence of headache in patients with epilepsy. *J Headache Pain* 2014; 15(1): 70 [Epub: 15.11.2014; doi: 10.1186/1129-2377-15-70]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141439

KOMMENTAR

Kopfschmerz und Migräne sind bei Epilepsie-Patienten häufiger als in der Bevölkerung. Die hohe Prävalenz postiktaler Kopfschmerzen spricht für eine Triggerung von Anfällen. Die niedrige Frequenz präiktaler Kopfschmerzen dagegen macht eine Anfallsinduzierung unwahrscheinlich – und zugleich den Nachweis schwierig, dass Kopfschmerzen doch Anfälle auslösen können.

Über elf Jahre nachbeobachtet

Langzeit-Outcome nach STN-THS

Die tiefe Hirnstimulation (THS), zumeist des Nucleus subthalamicus (STN), ist eine bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom inzwischen etablierte Methode. Ein italienisches Neurologenteam untersuchte nun die Langzeiteffekte der STN-THS bei Patienten, die am Übergang zur Spätphase der Erkrankung standen. Erstmals wurde ein Zeitraum von mehr als zehn Jahren überblickt.

Über zehn bis 13, durchschnittlich elf Jahre wurden 26 Parkinson-Patienten nachbeobachtet, die sich einer bilateralen Implantation der STN-Elektroden unterzogen hatten. Sie wurden präoperativ sowie etwa ein, fünf und elf Jahre nach der Implantation untersucht. Gepoolt bewertet wurde das Langzeit-Outcome anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und einer Batterie neuropsychologischer Tests sowie mithilfe etablierter psychiatrischer Ratingskalen. Erhoben wurden außerdem u.a. die Medikamentendosen, die nicht-motorischen Symptome und die Nebenwirkungen.

Nach elf Jahren fielen die Scores der motorischen Funktionen unter der THS (ohne Medikation) gegenüber dem präoperativen Zustand noch immer signifikant um 35,8% günstiger aus. U. a. betraf dies Tremor (-68,6%), Rigidität (-44,1%), Gang (-30,4%) und Bradykinesie (-27,9%). Axiale Symptome waren nur leicht

verbessert (-11,8%), die posturale Stabilität unverändert und die Sprache leicht verschlechtert (um 20,0%). Die motorischen Komplikationen nach UPDRS Teil IV wurden generell gut kontrolliert: Die Dyskinesien waren um 84,6% gebessert und die motorischen Fluktuationen um 65,8%. Die ursprüngliche Levodopa-Äquivalenzdosis war um etwa ein Drittel geringer (-32,2%)

Dessen ungeachtet hatte sich der Score der Alltagsbewältigung (UPDRS Teil II) um 88,5% verschlechtert. Dies ging in erster Linie auf die Verschlechterung schwer kontrollierbarer, kaum L-Dopa-responsiver Symptome wie Haltungsinstabilität, Sprache etc. zurück.

Risikofaktoren für eine zunehmende Beeinträchtigung waren im Übrigen das Erkrankungsalter, axiale Symptome im Off und eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) zu Baseline.

Die häufigsten (persistierenden) unerwünschten Ereignisse bestanden in Hypophonie und

Dysarthrie (53,8% bzw. 50,0%). Die verschiedenen kognitiven Funktionen hatten sich im Krankheitsverlauf der elf Jahre erwartungsgemäß verschlechtert. Doch mehr als 70% der Patienten lagen in der Mehrzahl der neuropsychologischen Tests in der Normspanne. Eine Demenz entwickelte sich bei 22,7% der Patienten. Depressivität und Angst veränderten sich insgesamt nicht wesentlich, Suizidalität trat nicht auf. **JL**

B Rizzone MG et al.: Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(4): 376-81

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141217

KOMMENTAR

Wie die Autoren zusammenfassen, belegt diese Studie, dass sich über eine Dekade krankheitsbedingt viele Parkinson-Symptome verschlechtern, doch dass die STN-DBS auch unter Langzeitbedingungen wirksam und sicher ist. Doch die Therapie hat auch ihre Grenzen: Der fehlende Effekt auf die Alltagsbewältigung, die insbesondere auf das Auftreten bzw. die Progression nicht-motorischer bzw. nicht-L-Dopa-responsiver Symptome beruht, wird durch die STN-DBS nicht maßgeblich aufgehalten. Eine Einschränkung dieser Studie liegt in der hohen Abbruchrate von 62,3% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten.

Sonderveröffentlichung

Therapiekontinuität bei Pramipexol wahren

Der Festbetrag gilt auch für das Original

Ab 1. Januar 2015 gilt die Festbetragsregelung auch für Pramipexol. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Therapiekontinuität gefährdet ist. So kann das Originalpräparat Sifrol® retard weiterhin ohne Aufzählung verordnet werden. Für das unretardierte Sifrol® bietet sich ein Über-Nacht-Switch auf die vorteilhafte retardierte Form an. Neben medizinischen Gründen, die für eine Weiterverordnung des Originalpräparates sprechen¹, gibt es somit auch wirtschaftlich betrachtet kaum Gründe, auf das Original und dessen besondere Galenik zu verzichten.

Im Rahmen einer Versorgungsstudie² wechselten etwa 28% der Parkinson-Patienten nach einer Substitution ihrer dopaminergen Medikation zurück zum Ausgangspräparat. Die Ergebnisse legen nahe: bioäquivalent ist bei Morbus Parkinson nicht zwangsläufig wirkgleich. Dies gilt besonders bei retardierten Präparaten.¹ Bei Sifrol® retard nimmt Boehringer Ingelheim eine Preisreduktion auf den Festbetrag vor und wird so seiner Verantwortung als zuverlässiger pharmazeutischer Partner gerecht.

Entscheidend bei retardierter Pramipexol-Gabe ist die Freisetzungskinetik. Eine gleichmäßige Freisetzung die – wie bei Sifrol® retard³ – geprüft und auf alle Dosisstärken angepasst ist, ermöglicht eine kontinuierliche Stimulation der Dopaminrezeptoren und damit eine zuverlässige Symptomkontrolle. Bei Generika darf die Galenik von der des Originators abweichen. Die Kinetik wird im Rahmen der Zulassung bei mindestens 12 gesunden, demographisch homogenen und relativ jungen Probanden unter einer Dosis-

stärke untersucht.⁴ Dies spiegelt nicht die Situation bei Parkinson-Patienten wider. In der Bioäquivalenzstudie müssen zwei pharmakokinetische Hilfsparameter (AUC und C_{max}) in Relation zum Originalpräparat bestimmte Grenzwerte (80–125%) einhalten. Eine Substitution kann – angesichts der geringen therapeutischen Breite⁵ bei Morbus Parkinson – die Therapieeinstellung gefährden.

Bei sogenannten „Critical Dose Drugs“ (z. B. Anti-Parkinson-Mitteln), bestimmten Darreichungsformen (z. B. Retardpräparate) und erwarteten Compliance-Problemen wird ein Präparatewechsel kritisch bewertet und der Ausschluss einer Substitution mittels Aut-idem gerechtfertigt.¹

Quellen

- [1] Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ (GSP) der Dt. Pharmaz. Gesellschaft, 03/2002
- [2] Versorgungsstudie „Einfluss von Rabattverträgen auf die Arzneimittelversorgung“ IMS Health, Frankfurt 2010
- [3] Zulassungsstudien Sifrol® Retard: Poewe W. et al. *Neurology* 77 759-66, (2011); Schapira A. et al. *Neurology* 77 767-74, (2011); Rascol O. et al. *Mov Disord* 2010; 25 (14):2326-2332
- [4] „Guideline on the investigation of bioequivalence“, EMA 2010 (<http://www.ema.europa.eu>)
- [5] S2 Leitlinie Parkinson-Syndrom (www.awmf.org)

Medikamenten-Wirkstärke bei Morbus Parkinson

UPDRS: Welche Besserungen sind klinisch relevant?

Zur Beurteilung der Wirkstärke einer Parkinson-Medikation wird oft die Besserung bestimmter Teile oder des Gesamtscores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) verwendet. Dabei herrschen unterschiedliche Auffassungen, ab welcher Veränderung ein Therapieeffekt für den Patienten spürbar und damit als klinisch relevant anzusehen ist. Diese Fragestellung wurde nun von einer internationalen Expertengruppe näher untersucht.

Der Movement Disorder Society Task Force for Rating Scales for Parkinson's Disease spricht in diesem Zusammenhang von einem „minimalen klinisch relevanten Unterschied“ (MCID). Ausgewertet wurden nun die Daten von 1056 Parkinson-Patienten der beiden Zulassungsstudien EPD und APD zur Retardform (Extending Release, ER) des Dopaminagonisten Pramipexol (PRX). Als aktive Kontrolle diente die sofort freisetzbare Zubereitung (Immediate release, IR) des Wirkstoffs. Unterschieden wurde ferner nach frühen ($n = 539$) und späten ($n = 517$) Erkrankungsstadien. Bestimmt wurde der MCID durch den Abgleich mit den Arzt- bzw. Patienten-Angaben nach den Skalen Clinician-rated Global Impression of Improvement (CGI-I) und – bislang kaum für diesen Zweck verwendet – Patient-rated Global Impression of Improvement (PGI-I). Zugrunde gelegt wurde eine mindestens „leichte Besserung“.

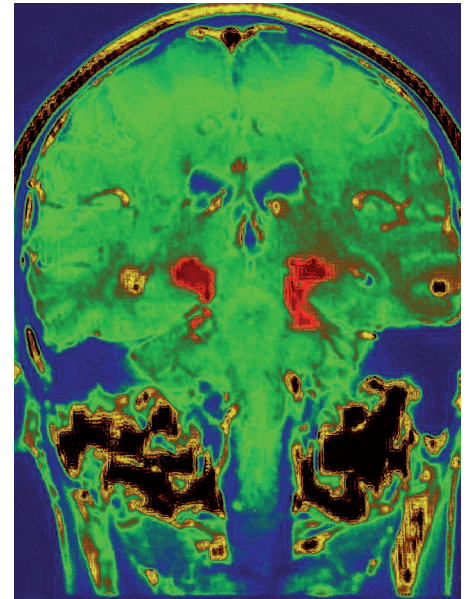
Der MCID lag für Patienten in frühen Stadien in Teil II der UPDRS (Aktivitäten des täglichen Alltags) unter PRX-ER bzw. -IR bei -1,8 bzw. -2,0 Punkten, in Teil III bei -6,2 bzw. -6,1 Punkten. In Teil II plus III betrug er -8,0 bzw. -8,1 Punkte.

Für Patienten in späten Parkinson-Stadien fand sich ein MCID in UPDRS II von -1,8 bzw. -2,3, in UPDRS III von -5,2 bzw. -6,5 und in UPDRS II + III von -7,1 bzw. -8,8 Punkten. In der täglichen Off-Zeit wurde für PRX-ER bzw. –

IR eine Reduktion von -1,0 bzw. -1,3 Stunden als MCID errechnet. **JL**

S Hauser RA et al.: Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 467131 [Epub: 1. April 2014; doi: 10.1155/2014/467131]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141442



Idiopathisches Parkinson Syndrom

Spätkomplikationen begegnen, die Lebensqualität verbessern

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) kommt es in den späteren Therapiephasen zur Wirkungsfluktuationen, denen aber mittlerweile mit verschiedenen Optionen begegnet werden kann, erläuterte Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, Düsseldorf, auf einem von AbbVie unterstützten Symposium auf dem letzten DGN-Kongress in München: Die tiefe Hirnstimulation (DBS), die Apomorphin-sowie die intestinale Levodopa/Carbidopa-Gel-Applikation (LCIG) generieren – auch wenn ein direkter Vergleich nicht existiert – einen ähnlichen Benefit.

