21. Jahrgang, 12. Juli 2018

7– 8/2018

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

Parkinson: Trainieren für die Kognition?

Ob ein intensives körperliches Training die Kognition von Parkinson-Patienten wirklich verbessern kann, wurde jetzt in einer Metaanalyse geprüft. *PLoS ONE* **7**

4. EAN-Kongress

In Lissabon wurde Mitte Juni der 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) abgehalten. Hier einige der Kongress-Highlights zu Morbus Parkinson, Epilepsie, Demenz und mehr … *Kongressbericht* **26**

Schlaganfall

Hirnblutungsrisiken unter NOAK's und Vitamin-K-Antagonisten *Lancet Neurol* **12**

Multiple Sklerose

Hirnatrophie, RNFL-Dicke und kognitive Funktionen im Verlauf *BMC Neurol* **17**

Affektive Störungen

Altersdepression: 22 Entzündungsmarker im Plasma erhöht *JAMA Psychiatry* **22**

Zertifizierte Continuous Medical Education CME Neuro-Depesche Fortbildung

Ärztemuster ANGEBOTE im Heft

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

Bezeichnung: Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** *Fertigspritzen:* Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. *Patronen:* Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). *Fertigpen:* Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. *Sonstige Bestandteile*: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm. 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) *zusätzlich*: einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70% der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30% der Patienten treten Reaktionen a.d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100 <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000 <1/100; selten: ≥1/10.000 <1/1.000; sehr selten: <1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): *Sehr häufig*: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. *Häufig*: Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. *Gelegentlich*: Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z.B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria. *Selten:* Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Zellulitis an der Injektionsstelle. *Häufigkeit nicht bekannt:* Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können, Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendl. im Alter von 2–17 Jahren, die Rebif 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentl. erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren *Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen*: Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig.**
Stand: Dezember 2017.

DE/REB/0318/0009b

Dieses Glas hat einen Sprung

Liebe Leserin, lieber Leser,

immer mehr unserer Kinder werden psychisch krank, so dass jetzt sogar Institutionen wie das RKI Alarm schlagen (S. 6). Und nach dem aktuellen Weltdrogenbericht der UN haben noch nie so viele Menschen auf der Welt illegale Drogen konsumiert (2016 etwa 275 Mio., ein Plus gegenüber 2015 von 25 Mio.). BzGA-Daten zufolge haben mehr als 16% aller 18- bis 25-Jährigen im letzten Jahr mindestens einmal Cannabis zu sich genommen. Alkohol- und Drogenkonsum gehen nicht unbedingt auf die klassischen Suchtpersönlichkeiten zurück. Menschen berauschen sich, um zu vergessen.

Gibt es denn soviel beiseite zu drängen? Es ist problematisch, diese Frage in unserer Fun-Gesellschaft mit Ja zu beantworten. Zu negativ? Immerhin durfte die Nation angesichts des WM-Ausscheidens der deutschen Mannschaft mal so richtig enttäuscht sein. Das war der psychischen Hygiene dienlich. Bei der Leistung der Nationalmannschaft wie bei der unsäglichen Dieselbetrugsaffäre, in der aktuellen politschen Asyl-Auseinandersetzung (und auf wie vielen Ebenen noch) stellt sich allerdings nicht die Frage, ob das Glas halb leer oder halb voll ist, es geht darum, dass das Glas einen Sprung hat. „Yogi“ macht weiter, Frau Merkel macht weiter, alles gut! Die Negativität ist vermutlich ohnehin nur ein Problem der Medien – vielleicht wäre (für sensible Charaktere) jetzt doch einmal ein „Medien-Fasten“ angezeigt?

Apropos Medien. In diesem Heft möchten wir Ihnen u. a. unseren doppelseitgen Kongressbericht vom EAN 2018 (S. 26/27) empfehlen. Gender-spezifische Behandlung beim Morbus Parkinson, Dünndarm als eigentlicher Ort der MS-Entstehung, Gendiagnostik- und -therapie seltener neurologischer Krankenheiten – aus Lissabon hätte es so viel mitzuteilen gegeben, doch der Platz war begrenzt ... „Im Nachgang“ möchten wir Ihnen auch noch einmal einige interessante Inhalte vom 70. AAN-Kongress Ende April in Los Angeles (S. 15) zur Lektüre vorschlagen: Fokus MS. Wenn Sie Gelegenheit haben, natürlich alles auch gern online!

Das Team der Neuro-Depesche macht nun eine (klitze) kleine Sommerpause und meldet sich mit der Septemberausgabe pünktlich zum Kongressherbst zurück. Wir wünschen Ihnen volle, sprunglose Gläser und eine überwiegend sehr, sehr gute Laune.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de

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

&

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

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

GFI. Der Medizin-Verlag
www.neuro-depesche.de
info@gfi-online.de
Tel. 089 4366300

Ist die telemedizinische Betreuung von Patienten mit nicht-akutem Kopfschmerz auf längere Sicht genauso wirksam und sicher wie eine herkömmliche ärztliche Konsultation?

Seite 10

Müller KI et al.: A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. Neurology 2017; 89(2): 153-62

In Schweden wurde die Prävalenz von Angststörungen über drei Generationen – Großmütter, Töchter und Enkel – hinweg untersucht. Wer hatte das größte Risiko?

Seite 28

Sydsjö G et al.: Anxiety in women - a Swedish national three-generational cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 168 [Epub 4. Juni; doi: 10.1186/s12888-018-1712-0]

DIE DRITTE SEITE

Kinder in Europa und den USA: Psychische Störungen sind der zweithäufigste Grund für Behinderung 6

Können ‚Wearables' Gang und Gleichgewicht verbessern? 6

PARKINSON-SYNDROME

Morbus Parkinson: Körperliches Training fördert Kognition 7

Spannungskopfschmerz erhöht das Parkinson-Risiko 7

▶ **CME:** Pilotstudie zum ‚Go! To Sleep'-Programm bei Parkinson: Computer-CBT gegen Schlafstörungen? 8

Die auf kortikale Oszillationen adaptierte tiefe Hirnstimulation (THS) hat sich als „durchführbar" erwiesen 8

KOPFSCHMERZ

▶ **CME:** Telemedizinische Betreuung bei Kopfschmerz: Genauso wirksam und sicher wie der Arztbesuch? 10

AAN 2018: Fremanezumab bei episodischer Migräne: Kopfschmerztage und Beeinträchtigung signifikant verringert 11

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** Sekundärprophylaxe bei VHF mit NOAK's und Vitamin-K-Antagonisten: Hirnblutungsrisiken verglichen 12

▶ **CME:** Schlaganfall, Herzinfarkt und Mortalität: Erhöhte Gefahr durch eine Apathie 12

MULTIPLE SKLEROSE

Metaanalyse: Entscheidungsfindung stark beeinträchtigt? 14

Cladribin-Tabletten bei RRMS: So verhalten sich Lymphozyten, T- und B-Zellen auf längere Sicht 14

EAN-Kongress: 4-Jahres- und Sicherheitsdaten zu Ocrelizumab 16

Verschiedene Marker der Neurodegeneration? Hirnatrophie, RNFL-Dicke und kognitive Funktionen im Verlauf der MS 17

DMF: Wirksamkeitsvergleich in der ‚Real world' 17

KONGRESS

70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 21.–27. April 2018, Los Angeles: Fokus MS 15

ADHS

Kinder und Jugendliche mit ADHS: Deutlich höhere Gefahr für Vergiftungen 20

ADHS bei Erwachsenen: Im Fokus die Patienten-orientierte multimodale Therapie 20

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

▶ **CME:** Kostenkalkulation bei therapierefraktärer Depression: Doch früher an die EKT denken? 22

5-ALA bessert Trainingsleistung und Depression 22

Unipolare Depression: 22 Entzündungsmarker erhöht 23

SCHIZOPHRENIE

▶ **CME:** Antipsychotika bei Schizophrenie und Bipolarstörung: Diese Faktoren verbessern die Adhärenz 24

Neues Atypikum Cariprazin: Effektiv bei Negativsymptomen 25

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

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

Foto: Titelbild: mauritius images, Mladen – Fotolia, JL privat; Seiten 4 und 5: mauritius images (3)

®GFI. Der Medizin-Verlag

Eine Analyse der großen Whitehall-II-Studie spricht dafür, dass 50-Jährige mit systolischen Blutdruckwerten über 130 mmHg ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko haben. **Seite 33**

Abell JG et al.: Association between systolic blood pressure and dementia in theWhitehall II cohort study… Eur Heart J 2018 [Epub 12. Juni; doi:10.1093/eurheartj/ehy288]

KONGRESS

4th Congress der European Academy of Neurology (EAN) 16.–19. Juni 2018 in Lissabon **26**

ANGST-/ZWANGSSTÖRUNGEN

▶ **CME:** Schwedische Kohortenstudie: Angst über drei Generationen. Wer hat das größte Risiko? **28**

EPILEPSIE

▶ **CME:** Epilepsie-Patienten mit Angst oder Depression: Kognitive Verhaltenstherapie nutzt kaum **30**

SPINALE MUSKELATROPHIE

Progression der Gehfähigkeit bei SMA-Typ-3-Patienten: Abhängig von Lebensalter und Subtyp? **30**

SMA-Therapie mit Nusinersen: Therapieeffekte bei Erwachsenen nutzen **30**

DEMENZIELLE SYNDROME

▶ **CME:** Den systolischen Blutdruck stärker kontrollieren? Ab 130 mmHg steigt das Demenzrisiko an **33**

STENO **10**

BESTELLCOUPON **16**

IM FOKUS **24**

SITE-SEEING **28**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **30**

IMPRESSUM **33**

MED-INFO **34**

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

Gehirn-Doping

Neuro-Depesche

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

Sichern Sie sich jetzt Ihr persönliches

„Gehirn-Doping“,

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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

Ja, ich möchte acht Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 69,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon: oder online:

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

Kinder in Europa und den USA

Psychische Störungen: zweithäufigster Grund für Behinderung

Eine aktuelle Analyse der Studie „Global Burden of Disease“ lässt aufhorchen: Psychische Erkrankungen stellen heute in den USA und Europa bei Kindern zwischen fünf und 14 Jahren die zweithäufigste Ursache für ‚Disabilities‘ dar. Und es muss mit einem weiteren Anstieg der Belastung durch psychische Störungen gerechnet werden.