Prof. Dr. med. Per Odin, Bremerhaven, nannte als ein Auswahlkriterium zwischen den drei Therapie-Optionen die Kontraindikationen. So kommen Patienten mit hohem Alter, Depressionen oder kognitiven Defiziten für die DBS meist nicht in Frage. Ansonsten spielen die Wünsche der Patienten eine maßgebliche Rolle, etwa ob sich jemand geniert ein Gerät am Körper zu tragen. Dies hängt oftmals von den Aktivitäten des Patienten ab. „Bewährt hat sich bei uns, dass wir potenzielle Patienten mit denen zusammenbringen, die bereits unter einer solchen Therapie stehen“, berichtet Odin. So können sich die Patienten gesprächsweise ein gutes Bild von den Vor- und Nachteilen machen.

Seit zehn Jahren ist in Deutschland Levodopa/Carbidopa als jejunale Infusion (LCIG) auf dem Markt. Neben anderen Studien, die die Wirksamkeit von LCIG hinsichtlich signifikanter Verbesserungen der On- gegenüber den Off-Zeiten sowie der Dyskinesien belegen, stellte Odin eine kürzlich erschienene Vergleichsstudie vor.

Hier wurden 71 Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit schweren motorischen Fluktuationen sowie Hyper-/Dyskinesien entweder LCIG oder einer optimierten oralen L-Dopa-Therapie zugeordnet.

Unter LCIG konnte die Off-Zeit nach zwölf Wochen Studiendauer um 4,04 Stunden pro Tag reduziert werden, unter oraler Therapie um 2,14 Stunden täglich ($p = 0,0015$). Auch in der Besserung der Parkinson-bedingten Lebensqualität (PDQ-39) war die Pumpentherapie der oralen Gabe signifikant überlegen ($p = 0,0155$). Die meisten Nebenwirkungen bei der Pumpen-Applikation traten im Zusammenhang mit der Operation auf und besserten sich meist in den ersten beiden Wochen. **RF**

SATELLITENSYMPOSIUM

„10 Jahre LCIG in Deutschland“, 87. Kongress der DGN, München, 16.09.2014. Veranstalter: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

LCIG – Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: Duodopa®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141040

KOMMENTAR

Für die Planung und Interpretation klinischer Parkinson-Studien ist es wichtig, für die Wirksamkeit einer Intervention Grenzwerte zu definieren, die – im Gegensatz zur rein statistischen Differenz – einen klinisch relevanten Unterschied anzeigen. Die Größenordnung der hier anhand von CGI-I- und PGI-I-Bewertungen errechneten MCID muss allerdings als vorläufig angesehen werden, u.a. weil die Autoren in verschiedenen Subgruppen der Patienten starke Placebo-Effekte nicht ausschließen.

Interview mit Professor Dr. med. Thomas Müller, Berlin-Weißensee

Safinamide: Innovatives duales Wirkprinzip zielt auf mehrere Angriffspunkte

In der Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson (iPD) besteht noch ein ungedeckter Bedarf. Diesen soll der neue Wirkstoff Safinamide abdecken. Die Substanz weist ein innovatives duales Wirkprinzip auf, beeinflusst dopaminerge wie nicht-dopaminerge Systeme und lindert motorische Fluktuationen ohne Dyskinesien auszulösen bzw. zu verstärken. Mit der Einführung von Safinamide wird im ersten Quartal 2015 gerechnet. Warum eine neue Therapieoption benötigt wird, erläuterte Prof. Dr. med. Thomas Müller, Chefarzt des St. Joseph Krankenhauses in Berlin-Weißensee.

? Welche sogenannten *Unmet needs* existieren in der Therapie von Parkinson-Patienten?

Die Heilung des iPD ist nicht möglich. Stattdessen werden Medikamente und Therapieansätze eingesetzt, die zum Teil erhebliche Nebenwirkungen, kurz- und langfristig, auslösen können. So ist bekannt, dass hauptsächlich Levodopa zu motorischen Problemen und zu metabolischen Veränderungen führt, welche zu einer Beschleunigung des neuronalen Zelltodes im peripheren und zentralen Nervensystem beitragen können. Dopaminagonisten sind initial oft wegen Übelkeit und Schwindel schlecht verträglich, mittelfristig führen sie bei prädisponierten Patienten zu Ödemen, insbesondere in den Beinen. Auch Amantadin verursacht Beinödeme, während die heute nur noch äußerst selten verwendeten Anticholinergika langfristig mit Kurzzeitgedächtnisstörungen verbunden sein können. Im Bereich der Eskalationstherapien ist einerseits die Anfälligkeit der Pumpsysteme in Bezug auf Hautirritationen oder gastrointestinalen Infektionen zu nennen, andererseits Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Störungen nach erfolgter Tiefenhirnstimulation. Vor diesem Hintergrund findet weiterhin eine intensive Suche nach neuen, sicheren, gut verträglichen Substanzen für die medikamentöse Parkinson-Therapie statt.

? Wann treten Ihrer Meinung nach bei den Patienten erste *Wearing-off-Phänomene* auf, und was bedeutet dies für die Patienten?

Die ELLDOPA- und STRIDE-PD Studie haben gezeigt, dass *Wearing-off*-Symptome schon in den ersten Monaten

einer Levodopa-Therapie in Abhängigkeit von der Höhe der oralen Dosis auftreten können. Dies bedeutet, dass a. *Wearing-off* vor allem mit Levodopa assoziiert ist und b. schon früh nach Therapiebeginn mit Levodopa die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen beeinträchtigen kann.

? Wie sollten eventuell vorhandene *Wearing-off-Phänomene* beim Patienten abgefragt werden?

Wearing-off-Phänomene stellen sich nicht nur durch Schwankungen der Beweglichkeit dar, sondern oft kann man Fluktuationen im nicht motorischen Bereich, z. B. Stimmungsschwankungen etc. schon vor Auftreten der Schwankungen der Motorik beobachten. Vor diesem Hintergrund sollte die Evaluation einer Substanz hinsichtlich ihrer Effektivität in der Behandlung von *Wearing-off*-Phänomen nicht nur den motorischen Bereich umfassen, sondern auch nicht-motorische Symptome mit berücksichtigen.

? Welche Vorzüge bietet die *Add-on-Therapie* mit Safinamide?

Das orale Alpha-Aminoamid Safinamide besitzt einen dualen Wirkmechanismus, der einerseits für eine reversible und selektive MAO-B-Hemmung sowie andererseits für einen aktivitätsabhängigen Na-Kanal-Antagonismus und damit eine Hemmung der Glutamatausschüttung verantwortlich ist. Die SETTLE-Studie hat überzeugend gezeigt, dass Safinamide in Kombination mit L-Dopa *Off-Phänomene* verringern kann. Darüber hinaus ist die Substanz sehr gut verträglich und sicher. Safinamide wird ähnlich wie Rasagilin nicht zu neurotoxischen-

Professor Dr. med. Thomas Müller, Chefarzt des St. Joseph Krankenhauses, Berlin-Weißensee



und Schlaf- und Konzentrationsstörungen auslösenden Metamphetaminabkömmlingen abgebaut. Daher ist Safinamide der Gabe von Selegilin überlegen.

? Auf welche Neurotransmittersysteme sollte eine adäquate Parkinson-Therapie abzielen?

iPD ist nicht nur eine Erkrankung des dopaminergen Systems. Auch andere Neurotransmittersysteme sind betroffen. Die neuronale Degeneration findet im Hirn und in der Körperperipherie statt. Es kommt auch zu Defiziten und Fehlregulationen bei anderen Neurotransmittersystemen wie bei Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin etc..

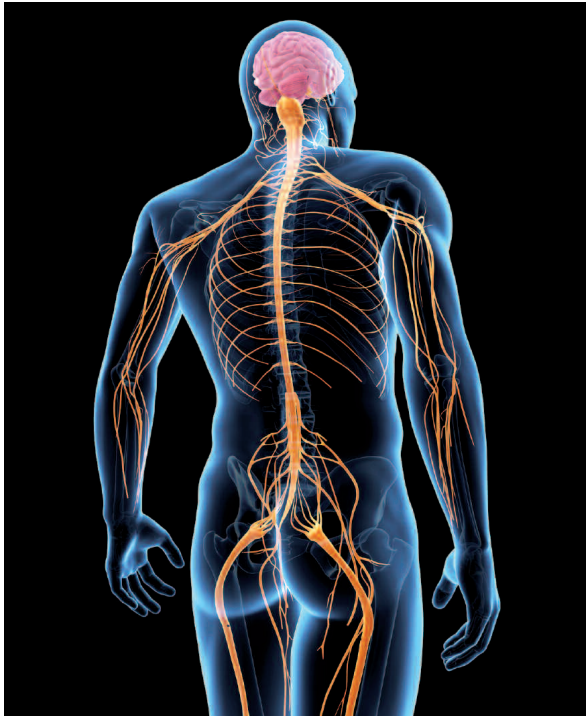
? Wie sieht Ihr Behandlungskonzept bei Parkinson-Patienten aus?

Meistens beginne ich bei Patienten, die aufgrund ihrer hohen Lebenserwartung eine lange Therapiedauer haben werden, mit einem MAO-B-Hemmer. Diesen kombiniere ich zuerst mit einem sowie bei Bedarf auch mit einem zweiten Dopaminagonisten. Die Gabe von Levodopa versuche ich so lange wie möglich herauszuzögern. Da L-Dopa appliziert mit einem DOPA-Decarboxylase- und einem COMT-Hemmer Schwankungen der Levodopa-Plasmaspiegel verringert und somit das Konzept der kontinuierlichen Stimulation unterstützt, setze ich konventionelle L-Dopa Präparate nur noch dann ein, wenn Patienten unter der additiven Therapie mit einem COMT-Hemmer ernsthafte Nebenwirkungen wie Diarrhö entwickeln. Bei der Eskalationstherapie verabreiche ich bevorzugt zuerst Pumptherapien, da hier die Patientenakzeptanz höher ist als bei der Tiefenhirnstimulation. Eine adäquate Parkinson-Therapie sollte individuell auf die Bedürfnisse und Wünsche von Patienten und Angehörigen abgestimmt sein, wobei der Konsens insbesondere mit den Patienten im Vordergrund steht. Vor diesem Hintergrund haben standardisierte Vorgaben, z. B. Leitlinien, in der täglichen klinischen Praxis nur einen sehr begrenzten Wert.

Nicht-invasive Behandlung des RLS

tsDCS wirkt auf spinale Reflexe und die Symptome

Beim RLS besteht offenbar eine Hyperexzitabilität des Rückenmarks. In einer ersten Pilotstudie deutscher Forscher wurde die relativ neue Technik der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation (tsDCS) auf ihre inhibitorischen Wirkungen auf spinale Nervenbahnen und die Linderung der RLS-Symptomatik getestet.



20 RLS-Patienten (mittlerer IRLSS-Score: 27) wurden eingeschlossen. Bei je 14 Patienten (in ihren symptomatischen Phasen) und Kontroll-

KOMMENTAR

Der anodalen tsDCS wird überwiegend Inhibition von Fasern der spinothalamischen Trakts und der Hinterstränge zugeschrieben, der kathodalen tsDCS eine Aktivierung des deszendierenden Schmerz-modulierenden Systems. In dieser Studie korrelierten die klinischen Befunde überwiegend mit den Effekten der anodalen tsDCS, die die spinale Aktivität signifikant reduzierte. Da sich ein unterschiedlich gutes Ansprechen abzeichnete, werden zwei Gruppen postuliert: Patienten mit möglicherweise überwiegend spinaler Pathophysiologie, die auf die tsDCS besser ansprechen, und Patienten mit vornehmlich kortikal glutamaterger Dysfunktion, die weniger profitieren. Weitere Studien sind notwendig, um das Potenzial dieser nicht-invasiven RLS-Therapie auszuklären.

personen wurden die maximalen H- und M-Reflexantworten ($H_{\max}$, $M_{\max}$) des M. soleus ermittelt. Von jeweils zwei H-Reflexen, zwischen denen unterschiedliche Interstimulus-Intervalle (ISI) lagen, wurde das Verhältnis der zweiten zur ersten Reflexantwort gebildet ($H2/H1$). Die tsDCS erfolgte über anodale bzw. kathodale Oberflächen Elektroden, die längst zum Brustmark platziert waren (2,5 mA, Dauer: 900 s). Der Kontrolle diente eine Scheinstimulation, die nach 40 s abgebrochen wurde. Die Patienten bewerteten ihre subjektive RLS-Symptomatik mit einer Visuellen Analogskala (VAS).