Zwar sind die Raten psychischer Störungen bei Kindern weltweit im Laufe der Zeit stabil geblieben, doch wegen des Rückgangs von Infektionskrankheiten gehören sie ab 2015 zu den Hauptursachen für verlorene behinderungsbereinigte Lebensjahre (DALYs; verlorene Jahre gesunden Lebens aufgrund von Krankheiten oder Behinderung, Maß für die Krankheitslast, für die Auswirkungen eines Gesundheitsproblems in der Bevölkerung, basieren auf Jahren mit Lebensverlust [YLLs] und Lebensjahren mit Behinderung [YLDs]). Dies ergaben die Prävalenzen psychischer Störungen bei Kindern zwischen fünf und 14 Jahre in den WHO-Regionen Afrika, Amerika, Südostasien, Europa, östliches Mittelmeer und Westpazifik. Auch in wirtschaftlich aufstrebenden Regionen war die Rate psychischer Störungen konstant hoch.

In Afrika gehörten psychische Erkrankungen weder 2000 noch 2015 zu den fünf häufigsten Ursachen für DALYs. Hier dominierten immer noch die Infektionskrankheiten. Anders sieht die Situation in Amerika und Europa aus. Im Jahr 2000 lagen hier psychische Erkrankungen bei Kindern auf Platz drei der Ursachen für DALYs, 2015 bereits auf Platz zwei. Gleichzeitig wurde ein Rückgang von Infektionskrankheiten bei Kindern verzeichnet. Diesen Wechsel von akuten und infektiösen Erkrankungen zu chronischen und psychischen Störungen bezeichnen die Autoren als epidemiologischen Übergang, der früher oder später auf dem gesamten Planeten stattfinden wird – und sich so zu einer der größten Herausforderungen für das Gesundheitswesen entwickeln wird. Interessant ist auch die Rolle des Einkommens für die DALYs: In Regionen mit dem höchsten Bruttoinlandsprodukt wie Westeuropa wurden bei Kindern weniger Probleme mit Infektionen, dagegen deutlich mehr Probleme mit psychischen Störungen verzeichnet.

In den meisten WHO-Regionen gehörten vier psychische Störungen zu den 20 Krankheiten, die mit den meisten DALYs in Verbindung gebracht werden: 1. Verhaltensstörungen, 2. Angststörungen, 3. Major Depression und 4. Autismus/Asperger-Syndrom. Bei Jungen führten 2015 Verhaltensstörungen, das Autismus/Asperger-Syndrom und Angststörungen die Liste der 20 häufigsten Ursachen für den Verlust von DALYs an. Bei Mädchen waren es Angst- und Verhaltensstörungen sowie Major Depression.

Die Autoren betrachten diese Zahlen als Alarmsignal für nationale und internationale Gesundheitsinstitutionen. Auch die Politik sollte schnellstmöglich mit konkreten Maßnahmen reagieren. **GS**

S Baranne ML, Falissard B: Global burden of mental disorders among children aged 5–14 years. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2018; 12: 19 [Epub 12. April; doi.org/10.1186/s13034-018-0225-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180711

KOMMENTAR

Erhebungen des Robert Koch-Instituts (RKI) belegen, dass seelische Erkrankungen auch in Deutschland zu den häufigsten Krankheiten bei Kindern und Jugendlichen zählen: 20% der unter 18-Jährigen, also knapp vier Millionen Kinder und Jugendliche, weisen psychische Auffälligkeiten auf. Bei 10% liegen sogar relevante Störungen vor. Am häufigsten sind Essstörungen, ADHS, Angststörungen und Depressionen. Die Situation wird auch vom RKI als alarmierend eingestuft. Experten rechnen damit, dass sich die psychischen und psychosomatischen Erkrankungen im Kindesalter global bis zum Jahre 2020 um mehr als 50% erhöhen und dann zu den fünf häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität zählen werden.

Sensorbasierte ‚Wearables‘

Verbessern sie Gang und Gleichgewicht?

In einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien (RCT's) untersuchten deutsche und US-amerikanische Forscher die Effekte verschiedener durch ‚Wearables‘ unterstützten Gang- und Gleichgewichtstrainings bei Patienten und Gesunden.

Die acht RCT's mit je 20 bis 40 Teilnehmern umfassten zwei zum Morbus Parkinson, eine zum Schlaganfall und eine zu beiden Krankheiten sowie zwei zur peripheren Neuropathie und je eine zu gebrechlichen Älteren bzw. älteren Gesunden. Eingesetzt wurden drei verschiedene Trainingsarten: statisches und dynamisches ‚steady-state“-Balance-Training (teils mit Gangtraining) und ein proaktives Gleichgewichtstraining.

Unter anderem wurden in zwei RCTs signifikante Besserungen für ausgewählte Gangparameter (symmetrische Fußbelastung beim Stehen, Geschwindigkeit beim schnellen Gehen) berichtet. In einer Studie zeigten sich positive Effekte auf die proaktive Balance (im Schrittwechsel-Test), nicht jedoch im Timed Up and Go Test und nach der Berg Balance Scale. In zwei Studien waren lediglich die Durchführbarkeit und Nützlichkeit bestätigt worden.