Das $H_{\max}/M_{\max}$ -Verhältnis unterschied sich zwischen RLS-Patienten und Kontrollen nicht signifikant. Vor Beginn der elektrischen Stimulationen

waren die $H2/H1$ -Verhältnisse bei ISI von 0,2, 0,3 und 0,4 s bei den Patienten gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht. Während bei Letzteren keine signifikanten tsDCS-Effekte auftraten, führte die anodale Stimulation bei den RLS-Patienten zu signifikant verringerten $H2/H1$ -Raten bei ISI von 0,2 und 0,3 s.

Die anodale tsDCS war außerdem mit signifikanten Symptombesserungen für einige Stunden verknüpft, so sank der durchschnittliche VAS-Wert von 65,2 auf 44,4; $p < 0,001$). Allerdings standen die Veränderungen der $H2/H1$ -Raten in keinem signifikanten Zusammenhang mit diesen klinischen Besserungen. Die kathodale tsDCS hatte deutlich geringer ausgeprägte klinische Effekte ($p = 0,176$) und zeigte auch keinen Einfluss auf die H-Reflexe.

Aufgrund des fehlenden Unterschieds im $H_{\max}/M_{\max}$ -Verhältnis zwischen RLS-Patienten und Kontrollen wird eine Dysfunktion der Ia-Afferenzen oder alpha-Motoneuronen für weniger wahrscheinlich gehalten. Vielmehr ist anzuneh-

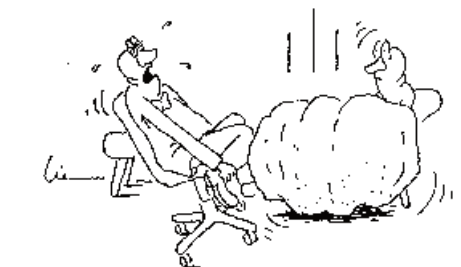
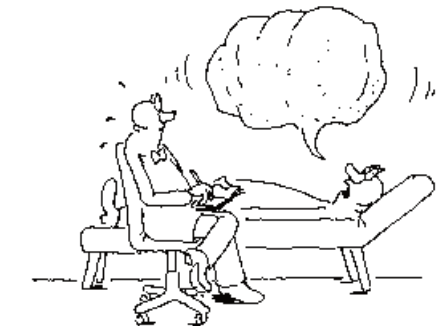
men, dass die Ursachen für die erhöhten $H2/H1$ -Werte der Patienten auf supraspinaler Ebene liegen und möglicherweise Folge einer Dysfunktion inhibitorischer dopaminergischer Projektionsneurone sind. **BZ**

■ Heide AC et al.: Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. Brain Stimulation 2014; 7: 636-42
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141437

Zertifizierungsfrage 5: Unter einer anodalen tsDCS kam es zu welchen Effekten?

- ☐ A nur signifikant verringerte $H2/H1$ -Raten
- ☐ B nur signifikante Symptombesserung
- ☐ C nur signifikant erhöhte $H2/H1$ -Raten
- ☐ D signifikant verringerte $H2/H1$ -Raten und Symptombesserung
- ☐ E keine Antwortmöglichkeit trifft zu

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.



Das erste melatonerge Antidepressivum

Zurück ins Leben.

- Effektive und anhaltende Wirkung ^{1,2,3}
- Sicher in der Anwendung ^{4,5,6,7,8}
- 1x täglich beim Zubettgehen ⁶



1. Goodwin G. M. et al., 2013; Int Clin Psychopharmacol, 28 (1): 20–28 2. Kennedy S. H., 2009; CNS Drugs, 23 Suppl 2: 41–47 3. Kasper S. et al., 2009; World J Biol Psychiatry, 10 (2): 117–126 4. Benkert O., Hippus H., 2013, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 62. 5. Bauer M. et al., 2008; Psychopharmakotherapie, 15: 239–264. 6. Fachinformation Valdoxan® 25 mg; Stand: Juni 2014. 7. Kennedy S. H., Rizvi S. J., 2010; CNS Drugs, 24: 479–499. 8. Schmauß M., Oktober 2013; Therapietabellen Neurologie/Psychiatrie, Nr. 56, 1. Auflage, Westermeyer Verlag.

Valdoxan® 25 mg Filmtabletten Wirkstoff: Agomelatin **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs; gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). **Nebenwirkungen:** Erkrankungen des Nervensystems: häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne; gelegentlich: Parästhesie, Restless leg Syndrom. Psychiatrische Erkrankungen: häufig: Angst; gelegentlich: Agitiertheit und damit verbundene Symptome (Gereiztheit, Unruhe), Aggression, Alpträume, ungewöhnliche Träume; selten: Manie/Hypomanie (können auch durch Grunderkrankung bedingt sein), Halluzinationen; m. nicht bekannter Häufigkeit: Suizidgedanken od. suizidales Verhalten. Augenerkrankungen: gelegentlich: verschwommenes Sehen. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: gelegentlich: Tinnitus. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: häufig: vermehrtes Schwitzen; gelegentlich: Ekzem, Pruritus, Urtikaria; selten: erythematöser Ausschlag, Gesichtssödem und Angioödem. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: häufig: Rückenschmerzen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: häufig: Müdigkeit. Leber- und Gallenerkrankungen: häufig: erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen > 3-fach höher als der obere Normbereich [$> 3 \times \text{ULN}$] bei 1,4% der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,5% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,6% unter Placebo beobachtet); selten: Hepatitis, erhöhte γ -GT ($> 3 \times \text{ULN}$), erhöhte alkalische Phosphatase ($> 3 \times \text{ULN}$), Leberinsuffizienz (wenige Ausnahmefälle mit tödl. Ausgang od. Lebertransplant. bei Pat. mit Risikofaktoren für Leberschädigung), Ikterus. Untersuchungen: selten: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. **Warnhinweise:** Transaminasenkontrolle (ALT/AST) vor Beginn der Behandlung, sowie während der Behandlung nach ca. 3, 6, 12 und 24 Wochen und danach, wenn klinisch indiziert. Abbruch der Behandlung, wenn Transaminasen $> 3 \times \text{ULN}$. Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können. Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Elseheimerstr. 53, D-80687 München, Tel. +49 (0)89 57095 01



Stand: November 2014

Neues kognitives Rehabilitationsprogramm



REHACOP bessert Negativsymptomatik und das Funktionsniveau

Bei Patienten mit einer Schizophrenie kommt es selbst bei einem Ansprechen auf eine (medikamentöse) Therapie relativ häufig zu einer Persistenz negativer Symptome und zu einem deutlich beeinträchtigten Funktionsniveau in der alltäglichen Lebensführung. In einer randomisierten und klinikgestützten Studie in Spanien ließen sich nun diese beiden Aspekte durch das neue kognitive Rehabilitationsprogramm REHACOP positiv beeinflussen.

In die Studie wurden 84 langjährig erkrankte, stationär behandelte Patienten mit chronischer Schizophrenie und schwer ausgeprägter Symptomatik aufgenommen. Sie wurden zu Baseline und nach drei Monaten auf neurokognitive Auf-

fälligkeiten, klinische Symptome und Krankheitseinsicht sowie auf Veränderungen des allgemeinen Funktionsniveaus nach der Skala Global Assessment of Functioning (GAF) und auf eine Behinderung nach dem Disability Assessment Schedule der WHO (DAS-WHO) untersucht.

Insgesamt 36 Patienten nahmen nach der Randomisierung zusätzlich zur „Standardbehandlung“ an dem neuropsychologischen Programm REHACOP teil. Es bestand aus drei Einzel- oder Gruppen-Sitzungen pro Woche á 90 Minuten über drei Monate; im Schnitt waren es 49 Stunden. Die übrigen 48 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Bei REHACOP (Ojeda, Peña; 2007) handelt es sich um ein Schizophrenie-spezifisches integriertes Programm, das auf alle basalen kognitiven Funktionen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Sprache und exekutive Funktionen ausgerichtet ist. Es enthält hierarchisch nach Schwierigkeitsgraden gestaffelte Aufgaben. Das Programm umfasst außerdem das Training alltagsrelevanter Tätigkeiten im häuslichen Umfeld des Patienten sowie Psychoedukationssitzungen für die Angehörigen.

Die REHACOP-Gruppe zeigte nach drei Monaten tatsächlich signifikant stärkere Besserungen in wichtigen Aspekten der Neurokognition, den negativen Symptomen, emotionalem Distress und sogar der Desorganisation gegenüber den Kontrollen. Die Effektgrößen (nach Cohen's d) lagen auf mittlerem bis starkem Niveau, von $d = 0,47$ (emotionaler Distress) über $d = 0,50$ (PANSS-Summscore) und $d = 0,51$ (Negativsymptome) bis $d = 0,58$ (Symptome der Desorganisation). Besonders stark gebessert wurden das verbale und Arbeitsgedächtnis (je $d = 0,88$). Auf positive Symptome, Erregung und Einsicht hatte REHACOP dagegen keinen signifikanten Einfluss.

Außerdem kam es in der Interventionsgruppe wie gehofft zu signifikant größeren Therapiewirkungen auf die GAF-Scores ($d = 0,61$) und den

KOMMENTAR

Es ist bekannt, dass Kognitions-orientierte Rehabilitationsmaßnahmen die kognitiven Defizite von schizophren erkrankten Menschen verringern können. Die aktuelle Studie belegt, dass auch die – oft hartnäckig persistierenden und prognoseverschlechternden – Negativsymptome sowie das funktionelle Outcome auf die spezifische Intervention REHACOP ansprechen. Derartige neuropsychologische Programme sollten nach Ansicht der Autoren in die Standardbehandlung integriert werden.

Summenscore des DAS-WHO ($d = 0,57$). Einzelne besonders gebesserte Domänen waren berufliches Fortkommen ($d = 0,47$), Familienkontakte ($d = 0,50$) und die soziale Kompetenz ($d = 0,56$).

Die Effekte waren unabhängig von der initialen Symptomschwere und der Medikation. Die funktionellen Besserungen standen teilweise in signifikantem Bezug zur Abnahme der kognitiven Störungen sowie der negativen Symptomatik. JL

✎ Sánchez P et al.: Improvements in negative symptoms and functional outcome after a new generation cognitive remediation program: a randomized controlled trial. Schizophr Bull 2014; 40(3): 707-15

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141434

Zertifizierungsfrage 6: Welche signifikanten Veränderungen des Funktionsniveaus bzw. der Behinderung stellten sich ein?

- ☐ A nur Besserungen nach GAF
- ☐ B nur Besserungen nach DAS-WHO
- ☐ C Besserungen nach GAF und DAS-WHO
- ☐ D Besserungen nach GAF, Verschlechterung nach DAS-WHO
- ☐ E Verschlechterung von GAF und DAS-WHO

Zertifizierungsfrage 7: Was wurde durch REHACOP nicht(!) signifikant gebessert?