In der Metaanalyse ergab sich dennoch ein signifikanter Gesamteffekt des ‚Wearables‘-unterstützen Trainings: So auf Gleichgewichtsparameter wie der mediolateralen (ML) und anteriorposterioren (AP) Schwankbreite mit offenen und geschlossenen Augen (ML: Hedges' g: 0,82 bzw. 0,57; AP: Hedges' g: 0,55 bzw. 0,44). Dagegen fanden sich keine positiven Wirkungen auf die habituelle Gehgeschwindigkeit (Hedges' g: -0,19). **HL**

M Gordt K et al.: Effects of wearable sensor-based balance and gait training on balance, gait, and functional performance in healthy and patient populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gerontology. 2018;64(1):74-89

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180984

Foto: mauritius images

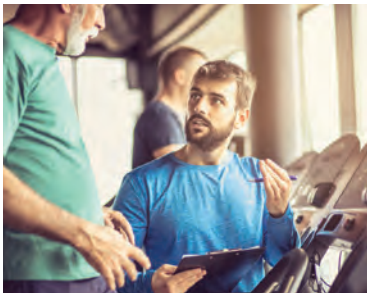
©GFI. Der Medizin-Verlag

Morbus Parkinson

Körperliches Training fördert die Kognition

Immer mehr Studien belegen, dass ein körperliches Training neben der Motorik auch die Kognition von Parkinson-Patienten verbessern kann. In einer Metaanalyse gingen brasilianische Wissenschaftler dieser Thematik nach.

Neun randomisierte, kontrollierte Studien, die sich mit den Effekten verschiedener Bewegungsprogramme auf die Kognition von Parkinson-Patienten befassten, wurden ausgewählt (Teilnahmerzahl 17–39). Das durchschnittliche Alter in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen (ohne Training) lag bei 59 bis 71,2 bzw. 60,6 bis 74,4 Jahren.



Die seit durchschnittlich 4,7 bis 11,2 Jahren am Morbus Parkinson Erkrankten befanden sich in einem leicht bis moderat ausgeprägten Stadium (Hoehn & Yahr: 1,7–2). Die Trainingsprogramme wie Laufband, Ergometer, Dehn- und Kräftigungsübungen (mit und ohne Wii-Fit-Trainingsprogramm), Tai Chi und Tanzen (Tango) variierten in Länge, Anzahl und Dauer der einzelnen Sitzungen. Jede Einheit wurde mindestens zwei- bis dreimal pro Woche über 40 bis 90 Minuten durchgeführt.

Für das kognitive Screening wurde in sieben Studien der Mini-Mental-State-Test (MMST) herangezogen. Die am häufigsten bestimmten kognitiven Domänen waren exekutive Funktionen, globale Kognition, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache und Kognition, bestimmt mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA, n = 4), Trail Making Test (TMT, n = 3) und dem Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39, n = 2).

Die Metaanalyse ergab, dass körperliche Aktivität die kognitiven Funktionen generell erhält oder sogar verbessert – mit signifikantem Unterschied zu den Kontrollen. Dies betraf Tango, Dehn- und Kräftigungsübungen (mit begleitendem Wii-Fit-Übungsprogramm) sowie das Laufbandtraining (vor allem in intensiver Form: 24 Wochen lang dreimal wöchentliches Gehen mit einer vom Patienten bevorzugten Geschwindigkeit). Eine kleine Effektgröße (Cohen's *d*) der Trainingsprogramme ergab sich für globale Kognition nach MoCA (0,07 bzw. 0,19), Verarbeitungsgeschwindigkeit und anhaltende Aufmerksamkeit nach TMT (jeweils 0,03) sowie geistige Flexibilität nach TMT (0,42). Ein stärkerer Effekt fand sich für die Kognition nach PDQ-39 (1,30). Außerdem wurde in zwei Studien ein kleiner Effekt auf die MoCA-Werte im Follow-up nach zwei und drei Monaten (0,33 bzw. 0,37) festgestellt. **GS**

KOMMENTAR

Trotz der positiven Ergebnisse für das Laufbandtraining sagt die Metaanalyse nicht aus, dass genau diese Trainingsmethode für die Parkinson-Patienten am besten geeignet ist. Viele Fragen, beispielsweise über optimale Trainigsart, -menge und -intensität zur Steigerung der kognitiven Fähigkeiten kann auch diese Metaanalyse nicht beantworten. Hierzu werden – wie so oft – größere, gut konzipierte Studien benötigt.

M Cascaes da Silva F et al.: Effects of physical exercise programs on cognitive function ... PLoS ONE 2018; 13(2): e0193113 [Epub 27. Feb.;doi.org/10.1371/journal.pone.0193113]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180943

Große Kohortenstudie

Spannungskopfschmerz erhöht Parkinson-Risiko

In einer landesweiten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurde in Taiwan retrospektiv untersucht, inwieweit ein Spannungskopfschmerz unabhängig von anderen Faktoren das Parkinson-Risiko erhöht. Die Resulate lassen aufhorchen.

Anhand des nationalen Krankenversicherungsregisters wurden 12 309 Personen im Alter ≥ 20 Jahren identifiziert, die zwischen 2000 und 2005 die Diagnose Spannungskopfschmerz erhalten hatten. Sie wurden im Hinblick auf die Inzidenz eines Morbus Parkinson mit einer Gruppe von 49 236 zufällig ausgewählten alters- und geschlechtsangepassten Patienten ohne Spannungskopfschmerz verglichen. Die Nachbeobachtungszeit endete 2011 bzw. bei Parkinson-Diagnose oder Tod.

In der Spannungskopfschmerz-Gruppe traten 320 und in der Vergleichsgruppe 708 neue Parkinson-Erkrankungen auf – im Durchschnitt nach 4,61 Jahren im Alter von 68,4 Jahren bzw. nach 4,91 Jahren im Alter von 72,8 Jahren. Die Gesamtinzidenz eines Morbus Parkinson betrug demnach 3,01 pro 1000 Personenjahre (PJ) in der Kopfschmerz- versus 1,68 pro 1000 PJ in der Vergleichsgruppe. Adjustiert auf Geschlecht, Alter und komorbide Erkrankungen war das Risiko für einen Morbus Parkinson signifikant um 37% erhöht (adjustierte Hazard Ratio: 1,37). Alterstratifiziert betrug die adj. HR gegenüber der Nicht-Kopfschmerzgruppe 2,71 (20–44 Jahre), 1,45 (45–64 Jahre) und 1,24 (≥ 65 Jahre). Dabei waren Frauen und Männer mit Spannungskopfschmerz mit einem Risikoanstieg um 41% (HR: 1,41) bzw. 31% (adj. HR: 1,31) etwa gleich stark gefährdet einen Morbus Parkinson zu entwickeln.

In der Kopfschmerzgruppe allein nahm das Parkinson-Risiko mit dem Alter um ein Mehrfaches zu: Gegenüber den 20- bis 44-Jährigen betrug die HR bei den 45- bis 64-Jährigen 4,66 und bei den Patienten ≥ 65 Jahren sogar 20,4.

Der Regressionsanalyse zufolge stärker Parkinson-gefährdet waren im Übrigen Patienten, die neben ihrem Kopfschmerz noch einen Diabetes (adj. HR: 1,27), Bluthochdruck (adj. HR: 1,55), IHD (adj. HR: 1,32), Demenz (adj. HR: 2,25), Depression (adj. HR: 2,19) und Migräne (adj. HR: 1,46) aufwiesen. **HL**

K Yang FC et al.: Increased risk of Parkinson's disease following tension-type headache: a nationwide population-based cohort study. Oncotarget 2017; 9(2): 2148-57

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180968

KOMMENTAR

Nach dieser großen Registerauswertung haben Spannungskopfschmerz-Patienten sogar unabhängig von Geschlecht, Alter und Komorbidität ein deutlich erhöhtes Parkinson-Risiko. Die gemeinsamen pathophysiologische Basis könnte den Stoffwechsel von Dopamin und Serotonin betreffen, die ja bei der Nozizeption eine Rolle spielen – doch dies bedarf noch der Erforschung.

Foto: Mladen – Fotolia

Pilotstudie zum ‚Go! To Sleep'-Programm

Computer-CBT gegen Schlafstörungen?

Bis zu 88% aller Parkinson-Patienten leiden unter Schlafstörungen, doch die medikamentöse Therapie wirkt oft nicht ausreichend. Ob sich Insomnien mit einer spezifischen „ressourcenschonenden" Variante der kognitiven Verhaltenstherapie, der computerized CBT for Insomnia (CCBT-I) bessern lassen, wurde jetzt in den USA untersucht.

Das sechswöchige web-basierte CCBT-I-Programm ‚Go! To Sleep' fand im Rahmen der Studie A Computerized Cognitive behavioral therapy Randomized, Controlled, pilot trial for insomnia in Parkinson Disease (ACCORD-PD) statt. Es umfasste tägliche Online-„Lektionen" mit Trainingsmaterialien zur Verbesserung der Schlafgewohnheiten mit regelmäßigen Erinnerungen per SMS, Telefon etc.

Von 28 medikamentös stabil eingestellten schlafgestörten Parkinson-Patienten (Insomnia Severity Index [ISI] > 11) wurden je 14 zur CCBT-I bzw. einer herkömmlichen schlafhygienischen Edukation randomisiert. Insgesamt beendeten nur 57% der Teilnehmer der CCBT-I-Gruppe (8/14) die Studie regulär – gegenüber 93% der Kontrollen (13/14).

Unter den ‚Completern' besserten sich in der Per-Protokoll (PP)-Analyse unter der CCBT-I signifikant der ISI (p = 0,002), die Tagesmüdigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale (ESS; p = 0,042) und nach der Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS20; p = 0,005) sowie die Depressivität nach dem Patient Health Questionnaire (PHQ-9; p < 0,001). Zudem war die durchschnittliche Verbesserung des ISI in der CCBT-I-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (-7,9 vs. -3,5; p = 0,03).

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse (aller randomisierten Patienten) waren allerdings sämtliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ohne Signifikanz, so auch im ISI (-4,5 vs. -3,3; p = 0,48). Dies dürfte in erster Linie auf die hohe Dropout-Rate in der CCBT-I-Gruppe von 43% zurückgehen. **JL**

R Patel S et al.: A computerized cognitive behavioral therapy randomized, controlled, pilot trial for insomnia in Parkinson Disease (ACCORD-PD). J Clin Mov Disord 2017 4: 16 [Epub 21. Aug.; doi: 10.1186/s40734-017-0062-2]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180948

Frage 1: In der PP-Analyse besserte sich in der CCBT-I-Gruppe welcher Parameter nicht(!) signifikant?