- ☐ A Negativsymptomatik
- ☐ B Positivsymptomatik
- ☐ C Arbeitsgedächtnis
- ☐ D emotionaler Distress
- ☐ E Desorganisation

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.

LITERATURDIENST

Liebe Leserinnen und Leser,

in jeder **Neuro-Depesche** finden Sie aktuelle Kurzreferate aller wichtigen Studien. Für den tieferen Einstieg in ein Thema empfiehlt sich die Lektüre der jeweiligen Originalarbeit, die Sie für Ihren Eigenbedarf selber aus Fachzeitschriften kopieren können. Als Service nehmen wir Ihnen diese Arbeit gerne ab und senden Ihnen auf Wunsch eine Kopie der Originalarbeit zu. Hierzu finden Sie am Ende unserer Kurzreferate einen Internet-Link für Ihren Web-Browser. Wenn eine Originalarbeit verfügbar ist, können Sie diese einfach per Klick bei uns anfordern oder sich zum Original-Abstract weiterleiten lassen. Alternativ steht Ihnen in diesem Heft ein Bestellcoupon zur Verfügung, den Sie uns bitte ausgefüllt zufaxen oder zusenden.

Der Literaturdienst ist für Abonnenten für eine Originalarbeit je Heft kostenlos. Bitte nennen Sie uns bei der Bestellung Ihren Bestellcode (siehe Adressaufkleber). Bestellungen von Nicht-Abonnenten können wir nur bearbeiten, wenn für jede angeforderte Arbeit € 8,- zuzüglich € 2,- (Porto und Verpackung) in Briefmarken beigelegt werden.

Bei Quellen, denen keine einzelne Originalarbeit zugrunde liegt (z. B. Symposien oder Fachpressekonferenzen) wenden Sie sich bitte direkt an das unter dem Artikel genannte Unternehmen. Die Adresse des Unternehmens finden Sie auf unserer Website per Klick auf den Firmennamen oder unter dem Reiter „Pharma-Navigator“.

Ihr Literaturdienst der **Neuro-Depesche**

Gezielte Bewegungen ...



Madopar®

Ein breites Spektrum für die individuelle Parkinsontherapie.

Zur einfachen Einnahme auch als lösliche Tablette (Madopar LT) erhältlich.



Madopar®. Wirkstoffe: Levodopa u. Benserazid. **Zusammensetzung:** -625 mg (blau-grau): 50 mg Levodopa + 125 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Eisen(III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Titandioxid (E171); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -125 mg (blau-rosa): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Titandioxid (E171); Eisen(III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -125 mg T (hellrot): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid; hochdispers; Docusat-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(III)-oxid (E172). -250 mg (hellrot): 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid; hochdispers; Docusat-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(III)-oxid (E172). -Depot (grün-hellblau): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat; Hypromellose; Pflanzenöl, hydriert; Povidon K30; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Eisen(III)-oxid (E172); Titandioxid (E171); Indigocarmin (E132); Gelatine; Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -LT (weiß): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Citronensäure, wasserfrei (Ph. Eur.). **Anwendungsgebiete:** Madopar: idiopathisches Parkinson-Syndrom (Parkinson-Krankheit), symptomatisches Parkinson-Syndrom. -Depot: Zusatzbehandlung von Morbus Parkinson bei Patienten, die bereits Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer erhalten. **Hinweis:** Madopar ist nicht indiziert beim medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom und bei der Huntington-Krankheit. **Gegenanzeigen:** Patienten unter 25 Jahren, Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Benserazid oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Schwere endokrine Funktionsstörungen, wie z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing Syndrom, Pheochromozytom; schwere Stoffwechsel-, Leber-, Nieren- und Knochenmarkkrankungen; schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen; endogene und exogene Psychosen; Engwinkelglaukom; Medikation mit Reserpin, nicht selektiv MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern. Schwangerschaft und Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Empfängnischutz. **Nebenwirkungen:** **Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, vor allem initial; Verfarbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut; Anorexie, Dopamin-Fehlregulationssyndrom, Verwirrtheit, Depressionen, die jedoch auch Teil des Krankheitsbildes sein können; innere Unruhe, Angstlichkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, zeitliche Desorientierung, pathologische Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken, Esszwang, Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung, Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen (Freezing, End-of-dose- und „On-Off“-Phänomene) nach Langzeitbehandlung, Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmacksempfindens, Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Arrhythmien, hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, Schnupfen, Bronchitis, fieberhafte Infektionen, allergische Hautreaktionen (Pruritus, Rash), hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie; Erhöhung der Lebertransaminasen, der alk. Phosphatase und der -Glutamyltransferase, Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte, Urinverfärbungen. Psychische Störungen treten insbes. bei älteren Patienten oder entsprechender Anamnese auf. Kreislaufbeschwerden sowie unwillkürliche Bewegungen können durch Dosisreduktion verbessert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen können durch Einnahme mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder langsamere Dosissteigerung beherrscht werden. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Stand der Information: Dezember 2013

Frühzeitige Depotgabe für besseren Therapieverlauf

Bei einem Großteil der Schizophrenie-Patienten ist der Krankheitsverlauf stark fluktuierend und gekennzeichnet durch mehrere Rezidive in Form neuer psychotischer Episoden. Dabei wird die individuelle Prognose des Patienten mit jeder weiteren Episode zusehends schlechter, mit entsprechenden negativen Auswirkungen auf psychosoziale Funktionen und Lebensqualität, betonten internationale Experten auf dem aktuellen ECNP in Berlin. Sie diskutierten wie sich das Langzeit-Outcome der Patienten durch eine Depotapplikation von wirksamen und sicheren modernen Antipsychotika nachhaltig verbessern lässt. Die Vorteile dieser Formulierung wird, so die einhellige Meinung der Fachärzte, immer noch zu wenig genutzt.

„Die Auswirkung eines Rezidivs“, so Prof. Robin Emsley, Kapstadt, Südafrika, „hat umso gravierendere Folgen, desto früher es im Krankheitsverlauf auftritt“. Vermutlich auch weil strukturelle Umbauprozesse im Gehirn in der ersten Krankheitsphase einen besonders aggressiven Charakter haben. Daher ist es therapeutisch äußerst relevant, ein Rezidiv überhaupt – und vor allem in der frühen Erkrankungsphase – zu verhindern, betont der Psychiater.

Hohe Rezidivwahrscheinlichkeit nach erster Episode

Viel diskutiert wird die Frage, ob es nach einer ersten Episode verantwortbar wäre, Antipsychotika abzusetzen. Gemäß der allgemeinen Datenlagen und den Erfahrungen von Psychiatern wird gemeinhin davon ausgegangen, dass 15 bis 20% der Patienten irgendwann ohne Medikamente auskommen können. Meist jedoch setzen die Patienten selber die medikamentöse Behandlung ab.

Emsley warnt jedoch, dass, selbst nach zweijähriger kontinuierlicher Medikation, die allermeisten Patienten – bei Therapieabbruch nach der ersten psy-

chotischen Episode – ein erneutes Rezidiv erleben. Und zwar nach zwölf Monaten 79%, 94% nach 24 Monaten und 97% nach 36 Monaten.¹

Über die Häufigkeit von Rezidiven gibt es sehr unterschiedliche Zahlen, weil die Untersuchungsmethoden sehr heterogen sind. Zusammenfassend zeigen diese Studien jedoch, so Emsley, Rezidivraten um die 80% zwölf Monate nach Therapieabbruch, selbst wenn die Patienten zuvor längere Zeit in Remission

waren und zuweilen bis zu 24 Monate unter adhärenter Therapie standen.^{1,2,3,4}

„Erschwerend kommt hinzu, dass sich ein Rezidiv so gut wie gar nicht vorher ankündigt“, berichtet der Psychiater. Und nach jedem weiteren Rezidiv wird jeweils ein Sechstel der Patienten nicht wieder symptomfrei. Daher ist es sehr wichtig, einen Rückfall möglichst zu vermeiden.

Bessere Krankheitskontrolle durch Depot-Antipsychotika

Prof. Dr. med. Christoph U. Correll, New York, USA, sieht in Depot-Antipsychotika eine gute Option für eine erfolgreiche Erhaltungstherapie der Schizophrenie. Mit diesen kann gerade auch in den ersten zwei Jahren nach Beginn der Erkrankung die Kontrolle der Psychose erheblich verbessert werden – also gerade in jener Zeitspanne, in der neuropathologische Umstrukturierungen durch rezidivierende Episoden erheblich gefördert werden, erklärte Correll. Durch Depot-Antipsychotika ist eine Adhärenz gewährleistet, die in der Folge ein besseres Langzeit-Outcome der Patienten ermöglicht. „Im Unterschied zu Depot-Antipsychotika der ersten Generation, die noch Öl als Basis benutzen,

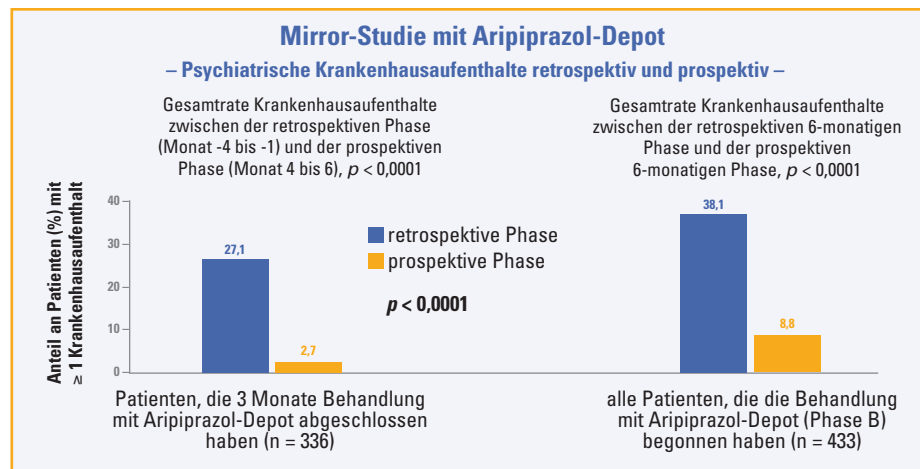


Abb.: In der Mirror-Studie konnten nach der Umstellung auf Aripiprazol-Depot im Vergleich zur vorherigen oralen Therapie die psychiatrischen Krankenhausaufenthalte signifikant reduziert werden.

sind die atypischen Langzeit-Präparate bei der Injektion wesentlich weniger schmerzhaft, weil sie auf Wasser basieren“, fasst *Correll* zusammen.

Mirror-Images-Studien zeigen Vorteile für Depotformulierung

Die Vorteile der Depots gegenüber den oralen Applikationsformen der jeweils gleichen Antipsychotika lassen sich jedoch in kontrollierten Studien nicht immer abbilden. Grund dafür ist, so *Correll*, die artifizielle Studiensituation, in welcher ohnehin hochmotivierte Probanden inkludiert werden.

Einen direkten Vergleich zwischen der Depotgabe und der oralen Medikation, der am ehesten die Effekte in der realen klinischen Welt reflektiert, bieten die sogenannten Mirror-Image-Studien. Dabei werden die Adhärenz sowie wesentliche Outcome-Parameter am selben Individuum in einem Vorher-Nachher-Design verglichen. Die Patienten bekamen also dasselbe Antipsychotikum zunächst oral und darauf folgend als Injektion. Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Depots hinsichtlich Therapieunterbrechung und Hospitalisierung. So wurde die Hospitalisierungswahrscheinlichkeit signifikant um 57% gesenkt ($p = 0,001$).⁵

Aripiprazol jetzt auch als Depot verfügbar

Mit Abilify Maintena® (Depotformulierung von Aripiprazol) steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, berichtet *Correll* in Berlin. „Wir haben lange auf diese Depotformulierung gewartet, weil der Wirkstoff Aripiprazol eine gute Verträglichkeit bei zuverlässiger Wirksamkeit aufweist.“ Die Substanz eignet sich, so fährt *Correll* fort, „besonders auch für die Behandlung von Patienten in der frühen Phase der Schizophrenie“. In der europäischen Zulassungsstudie ASPIRE (Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia) stellt

Aripiprazol-Depot (400 mg i.m., 1 x monatlich) seine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der oralen Gabe (1 x 10–30 mg/d) statistisch unter Beweis. Als dritter Arm lief eine Depotgabe von 50 mg als Pseudo-Plazebo mit.

Die Rezidivrate nach 26 Wochen war unter Aripiprazol-Depot und oralem Aripiprazol vergleichbar (7,1% vs. 7,8%), gegenüber Pseudo-Plazebo dagegen signifikant geringer (7,1% vs. 21,8%). Bezüglich der Therapie-Unterbrechung aus jeglichem Grund zeigte sich für Aripiprazol-Depot ein statistisch signifikanter Vorteil versus oralem Aripiprazol ($p = 0,0484$). Deutlicher signifikant war die statistische Überlegenheit des Depots bei den sekundären Endpunkten PANSS (Positive and Negative Symptom Scale)-Gesamtscore ($p = 0,0272$), dem CGI-S (Clinical Global Impression - Severity; $p = 0,0123$) sowie dem CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement; $p = 0,0002$). Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse ($\geq 5\%$) waren Schlaflosigkeit, Akathisie, Kopfschmerzen, Gewichtszu- und -abnahme, die leicht oder mäßig in der Ausprägung waren.^{6,7}

Hospitalisierung signifikant senken

Auch mit Aripiprazol-Depot wurde eine Mirror-Image-Studie durchgeführt, bei der die Hospitalisierungsrate an denselben Patienten verglichen wurde, die zunächst ein orales Antipsychotikum bekommen hatten und dann auf Aripiprazol-Depot umgestellt wurden ($n = 433$). Demnach lag über einen Zeitraum von sechs Monaten retrospektiv (oral) der Anteil der hospitalisierten Patienten bei 38,1%, und sank auf 8,8% prospektiv, also unter Aripiprazol-Depot (Abbildung linke Seite).⁸

Obwohl gerade die Depot-Antipsychotika der zweiten Generation den Krankheitsverlauf signifikant positiver beeinflussen, werden diese immer noch zu selten – und zu spät – verordnet, stellt

Correll kritisch fest. Denn vergleicht man das Outcome von Patienten, welche Depots relativ früh in ihrer Krankheitsgeschichte (< 5 Jahre) bekommen haben, mit dem Outcome der Patienten, die erst nach fünf Jahren diese Therapieform erhalten haben, so sind die Daten eindeutig: Die früher Behandelten waren adhärenter ($p = 0,003$), hatten eine längere Zeit bis zum Rezidiv ($p = 0,018$), wiesen eine stärkere Verbesserungen im PANSS-Score ($p < 0,01$) sowie eine höhere Remissionsrate auf ($p < 0,001$).⁹

Quellen

- 1 Emsley R et al., *J Clin Psychiatry* 2012; 73(4): e541-7
- 2 Gitlin M et al., *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1835-1842
- 3 Emsley R et al., *Schizophr Res* 2014; pii:S0920-9964(14)00293
- 4 Boonstra G et al., *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011; 15(2): 128-134
- 5 Kishimoto T et al., *J Clin Psychiatry* 2013; 74(10): 957-965
- 6 Fleischhacker WW et al., *Br J Psychiatry* 2014; 205(2): 135-144
- 7 Fleischhacker WW data on file
- 8 Kane J et al., Poster presented at Schizophrenia International Research Society, Florenz, 7. April 2014
- 9 Detke et al., Poster presented at the 52nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) meeting; Phoenix/USA, 29. Mai bis 1. Juni 2012

IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Satellitensymposium „Impact of maintenance treatment on the natural illness progression in schizophrenia“, 27. ECNP Kongress 2014, Berlin, 20. Oktober 2014

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

Mit freundl. Unterstützung der Otsuka Pharma GmbH und Lundbeck GmbH

Neurowoche 15.–19. September 2014 in München

Neue Studien „Made in Germany“

Die Neurologie in Deutschland kann sich sehen lassen. Das zeigten unter anderem die auf der Neurowoche 2014 in München vorgestellten Ergebnisse diverser Studien. Wer unabhängige Forschung will, muss sich aber auch beteiligen. So der Appell führender deutscher Neurologen.

Ein Schwerpunkt der präsentierten Studien lag auf zerebrovaskulären Erkrankungen.

Hirngefäß-Fehlbildungen wie behandeln?

Unter Beteiligung deutscher Neurologen und Neuroradiologen der Berliner Charité sowie der Universitätskliniken Dresden und Frankfurt prüfte die internationale Studie „ARUBA“, ob die präventive interventionelle Behandlung unrupturierter Gefäßfehlbildungen im Gehirn (mikrochirurgische Eingriffe, Embolisierung, stereotaktische Bestrahlung oder Kombinationen davon) einen Vorteil gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bietet. Die Randomisierung wurde nach 33 Monaten abgebrochen, weil die Daten der ersten 223 Patienten klare Vorteile für die Medikamente zeigten, so *Prof. Dr. Ulrich Sure*, Essen: 10,1% von ihnen hatten einen Schlaganfall erlitten oder waren verstorben, in der Interventionsgruppe dagegen 30,7%. Todesfälle oder neurologische Behinderungen waren bei 8 von 53 Patienten (15,1%) vs. 24 von 52 Patienten (46,2%) zu verzeichnen. Bei über 80% der 116 Patienten in der Interventionsgruppe sei die Malformation aber nicht komplett verschlossen worden, was das Blutungsrisiko erhöhe, betonte *Sure*. Wenn eine interventionelle Behandlung einer nicht gebluteten arteriovenösen Malformation mit vertretbarem Risiko zu rechtfertigen sei, solle seiner Meinung nach doch möglichst kurzfristig ein kompletter Verschluss angestrebt werden.

Lyse so schnell wie möglich ...

Schlaganfall-Patienten erhalten in Deutschland eine Therapie auf höchstem Niveau. Laut einer retrospektiven Studie der Baden-Württembergischen AG Schlaganfall konnten in den Jahren 2008 bis 2012 12% der insgesamt 84 439 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall lysiert werden, 2012 allein waren es sogar 14%. „Das ist eine der weltweit höchsten Behandlungsraten“, erläuterte *Prof. Dr. Werner Hacke*, Heidelberg. Jede sechste Lyse

konnte innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn begonnen werden. Diese Patienten hatten – genau wie in den klinischen Studien, wie *Hacke* betonte – auch bezüglich keiner oder nur geringer bleibenden Behinderung (Wert modifizierte Rankin-Skala: 0-1) eine besonders günstige Prognose.

... auch nach Wake-up-Insult

Dass eine Lyse in bestimmten Fällen auch bei einem Schlaganfall beim Aufwachen erfolgreich ist, belegen Zwischenergebnisse der europäischen WAKE UP-Studie unter Leitung von *Prof. Dr. Christian Gerloff*, Hamburg. Die Einschätzung des Alters der Läsionen im MRT erlaubt die Abschätzung der Zeit seit Schlaganfalleintritt: Ist eine Ischämie in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) zu sehen, nicht aber mit der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery), liegt der positive prädiktive Wert, dass die Ischämie $\leq 4,5$ h zurückliegt, bei 0,90. Geplant ist eine Stichprobengröße von 800 Patienten, 151 konnten bislang eingeschlossen werden. Eine Interimsanalyse lieferte bereits keinerlei Hinweis auf vermehrte unerwünschte Ereignisse der MRT-basierten Thrombolyse-Entscheidung. *Gerloff* hofft, dass die Rekrutierung bis Ende 2016 abgeschlossen ist und die Daten Ende 2017 vorliegen.

Hirnblutungen noch vernachlässigt

Gegenüber der Zahl der Studien zu ischämischen Schlaganfällen ist die zu Hirnblutungen gering. Die öffentlich geförderte Studie ATACH-II untersucht den Effekt einer Blutdrucksenkung mit Nifedipin auf < 140 mmHg oder < 180 mmHg innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 bis zu 24 h nach einer Hirnblutung, erläuterte *Prof.*

Dr. Thorsten Steiner, Frankfurt. Die Rekrutierung erster Patienten in Deutschland hat im August in Heidelberg und Tübingen begonnen. Infrage kommen Erwachsene mit einer supratentoriellen Blutung (Volumen ≤ 60 ml), einem Wert der Glasgow Coma Scale (GCS) ≥ 5 und systolischem Druck > 180 mmHg sowie einer INR $< 1,5$. Primärer Endpunkt ist das Erreichen eines Werts auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) von 4-6 nach 90 Tagen. *Steiner* bat

auf einer Fachpressekonferenz in München dringend um den Einschluss geeigneter Patienten.

Parkinson-Patienten im Frühstadium

Auch die von der Michael J. Fox Foundation unterstützte Beobachtungsstudie Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) ist zur Rekrutierung offen. Ziel ist die Identifizierung von Biomarkern für die Progression der Erkrankung. Dank der Initiative von *Prof. Dr.*

Dr. Wolfgang H. Oertel, Marburg, sei es gelungen, nun auch Patienten in der präklinischen Phase einschließen zu können, berichtete *Prof. Dr. Claudia Trenkwalder*, Kassel. Einschlusskriterien sind eine Hyposmie ($\leq 10\%$ -Perzentile), eine polysomnographisch bestätigte REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder eine LRRK2-Mutation bei positivem DAT-Scan. Insgesamt sollen 100 Teilnehmer rekrutiert werden.

ALS: Wirkt die hyperkalorische Ernährung?

In einer Phase-III-Studie wird jetzt randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert der Effekt einer hyperkalorischen Ernährung auf das Überleben von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) geprüft. Zuvor hatte eine Phase II-Studie die Sicherheit und günstige Effekte einer solchen Supplementation belegt. Das Nahrungssupplement mit 405 kcal/Tag und 45 g Fett/Tag bzw. Plazebo für die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützen Studie wird in der Pharmazie der Universitätsklinik Ulm hergestellt. 2017 sollen erste Ergebnisse vorliegen.

FK



Schlaganfallrisiko kurzfristig erhöht



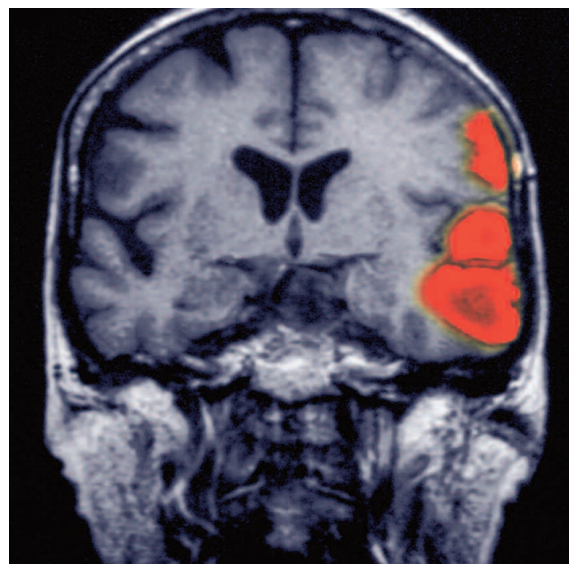
Auf Autoimmun-Thyreoiditis screenen

Ein internationales Team unter Beteiligung von Forschern aus Braunschweig und Göttingen prüften die Beobachtung, dass Patienten mit einer Autoimmun-Thyreoiditis ein erhöhtes Schlaganfallrisiko aufweisen. Sie stellten dazu einen Vergleich mit einer großen „historischen Kohorte“ an – und fanden eindeutige Risikofaktoren.