- ☐ **A** ISI
- ☐ **B** ESS
- ☐ **C** PIRS20
- ☐ **D** PHQ-9
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

Frage 2: Im Intention-to-treat-Kollektiv ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der CCBT-I

- ☐ **A** in keinem Parameter
- ☐ **B** nur im ISI
- ☐ **C** nur im ESS
- ☐ **D** nur im PIRS20
- ☐ **E** nur im ESS und PIRS20

KOMMENTAR

Die bei primären Schlafstörungen anhaltend wirksame CBT für Insomnien erwies sich in dieser hier angewendeten computerisierten Variante bei schlafgestörten Parkinson-Patienten grundsätzlich als geeignet. Die hohe Abbruchrate in der CCBT-I-Gruppe bedingt nicht nur die fehlende Signifikanz in der Per-Protokoll-Analyse, sie gibt auch sonst zu denken. Möglicherweise wäre eine stärkere Anpassung an die spezifische Situation von Parkinson-Patienten hilfreich. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie sollten jedenfalls in größeren Studien überprüft werden, nicht zuletzt, weil die Verfügbarkeit der „normalen" CBT teilweise doch immer noch sehr begrenzt ist.

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Auf kortikale Oszillationen adaptierte tiefe Hirnstimulation (THS)

Technik hat sich als „durchführbar" erwiesen

Die THS wird bei Parkinson-Patienten eingesetzt, wenn auch die optimierte medikamentöse Behandlung zur Symptomkontrolle nicht mehr ausreicht. US-Neurologen untersuchten bei zwei Patienten, inwieweit die neu entwickelte, mittels Motorkortex-Signalen auf den aktuellen Stimulationsbedarf adaptierte THS durchführbar (‚feasible') ist.

Unter der herkömmlich eingesetzten THS können Parkinson-Patienten einer für den momentanen Bedarf zu intensiven Stimulation ausgesetzt sein und Nebenwirkungen wie Dyskinesien entwickeln. Bei Symptomänderungen oder Nebenwirkungen müssen die Stimulationsparameter angepasst werden. Die adaptive THS folgt einem anderen Ansatz: Die Stimulationsamplitude wird anhand von über dem ipsilateralen Motorkortex abgenommener neuronaler Signale in ‚real time' angepasst. Dabei verringern starke Oszillationen in einem engen Gamma-Frequenzband (60–90 Hz) die Stromspannung, niedrige Oszillationen erhöhen sie. Damit unterscheidet sich diese adaptive THS auch von anderen Geräten, die Basalganglien-Signale als Feedbackquelle nutzen.

KOMMENTAR

Die Schwere der motorischen Symptome und stimulationsbedingte Nebenwirkungen wie Dyskinesien lassen sich anhand von gamma-Oszillationen über dem Motorkortex erfassen. Die darauf basierende adaptive STN-THS scheint diesem ersten Erfahrungsbericht zufolge zu funktionieren – und dabei Batteriekapazität zu sparen.

Das Gerät zur adaptiven THS des Nucl. subthalamicus (STN-THS) wurde in einer Proof-of-principle-Studie unilateral zwei Patienten implantiert, die unter einer herkömmlichen THS leichte bis mittelgradige Dyskinesien aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Operation lag ihr UPDRS-Score im On bzw. Off bei 14 bzw. 30 und bei 14 bzw. 29 Punkten.

In dieser Kurzzeitbetrachtung erwies sich die adaptive THS als „durchführbar". Die Beurteilung der Symptome anhand von Videosequenzen zeigte anhaltende klinische Therapieeffekte, jedenfalls keine Verschlechterungen. Die adaptive STN-THS ging mit einer beträchtlichen Energieeinsparung von 38%–45% einher. Somit blieb die Energiebilanz positiv, obwohl die Ableitung der kortikalen Signale einen Mehrverbrauch von 10% erforderte. **HL**

F Swann NC et al.: Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. J Neural Eng 2018 15(4): 046006 [Epub 9. Mai; doi: 10.1088/1741-2552/aabc9b]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180949

®GFI. Der Medizin-Verlag

Safinamid beim 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN)

Mehr Lebensqualität bei weniger Schmerzen und Depression

Belasten in frühen Parkinson-Stadien vor allem motorische Symptome die Patienten, beeinträchtigen im mittleren bis späten Stadium zunehmend auch nicht-motorische Beschwerden (NMS) wie Schmerzen und Depressionen die Lebensqualität erheblich.[5] Das als Add-on zu L-Dopa eingesetzte Safinamid (Xadago®), das einen einzigartigen dualen – dopaminergen plus nicht-dopaminergen – Wirkansatz aufweist, kann diese NMS deutlich verbessern, wie aktuelle Studiendaten belegen. Die klinischen Effekte dieses „MAO-B-Hemmers der 3. Generation" schilderten Parkinson-Experten auf einem von Zambon unterstützten Symposium beim 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Lissabon.

„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Parkinson-Patienten ist einer US-Befragung zufolge niedriger als bei anderen schweren chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Diabetes", erläuterte *Prof. Dr. Heinz Reichmann*, Dresden.[6] Daher „reicht die Behandlung der motorischen Komplikationen und Symptome für einen Erhalt der Lebensqualität nicht aus, auch die nicht-motorischen Symptome sollten mit der Therapie gezielt angesprochen werden".

Safinamid: Dualer Ansatz und multimodale Wirkung

Heute ist klar, dass der Morbus Parkinson eine Multitransmitter-Störung ist, sagte *Reichmann* in Lissabon. Neben der zunehmenden Dopamin-Verarmung kommt es u. a. zu einer überschießenden Glutamat-Freisetzung. Die resultierende Dysbalance von Dopamin und Glutamat auf Basalganglien-Ebene ist an der motorischen Verschlechterung und Entstehung verschiedener NMS beteiligt.[7] Daher kann der Einsatz multimodal wirkender Medikamente sinnvoll sein, so der Neurologe. Safinamid stimuliert durch eine reversible Hemmung der Monoaminooxidase(MAO)-B die dopaminerge Funktion, während es zugleich die pathologisch erhöhte Glutamat-Freisetzung reguliert – und so der pathogenetisch wichtigen Dopamin-Glutamat-Dysbalance entgegenwirkt. Damit ist Safinamid *Reichmann* zufolge ein „MAO-B-Hemmer der 3. Generation".