Dazu ausgewertet wurden die Daten des The Health Improvement Network (THIN), die 20 Jahre und sechs Millionen Patienten umfassten. Daraus wurden 34 907 mit Thyroxin behandelte Patienten mit Autoimmun-Thyreoiditis (AIT) mit 149 632 gematchten Personen ohne

Inzidenz dieser Probleme (mit Ausnahme des Hypertonus).

Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht ergab sich ein klarer Anhalt für ein leicht, nämlich um 13%, erhöhtes Schlaganfallrisiko der AIT-Patienten. Die auf Alkohol und Rauchen adjustierte Wahrscheinlichkeit lag ganz ähnlich bei 14%; und das zusätzlich auf die Variablen Hyperlipidämie, Hochdruck, Vorhofflimmern und BMI adjustierte Risiko bei 10% (Rate Ratio: 1,10; 95%-KI: 1,01–1,20). Dieser Anstieg war also interessanterweise unabhängig von etlichen kardiovaskulären Risikofaktoren.



AIT auf die Inzidenz an Schlaganfällen verglichen. Die AIT-Gruppe wies anfänglich jeweils signifikant häufiger zerebro-/kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Bluthochdruck, Diabetes sowie eine KHK und eine Herzinsuffizienz auf ($p < 0,001$) auf. Und auch im durchschnittlich etwa dreijährigen Follow up zeigte sich bei den AIT-Patienten eine erhöhte

Dabei fand sich für den Zusammenhang in den ersten sechs und den ersten 12 Monaten nach der AIT-Diagnose ein großer Effekt mit einer Risikoerhöhung um 44% bzw. 33% (Rate Ratio: 1,44 bzw. 1,33), nicht jedoch in der Langzeitbeobachtung. Die kurzfristige Risikoerhöhung geht nach Ansicht der Autoren auf den AIT-bedingten

Hypothyreoidismus zurück und weniger auf mögliche direkte, kumulative Effekte des Autoimmunscheitens. Keine Aussage kann dazu gemacht werden, ob die (prokoagulatorische) Thyroxin-Behandlung möglicherweise eine Rolle für die erhöhte Schlaganfallinzidenz spielt. **JL**

K Karch A, Thomas SL: Autoimmune thyroiditis as a risk factor for stroke: a historical cohort study. *Neurology* 2014; 82(18): 1643-52
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141435

KOMMENTAR

Patienten mit einem Hypothyreoidismus/einer AIT haben einer jüngsten Metaanalyse zufolge ein um 20% erhöhtes Risiko für eine KHK. Vermittelt wird dies offenbar durch Hyperlipidämie, Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes etc. Die hier gefundene, von kardiovaskulären Faktoren weitgehend unabhängige Risikoerhöhung für einen Schlaganfall bei AIT-Patienten sollte zu einem rigorosen Screening auf die Erkrankung Anlass geben. Die frühe Diagnose und Behandlung könnten das erhöhte Schlaganfallrisiko der Betroffenen reduzieren helfen.

Zertifizierungsfrage 8: Um wie viel war das Risiko für einen Schlaganfall im ersten Jahr nach AIT-Diagnose erhöht?

- ☐ A 10%
- ☐ B 13%
- ☐ C 14%
- ☐ D 33%
- ☐ E 44%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.

PBT2 in Huntington-Studie

In einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie über 26 Wochen an 109 Huntington-Patienten in frühen/mittleren Stadien erwies sich PBT2 (250 mg oder 100 mg) als sicher und relativ gut verträglich. Die Substanz reduziert die Wechselwirkung zwischen dem Huntingtin-Protein und Kupfer. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fünf Probanden der Hoch- und zwei Patienten der Niedrig-Dosisgruppe auf. Aber nur eine Nebenwirkung – Verschlechterung der Huntington-Symptomatik – wurde der Studienmedikation zugeschrieben. Die Auswertung der als sekundäre Endpunkte erhobenen kognitiven Parameter ergab nur in einem von sechs Tests, den exekutiven Funktionen nach Trail Making Test B, unter 250 mg PBT2 eine signifikante Besserung.

Huntington Study Group Reach2HD Investigators: *Lancet Neurology* 2014 [Epub: 14.11.2014]

Berberin gegen Epilepsie?

Im Tiermodell der Pilocarpin-induzierten Epilepsie hatte Berberin (1 x tägl. 25, 50 oder 100 mg/kg intragastral) positive Effekte. So wurde durch das Alkaloid die Latenz bis zum ersten Krampfanfall und bis zur Entwicklung eines Status epilepticus (SE) dosisabhängig verringert. Im Morris Water-maze-Test wurde die Zeit bis zur Fluchtreaktion verkürzt. Im Hippokampus der Ratten mit SE wurden die Konzentrationen von Malondialdehyd verringert und die Aktivität von Glutathion und Catalase verstärkt. Zusätzlich reduzierte Berberin die Anzahl von Fluoro-Jade-B-positiven Zellen in der hippocampalen CA1-Region. Angesichts der antikonvulsiven und neuroprotektiven Wirkungen könnte das Alkaloid bei Epilepsie/SE einen neuen Ansatz darstellen.

Gao F et al.: *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 2139-45

Fulranumab aus dem Rennen?

Eine plazebokontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie (n = 77) ergab eine Klasse-I-Evidenz dafür, dass 10 mg des monoklonalen Antikörpers Fulranumab (alle vier Wochen s.c.) die Schmerzen bei Patienten mit diabetischem peripheren neuropathischen Schmerz (DPNP) signifikant senken. Allerdings hatte die FDA die Studie mit diesem Hemmstoff des Nervenwachstumsfaktors NGF aufgrund von Sicherheitsbedenken (Knochenschäden) vorzeitig gestoppt. Nun ist unklar, ob bzw. wie es mit dem Medikament weitergehen soll.

Wang H et al.: *Neurology* 2014; 83(7): 628-37

German Israeli Brain Alliance (GIBA) Deutsch-Israelische Forschungs- initiative startet die Arbeit

Am 7. November 2014 wurde die Initiative German Israeli Brain Alliance (GIBA) ins Leben gerufen. Das von dem Pharmaunternehmen Teva unterstützte länderübergreifende Forschungsvorhaben hat das Ziel, gemeinsame Mechanismen der verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten zu erforschen.

In Fokus stehen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Multiple Sklerose (MS), Chorea Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Alzheimer, für die bisher keinerlei Progressions-stoppenden Therapien existieren. Initiiert wurde die GIBA, die eng mit Teva kooperiert, von Prof. Dr. Wolfgang Brück, Göttingen, und Prof. Dr. Anat Achiron, Tel Aviv/Israel, die auch deren wissenschaftliche Leiter sind.

Gemeinsame neue Wege

„Neurodegeneration ist der Überbegriff eines progredienten Verlustes der Struktur oder der Funktion von Neuronen“, erläutert Brück. Bei detaillierter Betrachtung seien zahlreiche Parallelen zwischen den als wahrscheinlich geltenden Pathomechanismen der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen erkennbar. Daher fokussiert die GIBA-Initiative auf die Gesamtheit dieser Krankheitsbilder. Angesichts der weltweit zunehmenden individuellen, familiären und sozialen Belastungen „benötigen wir dringend neue Therapieansätze, die es uns ermöglichen, die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern“, schildert Achiron. Nun wurden die ersten beiden von GIBA unterstützten Forschungsprojekte vorgestellt.

Die ersten GIBA-Projekte

Prof. Dr. Moshe Rehavi, Tel Aviv, forscht zusammen mit Dr. Hoa Huu Phuc Nguyen, Tübingen, an den Grundlagen von Morbus Huntington, so zur Rolle des Dopamin-D2-Rezeptors, des präsynaptischen Dopamintransporters und des vesikulären Monoamintransporters (VMAT2). Dabei wird auch das therapeutische Potenzial des D2-Antagonisten Pridopidin auf das dopaminerge System und der Substanz Laquinimod auf die Neuroinflammation geprüft.

Im zweiten GIBA-Projekt untersuchen Prof. Dr. Christine Stadelmann-Nessler, Göttingen, und Dr. Rina Zilkha-Falb, Tel Hashomer, neue Behandlungsansätze bei der primär progressiven MS (PPMS), insbesondere die Beteiligung des angeborenen Immunsystems und dessen Rolle bei der Progredienz der Erkrankung. In einer weiteren Komponente wird die Zusammenarbeit der Berliner Charité mit dem Hadassah Medical Center in Jerusalem gefördert, um Veränderungen spezifischer Signalwege bei der PPMS zu charakterisieren und damit molekulare Zielstrukturen für neue Therapiestrategien ausfindig zu machen.

Weitere Information zu GIBA finden Sie unter www.teva.de.

Dendritische Zellen gegen Gliome

Metaanalyse zur therapeutischen Wirksamkeit

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastoma multiforme (GBM) beträgt nicht einmal 15 Monate. Kann die zusätzliche Immuntherapie mit Tumorantigen-gepulsten dendritischen Zellen die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit höhergradigem GBM verbessern? Chinesische Forscher befassten sich mit der Frage in einer systematischen Übersicht und anschließenden Metaanalyse relevanter klinischer Studien. Der Fokus lag auf den klassischen onkologischen Parametern wie Überlebensraten und progressionsfreies Überleben.

In die Metaanalyse einbezogen wurden die Daten von 409 Patienten, die an fünf randomisierten und nicht-randomisierten Studien teilgenommen hatten oder vier historischen Kohorten entstammen. Die Patienten wiesen überwiegend ein GBM Grad IV auf und waren mit chirurgischer Resektion, Chemotherapie, Bestrahlung und intrazellulärer Hyperthermie (ICH) praktisch maximal vorbehandelt. Sie erhielten intradermale, intratumorale oder subkutane Injektionen von 1 x 10⁶ bis 108 dendritische Zellen (DC).

Gegenüber der Kontrollgruppe ging die DC-Therapie mit einer signifikant verlängerten Einjahres-Überlebensrate einher (82% [80/98] vs. 63% [160/256]; $p < 0,001$; Odds Ratio: 2,89; $p = 0,0006$) und auch die Überlebens-

raten nach 1,5, 2, 3, 4 und 5 Jahren waren mit 59 vs. 28%, 34 vs. 14%, 24 vs. 4%, 20 vs. 1% und 14 vs. 0% deutlich höher als in den jeweiligen Vergleichsgruppen (je $p < 0,001$). Die Rate an Patienten mit progressionsfreiem Überleben als Sekundärparameter war zu fünf Zeitpunkten bis zum vierten Jahr ebenfalls signifikant erhöht (70%, 50%, 37%, 27%, 27% vs. 32%, 15%, 3%, 1%, 1%; je $p < 0,001$). Das funktionelle Outcome nach dem Karnofsky Performance Status (KPS) zeigte dagegen keinen signifikanten Einfluss der DC-Behandlung ($p = 0,23$).

Die prozentualen Anteile an CD3+CD8+ und CD3+CD4+T-Zellen sowie der Subpopulation an CD16+Lymphozyten waren gegenüber den Baseline-Werten in der DC-Gruppe nicht signifikant angestiegen ($p > 0,05$), aber die CD56+Lymphozyten zeigten sich signifikant erhöht ($p = 0,0001$). Außerdem hatte sich die Konzentration an proinflammatorischen IFN- β im peripheren Blut der DC-behandelten Patienten im ELISA signifikant erhöht ($p < 0,001$); dies reflektiert eine erwünschte Immunreaktion. Nebenwirkungen waren nicht Teil der Metaanalyse. **JL**

KOMMENTAR

Autologe Antigen-präsentierende dendritische Zellen können die Blut-Hirnschranke überwinden, Tumorgewebe infiltrieren und eine immunologische Reaktion hervorrufen. Bislang war die Wirksamkeit dieser Maßnahme nur in kleineren Studien verschiedener Qualitätsgrade geprüft worden. Die aktuelle Metaanalyse spricht dafür, dass die Kernparameter Überleben und progressionsfreies Überleben deutlich verbessert werden und die Therapie somit als vielversprechend anzusehen ist.

M Cao JX et al.: Clinical efficacy of tumor antigen-pulsed DC treatment for high-grade glioma patients: evidence from a meta-analysis. PLoS One 2014; 9(9): e107173 [Epub: 12.09.2014; doi:10.1371/journal.pone.0107173]
Mehr Infos: www/neuro-depesche.de/141444

Demenzpatienten in Pflegeheimen

Fast alle entwickeln NPS

Bei Demenzpatienten, die im Pflegeheim betreut werden, sind neuropsychiatrische Symptome (NPS) alles andere als eine Seltenheit. Ihr Langzeitverlauf, über den bislang noch sehr wenig bekannt ist, stand nun im Mittelpunkt einer prospektiven Langzeit-Kohortenstudie in Norwegen.

In die Studie wurden 931 Pflegeheimbewohner mit Demenz (74% Frauen) aufgenommen. Anfänglich lag das Durchschnittsalter bei 84,5 Jahren, die mediane Aufenthaltsdauer im Pflegeheim bei 676 Tagen. Während der 53-monatigen Follow-up-Periode fanden vier Beurteilungen statt. Dabei wurden die NPS und der Schweregrad der Demenz mittels Neuropsychiatric Inventory (NPI) bzw. dem Clinical Dementia Rating (CDR) bestimmt.

Bei 25% der Patienten lag eine leichte Demenz vor (CDR: 1), bei 33% eine mittelgradige (CDR: 2) und bei 42% eine schwere Demenz (CDR: 3). Zwischen der ersten und der vierten Beurteilung war generell ein Fortschreiten der Demenz-Symptomatik festzustellen.

Insgesamt betrug die kumulative Prävalenz an NPS 97%. Die während der Studie am häufigsten festgestellten NPS bestanden in Agitation/Erregung, Reizbarkeit, Enthemmung und Apathie. Dabei waren Reizbarkeit (51,7%) und Apathie (50,4%) die Einzelsymptome mit der höchsten, Halluzinationen (19,0%) und Euphorie (11,0%) mit der niedrigsten kumulativen Prävalenz zum letzten Untersuchungszeitpunkt. Weitere Symptome mit hoher kumulativer Prävalenz waren u. a. motorische Verhaltensänderungen (41,2%), Wahnbildung (33,6%), Störungen des Essverhaltens (32,9%), Angst (30,0%) und Depression (29,9%). Die Persistenzrate der wichtigen Domänen Erregung/Aggression, Reizbar-

keit, Enthemmung und Apathie lag zu allen drei Nachuntersuchungszeitpunkten > 50%.

Im Verlauf – und mit fortschreitender Demenz – nahmen der Schweregrad der Erregung (Agitations-Subsyndrom: Agitation/Aggression, Enthemmung, Reizbarkeit) und der Apathie stetig zu. Dagegen zeigten die Subsyndrome affektiver Symptome (Depression und Angst) einen Rückgang.

Außerdem wurde festgestellt, dass eine stärker ausgeprägte Demenz mit einer schwerer verlaufenden Agitation, mit vermehrten Psychose-Zeichen und stärkerer Apathie verbunden war, nicht aber mit stärkeren affektiven Symptomen.

Anders sah es bei den Patienten mit leichter Demenz aus, bei denen eine Assoziation mit einer sich verstärkenden Psychose festgestellt wurde, während eine Psychose-Symptomatik bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Demenz während der Follow-up-Periode eher zurückging. **GS**

K Selbæk G et al.: The course of neuropsychiatric symptoms in nursing-home patients with dementia over a 53-month follow-up period. *Int Psychogeriatrics* 2014; 26: 81-91

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/140512

Zertifizierungsfrage 9: Was trifft nicht(!) zu: Die kumulativen NPS-Prävalenzen betragen

- ☐ A 51,7% für Reizbarkeit
- ☐ B 50,4% für Apathie
- ☐ C 30% für Halluzination
- ☐ D 11% für Euphorie
- ☐ E 97% für jegliches NPS

Zertifizierungsfrage 10: Welche NPS nahmen im Verlauf ab?

- ☐ A Agitation
- ☐ B Depression und Angst
- ☐ C Reizbarkeit
- ☐ D Enthemmung
- ☐ E Apathie

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35.



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 Hellingner

Anzeigenleitung:

Klaus Bombos 0177 / 7 31 12 54

bombos@gfi-online.de

Heike Zeiler 0 89 / 43 66 30 - 203

zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung: Alfred Neudert

089 / 43 66 30 - 293, neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2015 vom 1. Okt. 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medien-

service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p. a.

64 € zzgl. 11,00 € Inlandspost; Auslandspost: 21,50 €

ISSN: 0948-8596

Copyright: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, 2014, München

Alle Veröffentlichungen in dieser Zeitschrift wurden mit größter Sorgfalt bearbeitet; trotzdem kann keine Haftung für die Richtigkeit übernommen werden. 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.

Verleger: Hans Spude



KOMMENTAR

Neuropsychiatrische Symptome (NPS) bei einer Demenz gehen einher mit einer früheren Heimunterbringung, vermehrten Kosten und einer größeren Belastung der pflegenden Angehörigen. Präsentiert wurden hier die Ergebnisse der größten Langzeit-Longitudinalstudie zum Verlauf der NPS bei im Pflegeheim lebenden Demenzpatienten überhaupt. Übereinstimmend mit früheren Studien entwickelten nahezu alle Studienteilnehmer klinisch relevante NPS, deren Verlauf allerdings fluktuierete. Diese Erkenntnisse dürften wichtige Informationen für die langfristige Beobachtung und Behandlung von Demenzpatienten liefern.

THERAPIE-OPTIONEN

Antidepressive Therapie mit Valdoxan

■ Als Agonist an den melatonergen MT_1 - und MT_2 -Rezeptoren und Antagonist an den serotonergen $5-HT_{2c}$ -Rezeptoren entfaltet das Antidepressivum Agomelatin (Valdoxan®, Servier) synergistische Effekte. Es verbessert nicht nur die depressiven Kernsymptome rasch und anhaltend, sondern auch die depressionsbegleitende Anhedonie der Patienten. So bewirkte Agomelatin in diversen Studien signifikante Verbesserungen von Motivation, Interesse und positiven Emotionen. Für die Bedeutung dieses Effekts spricht u. a. auch eine nicht-interventionelle Studie, nach der die Zunahme von Freude und Interesse unter Agomelatin mit einer Verbesserung der alltagsrelevanten psychosozialen Funktionalität im Alltag assoziiert war. Agomelatin kann darüber hinaus die bei depressiven Patienten oft gestörten zirkadianen Rhythmen und den Nachtschlaf maßgeblich bessern. Insgesamt besitzt das Medikament ein gutes Verträglichkeitsprofil, es hat keinen maßgeblichen Einfluss auf das Körpergewicht der Patienten und verlängert das QT_c-Intervall des Herzens nicht.

LCE-GENERIKUM zur Parkinson-Behandlung

■ Gerade in der Parkinson-Therapie kommt es auf eine sorgfältig auf die individuellen Patientenbedürfnisse zugeschnittene medikamentöse Behandlung an, ein medizinisch nicht induzierter Wechsel auf ein anderes Präparat mit unterschiedlichen Eigenschaften kann erhebliche negative Konsequenzen haben; u. a. weil die Bioäquivalenz – erlaubt sind Bioverfügbarkeits-Schwankungen von 80%–125% gegenüber dem Original – nicht sichergestellt ist. Der Hersteller des pharmakokinetisch optimierten L-Dopa Stalevo® (Levodopa/

Carbidopa/Entacapone, LCE) Orion Pharma bietet ein originalidentisches Generikum für eine kostengünstigere Therapie an: Levodopa-CarbidopaEntacapone Orion® ist ebenfalls in sieben Wirkstärken und allen Packungsgrößen verfügbar und bietet dieselben Inhaltsstoffe, galenischen und pharmakologischen Eigenschaften sowie nicht zuletzt eine identische Tablettenoptik. Die Ein- und Umstellung ist daher einfach, geht mit einer unveränderten Therapiesicherheit einher und fördert die anhaltende Compliance.

PHARMA NEU

Zulassungserweiterung für Fingolimod

■ Das orale Fingolimod (Gilenya®, Novartis) kann hochwirksam alle vier Schlüsselp Parameter der MS, Schubrate, Behinderungsprogression, MRT-Aktivität und Hirnatrophie reduzieren – und bei rechtzeitigem Einsatz die langfristige Krankheitskontrolle sichern. In Übereinstimmung mit den 2014 überarbeiteten MS-Leitlinien, die für Patienten mit aktivem oder hochaktivem Krankheitsverlauf ein entsprechend wirksames Medika-

ment empfehlen, steht die aktuelle Zulassungserweiterung der EMA: Danach können Patienten, die trotz der Behandlung mit mindestens einer verlaufsmodifizierenden Vortherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben, auf Fingolimod umgestellt werden – unabhängig von der Art der vorherigen Behandlung. Langjährige Erfahrungen in klinischen Studien und im Behandlungsalltag mit mehr als 100 000 Patienten belegen die gute Verträglichkeit und sichere Anwendung von Fingolimod.

lichkeit und sichere Anwendung von Fingolimod.

NEUE STUDIEN

Lisdexamfetamin bei ADHS

■ Lisdexamfetamin (Elvanse®, Shire) ist bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS indiziert, wenn eine Behandlung mit Methylphenidat nur unzureichend wirkt. Die in Studien belegte Wirksamkeit von Lisdexamfetamin auf die ADHS-Kernsymptomatik und Vorteile der langen Wirkdauer (13 h nach Einnahme) bestätigten sich nach rund einem Jahr Behandlungserfahrung auch in der Praxis. Patienten mit Störung des Sozialverhaltens, Stimmungsschwankungen oder schlechter Adhärenz scheinen besonders zu profitieren. Auf der BKJPP-Jahrestagung 2014 in Weimar vorgestellte Studienauswertungen zeigten für Lisdexamfetamin vs. Placebo eine signifikant positive Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch funktionelle Beeinträchtigungen besserten sich gegenüber Placebo u. a. in den Domänen Familie, Lernen und Schule, soziale Aktivitäten und risikoreiche Aktivitäten signifikant.



Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht **DGPPN** 26.–29. November 2014 in Berlin
Pharmakotherapie der **ADHS**: Medikamentenwechsel und Off-label use

CME: Wahn und Gewalt bei **Schizophrenie**: Welche Zusammenhänge gibt es?

CME: Frühere Diagnose: Prädiagnostische Manifestationen des **Parkinson-Syndroms**

Henne oder Ei? **Depression** und **Demenz**-Erkrankung

Gehäufte Inzidenz an **Schlaganfällen** bei Herpes zoster

Posttraumatische Belastungsstörung: Therapeutische Ansätze und Erfolgsaussichten

CME: Brief Interventions bei **Alkoholabhängigkeit**: Vergleich europäischer Gesundheitssysteme

Die EnvIMS-Studie zur **Multiplen Sklerose**: Neue Zahlen zu Sonnenexposition und MS-Risiko

Epilepsie: Vigabatrin bei infantilen Spasmen – wie hoch ist das Risiko schwerer Nebenwirkungen?

CME: Welche Medikamente können ein **Restless-Legs-Syndrom** induzieren: Eine systematische Übersicht

Zertifizierte Fortbildung



Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche

Die CME-Beiträge, auf die sich die Fragen beziehen, finden Sie auf der jeweils vor der Frage genannten Seite. Nur eine der fünf zur Beantwortung angebotenen Lösungen ist richtig.