Schmerzen reduziert und Depressionen vermieden

Eine Post-hoc-Analyse[8] der Studien 016/SETTLE (n = 995) bestätigt die Effekte der Safinamid-Zusatztherapie auf Schmerz und Lebensqualität: Unter Verum kam es vs. Placebo nach dem ‚Parkinson's Disease Questionnaire' (PDQ 39) zu deutlichen Verbesserungen in spezifischen Domänen für neuropathische Schmerzen.

Nach den post hoc ausgewerteten Daten[9] der Studien 016 und 018 zeigten die Patienten nach 24 Wochen unter Safinamid als Add-on im Vergleich zu Placebo außerdem eine signifikante Verbesserung des PDQ-39-Scores für emotionales Wohlbefinden (-5,14 vs. -1,37 vs. Baseline). Zudem nahm auch der Score der GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAMD) unter Safinamid signifikant ab (-1,06 vs. -0,49). Beide Effekte blieben über zwei Jahre erhalten. Schließlich traten in diesem Zeitraum bei den Safinamid-behandelten Patienten mit 1,7% vs. 8% auch signifikant seltener neue Depressionen auf als unter Placebo.[9] „Bei einem frühen Einsatz von Safinamid", so *Reichmann*, „besteht berechtigte Hoffnung, dem Entstehen von Depressionen entgegenwirken zu können".

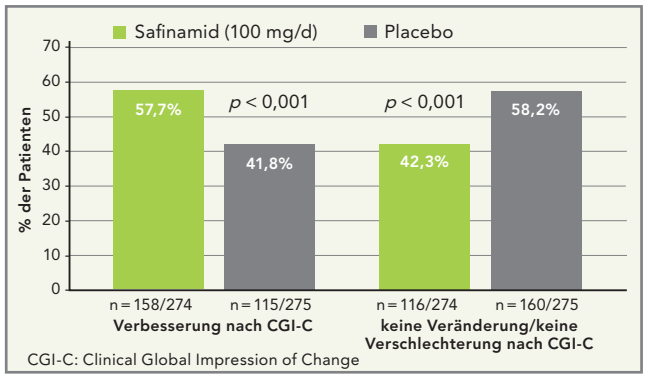


Abb. 1: Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (CGI-C) bei Parkinson-Patienten unter Safinamid als Add-on-Therapie [10]

Lebensqualität klar gestiegen

Damit harmoniert ein beim 4. EAN-Kongress präsentiertes Poster[10] zur SETTLE-Studie: Safinamid (100 mg/d) verbesserte den klinischen Gesamteindruck der Ärzte nach der Skala Clinical Global Impression of Change (CGI-C) *(Abb. 1)* und die mit dem EuroQol-5D-Index-Score erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität (0,72 vs. 0,65 Punkte vs. Placebo; $p < 0{,}001$). Davon profitierten sowohl Patienten mit als auch ohne Schmerzen bzw. Depressionen zu Studienbeginn. Die Wirkungen von Safinamid auf NMS, kündigte *Reichmann* in Lissabon an, werden nun in weiteren Studien überprüft.

Mehr On-Zeit unter Safinamid

Das dual wirkende Safinamid war in den drei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien 016[1], 018[2] und SETTLE[3] (langzeit-)wirksam. Als Add-on zu L-Dopa reduzierte es in 016 und SETTLE die motorischen Kardinalsymptome signifikant. U. a. kam es gegenüber Placebo nach 24 Wochen zu einer Verlängerung der On-Zeit um 1,36 bzw. 1,42. Gerade die Verlängerung der On-Zeit, hob *Reichmann* hervor, wirkt sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Im „On" klagen Parkinson-Patienten seltener über NMS und fühlen sich insgesamt besser.[4]

Literatur: *1. Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 229-37; 2. Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 1273-80; 3. Schapira AH et al., JAMA Neurol 2017; 74(2): 216-24; 4. Storch A et al., Neurology 2013; 80(9): 800-9; 5. Politis M et al., Mov Disord 2010; 25 (11): 1646–51; 6. Gage H et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 (2): 163-9; 7. Fox SH, Drugs 2013; 73(13): 1405-15; 8. Cattaneo C et al., J Parkinsons Dis 2017; 7(1): 95-101 9. Cattaneo C et al., J Parkinsons Dis 2017; 7(4): 629-34; 10. Cattaneo C et al., e-Poster EPO1069, EAN 2018.*

Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH, Berlin

NHS: „Plan B" für Brexit

03-07-2018: Das britische Gesundheitssystem National Health Service (NHS) bereitet sich darauf vor, die Versorgung der Bevölkerung mit Medikamenten zu sichern, falls es im Rahmen des Brexit zu keinen klaren Vereinbarungen zwischen dem United Kingdom und der EU kommt. Das NHS ist zu diesem Zweck schon im Gespräch mit pharmazeutischen Unternehmen und anderen Beteiligten.