BITTE BEACHTEN: Nach neuen Bestimmungen der Bayerischen Landesärztekammer kann ab 2014 für schriftliche Fortbildung „bei bestandener Erfolgskontrolle“ (mindestens sieben richtige Antworten) nur noch jeweils ein Punkt vergeben werden. Wir bitten um Verständnis.



Schnell und einfach beantworten Sie den Fragebogen
(und wenn Sie möchten auch alle bisher erschienenen):

online unter www.neuro-depesche.de/CME

Wenn Sie das erste Mal an unserer Online-Fortbildung teilnehmen, benötigen wir von Ihnen

- **Namen und Adresse**
- **E-Mail-Adresse**, an die wir die Teilnahmebestätigungen schicken;
- **selbst gewähltes Passwort**, mit dem Sie sich später zusammen mit Ihrer E-Mail-Adresse einloggen können.

Bitte beachten Sie: Bei schriftlicher Teilnahme ist ein frankierter Rückumschlag erforderlich.
Per Fax zugeschickte Fragebogen können nicht bearbeitet werden.

Kennziffer dieser Ausgabe: **ND0122014**

Review-Board

Prof. Dr. Joachim Demling, Klinik mit Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. Volker Faust, Medizinaldirektor,
Leiter der Abt. Allg. Forschung und Lehre,
Zentrum für Psychiatrie, Ravensburg-
Weissenau

Prof. Wulf-Dieter Möller, Facharzt für
Neurologie und Psychiatrie, Malente

In Zusammenarbeit
mit der Bayerischen
Landesärztekammer



1 CME-PUNKT

TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Bitte deutlich ankreuzen (Einsendeschluss **27. Januar 2015**)

	A	B	C	D	E
1. S. 7 Was trifft auf die ...	☐	☐	☐	☐	☐
2. S. 16 In welchem Test/Untertest ...	☐	☐	☐	☐	☐
3. S. 20 Wie viele Patienten ...	☐	☐	☐	☐	☐
4. S. 20 Was stimmt nicht (!)? ...	☐	☐	☐	☐	☐
5. S. 24 Unter einer anodalen ...	☐	☐	☐	☐	☐
6. S. 26 Welche signifikanten ...	☐	☐	☐	☐	☐
7. S. 26 Was wurde durch ...	☐	☐	☐	☐	☐
8. S. 31 Um wie viel war das ...	☐	☐	☐	☐	☐
9. S. 33 Was trifft nicht(!) zu ...	☐	☐	☐	☐	☐
10. S. 33 Welche NPS nahmen ...	☐	☐	☐	☐	☐

Ich habe alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet.

Ihre Zustellnummer (wenn vorhanden)

(die fettgedruckte auf dem Adressetikett)

7

EFN-Barcode-Aufkleber

Ich bin damit einverstanden, dass die erreichte Punktezahl
anhand der EFN an die zuständige LÄK übermittelt wird.

Neuro-Depesche

Nr. 12 / 2014

VNR: 2760909005470240019

☐ Die Richtigkeit von mindestens sieben
der Antworten auf dem Bogen wird
hiermit bescheinigt (1 CME-Punkt).

Datum

Jörg Lellwitz (Arzt)

Chefredakteur Neuro-Depesche

GFI.

Gesellschaft für medizinische Information
Paul-Wassermann-Str. 15
81829 München

Name, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort

e-mail

Ort, Datum

Unterschrift

GFI verpflichtet sich, die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes einzuhalten.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Name, Anschrift, akademischer Grad zur Rücksendung der Fragebögen und der anonymisierten Verarbeitung (Teilnehmerzahlen an der zertifizierten Fortbildung etc.) gespeichert werden.

NEU

ORION
PHARMA

BUILDING WELL-BEING

**LevodopaCarbidopa
Entacapone Orion®**

stalevo®

Absolut identisch!

Das Original

Stalevo®-Generikum

Die einzigartige Levodopa-Therapie durch 7 Dosisstärken für die individuelle Einstellung Ihrer Parkinson-Patienten.

50 mg

75 mg

100 mg

125 mg

150 mg

175 mg

200 mg

Stalevo®
(Levodopa/Carbidopa/Entacapone)

Wirksamkeit, die anhält

=

**LevodopaCarbidopa
Entacapone Orion®**

Das Original Stalevo®-Generikum

STALEVO® 50; STALEVO® 75; STALEVO® 100; STALEVO® 125; STALEVO® 150; STALEVO® 175; STALEVO® 200 LCE Orion® 50; LCE Orion® 75; LCE Orion® 100; LCE Orion® 125; LCE Orion® 150; LCE Orion® 175; LCE Orion® 200. STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten - („Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion“ Filmtabletten“ im Folgenden „LCE Orion“) **Zusammensetzung:** STALEVO®/LCE Orion® 50 mg/12,5 mg/200 mg. Wirkstoffe: 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 75 mg/18,75 mg/200 mg. Wirkstoffe: 75 mg Levodopa, 18,75 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 100 mg/25 mg/200 mg. Wirkstoffe: 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 125 mg/31,25 mg/200 mg. Wirkstoffe: 125 mg Levodopa, 31,25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 150 mg/37,5 mg/200 mg. Wirkstoffe: 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 175 mg/43,75 mg/200 mg. Wirkstoffe: 175 mg Levodopa, 43,75 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 200 mg/50 mg/200 mg. Wirkstoffe: 200 mg Levodopa, 50 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. Sonstige Bestandteile der 7 Dosisstärken: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), Povidon K30 (E1201), Glycerol 85 % (E422), Hypromellose, Polysorbat 80, Eisen(III)-oxid (E172), Sucrose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) – nicht in STALEVO® 75/LCE Orion® 75, STALEVO® 125/LCE Orion® 125, STALEVO® 175/LCE Orion® 175 und STALEVO® 200/LCE Orion® 200. **Anwendungsgebiete:** STALEVO®/LCE Orion® wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „End-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Carbidopa, Entacapone oder einem sonstigen Bestandteil von STALEVO®/LCE Orion®. Engwinkelglaukom. Tumor der Nebenniere. Gleichzeitige Einnahme selektiver MAO-A- und MAO-B-Hemmer bzw. Einnahme nichtselektiver MAO-Hemmer. Malignes neuroleptisches Syndrom oder traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. Schwere Funktionsstörung der Leber. Arzneimittelinduzierte extrapyramidale Reaktionen. Patienten unter 18 Jahren. Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Falls der Pat. schon einmal eine Herz-attacke, Herzrhythmusstörungen, Asthma oder andere Erkrankungen des Herzens, der Blutgefäße, einschließlich einer koronaren Herzkrankheit, oder der Lunge gehabt hat oder hat. Falls Probleme mit der Leber vorliegen oder vorliegen; die Dosis muss möglicherweise angepasst werden. Falls der Pat. schon einmal eine Erkrankung der Nieren, eine Hormonstörung, ein Magen-geschwür, Krampfanfälle oder eine schwere psychische Erkrankung wie Psychose gehabt hat oder hat. Falls der Pat. sich depressiv verstimmt fühlt. Selbstmordgedanken hegt oder untypische Verhaltensänderungen an sich bemerkt. Falls ein chronisches Weitwinkelglaukom vorliegt oder vorliegt; die Dosis muss möglicherweise angepasst und der Augeninnendruck überwacht werden. Falls andere Arzneimittel eingenommen werden, die einen Blut-druckabfall bei Lagewechsel verursachen können; STALEVO®/LCE Orion® kann diese Reaktion verstärken. Falls ein Antipsychotikum eingenommen wird. Falls es bei dem Patienten zu plötzlich einsetzenden Schlafepisodes kommt oder er starke Schläfrigkeit verspürt, darf dieser kein Fahrzeug führen sowie keine Werkzeuge benutzen oder Maschinen bedienen. Falls es nach Einleitung der Behandlung mit STALEVO®/LCE Orion® zu unwillkürlichen Bewegungen kommt oder sich diese verschlimmern. Falls sich schwere Muskelsteifigkeit, starke Muskelzuckungen, Zittern, Erregung, Verwirrtheit, Fieber, beschleunigter Herzschlag oder erhebliche Schwankungen des Blutdrucks einstellen; dies können Anzeichen eines malignen neuroleptischen Syndroms bzw. einer Rhabdomyolyse sein. Falls die Behandlung mit STALEVO®/LCE Orion® abgebrochen werden muss, sollte STALEVO®/LCE Orion® möglichst stufenweise abgesetzt und die weitere Antiparkinson-Medikation angepasst werden. Falls Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Ess- oder Kaufsucht oder Hypersexualität auftreten – eine Überprüfung der Behandlung wird empfohlen. Falls Durchfall auftritt, sollte eine Überwachung des Körpergewichtes erfolgen. Länger anhaltender Durchfall kann auf eine Kolitis hinweisen; in diesem Fall sollte STALEVO®/LCE Orion® abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden. STALEVO®/LCE Orion® enthält Sucrose. Patienten mit einer Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten STALEVO®/LCE Orion® nicht einnehmen. Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion zu erwägen. Falsch-positiver Ketonnachweis bei Teststreifen-Untersuchungen des Urins möglich. Kochen der Urinprobe verändert diese Reaktion nicht. Bei Einsatz von Glukose-Oxidase-Methoden besteht die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse hinsichtlich Glukosurie. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien); Übelkeit; unbedenkliche rotbraune Verfärbung des Urins; Muskelschmerzen; Durchfall. Häufig: Schwindel oder Ohnmacht aufgrund niedrigen Blutdrucks; Bluthochdruck; Verschlimmerung von Parkinson-Symptomen; Benommenheit; ungewöhnliche Schläfrigkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen und Unwohlsein; Sodbrennen; Mundtrockenheit; Verstopfung; Schlaflosigkeit; Halluzinationen; Verwirrtheit; ungewöhnliche Träume (einschließlich Alpträume); Müdigkeit; psychische Veränderungen einschließlich Problemen mit dem Erinnerungsvermögen; Angst und Depression (möglicherweise mit Selbsttötungsgedanken); Anzeichen einer Erkrankung des Herzens oder der Arterien (z. B. Angina pectoris); unregelmäßiger Herzschlag oder Herzrhythmus; häufigere Stürze; Kurzatmigkeit; vermehrtes Schwitzen; Hautausschläge; Muskelkrämpfe; geschwollene Beine; Verschwommensehen; Anämie; verminderter Appetit; Gewichtsabnahme; Kopfschmerzen; Gelenkschmerzen; Harnwegsinfektionen. Gelegentlich: Herzinfarkt; Blutungen im Magen-Darm-Trakt; Veränderungen der Blutzellzahl, was zu Blutungen führen kann; Leberfunktions-tests außerhalb der Norm; Krampfanfälle; Erregung; psychotische Symptome; Entzündung des Dickdarms; Verfärbungen, außer Urinverfärbungen (z. B. Haut, Nägel, Haare, Schweiß); Schluckbeschwerden; Unfähigkeit Wasser zu lassen. Ebenfalls berichtet wurden: Hepatitis; Juckreiz; Angioödem; allergische Reaktion; Malignes neuroleptisches Syndrom; Rhabdomyolyse. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind: Spielsucht, verändertes oder gesteigertes sexuelles Verlangen bzw. Verhalten, unkontrolliertes, übermäßiges Geldausgeben bzw. Kaufsucht, Ess-Störungen bzw. Ess-Sucht. **Verschreibungspflichtig.** Zulassungsinhaber: Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finnland. Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Zulassungsinhabers: Orion Pharma GmbH, Notkestraße 9, D-22607 Hamburg, Tel.: 40/8996 89-0. Stand der Information: Juni 2013