Weniger Ärzte in die USA

02-07-2018: Der von US-Präsident Donald Trump verfügte Einreisebann für Personen aus den (meist muslimischen) Ländern Nordkorea, Venezuela, Iran, Libyen, Somalia, Syrien und Jemen wirkt sich offenbar unerwartet negativ aus. Junge Akademiker und Ärzte aus deutlich mehr Ländern als den sieben gebannten nehmen davon Abstand, in den USA zu studieren oder zu arbeiten. Bestimmte Visa-Anfragen hätten schon nachgelassen. Die American Medical Association (AMA) und andere Fachvereinigungen haben die Besorgnis geäußert, dass Ärztemangel und medizinische Versorgungsengpässe zunehmen könnten.

KI und Digitalisierung in China

30-06-2018: Das chinesische Großunternehmen Alibaba und andere in China neu gegründete Firmen, die Ärztevermittlung, Online-Apotheken und -Visiten und andere Dienstleistungen im – bislang mangelhaft funktionierenden – Gesundheitssystem anbieten, boomen gewaltig. Das zieht Kreise. Beispielsweise wird in der ostchinesischen Stadt Hangzhou jetzt ein auf ‚Big data' beruhendes und durch künstliche Intelligenz (KI) optimiertes System geschaffen, durch das Rettungskräfte im chronisch stockenden Straßenverkehr durch eine „grüne Welle" schneller am Einsatzort sind.

Ebola-Erfolg im Kongo?

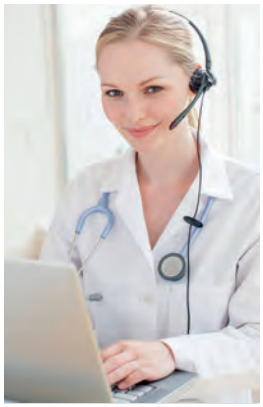
29-06-2018: Die Ebola-Welle im zentralafrikanischen Kongo scheint gestoppt. Es traten unter den letzten bekannten Kontaktpersonen von infizierten Menschen keine Erkrankungsfälle mehr auf, meldet das kongolesische Gesundheitsministerium. Nun müsse noch etwa eine Inkubationsperiode (etwa drei Wochen) abgewartet werden. Die Zahl der Todesopfer des gefährlichen Virus wird mit 29 beziffert. Gegen den im April begonnen Ausbruch waren u. a. mehrere Tausend Dosen eines hochwirksamen experimentellen Impfstoffs eingesetzt worden.

Telemedizinische Betreuung bei Kopfschmerz

Genauso wirksam und sicher wie der Arztbesuch?

In einer randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (‚noninferiority trial') in Norwegen wurde untersucht, ob die telemedizinische Betreuung von Patienten mit nicht-akutem Kopfschmerz auf längere Sicht genauso wirksam und sicher ist wie eine herkömmliche ärztliche Konsultation.

Für die Studie der Universität Tromsø wurden Patienten im Alter zwischen 16 und 65 Jahren rekrutiert, die unter verschiedenen (mutmaßlich primären) Kopfschmerz-Erkrankungen litten und in den letzten zwei Jahren deswegen nicht behandelt worden waren. Verglichen werden konnten 200 telemedizinisch (per Videokonferenz) und 202 traditionell (persönliches Gespräch) versorgte Patienten. Unter Migräne litten 106 bzw. 113 Patienten, unter Spannungskopfschmerz 15 bzw. 8, unter Medikamentenübergebrauchskopfschmerz 35 bzw. 38 und unter trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemikranie, Hemicrania continua) jeweils 16 Patienten. Ausgewertet wurden nach drei Monaten noch 170 bzw. 178 und nach 12 Monaten 140 bzw. 151 Patienten.



Primärer bzw. sekundärer Wirksamkeitsendpunkt waren die kopfschmerzbedingten Beeinträchtigungen nach dem Headache Impact Test-6 (HIT-6) und die Schmerzintensität nach einer Visuell-Analog-Skala (VAS) nach drei und 12 Monaten. Primärer Sicherheitsendpunkt war das Vorliegen eines sekundären Kopfschmerzes innerhalb eines Jahres nach der Konsultation.

Nach der Intervention kam es zu deutlichen Besserungen in beiden Gruppen. So nahmen die HIT-6-Scores von etwa 64 auf 60 Punkte und die VAS-Scores von rund 7 auf etwa 5 Punkte ab. Die Intention-to-treat (ITT)-Analyse ergab: Der absolute Unterschied im durchschnittlichen HIT-6-Score gegenüber Baseline betrug nach drei Monaten 0,3 ($p = 0,72$) und nach 12 Monaten 0,2 ($p = 0,83$). Er war auch über alle Zeitabschnitte gemittelt nicht signifikant ($p = 0,84$). Die absolute Veränderung im VAS lag nach drei Monaten bei 0,4 ($p = 0,23$) und nach 12 Monaten bei 0,3 ($p = 0,30$). Auch in der über alle Zeitabschnitte gemittelten Schmerzschwere ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,64$). In den zusätzlich erhobenen Wirksamkeitsparametern wie Attackenhäufigkeit, Analgetika-Einnahme, Krankschreibungen etc. ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Telemedizin- und der Face-to-face-Gruppe.

In beiden Studienarmen fand sich jeweils ein Fall (0,5%) sekundären Kopfschmerzes – und auch die übrigen Sicherheitsparameter (Hospitalisierungen, Komplikationen, Labor- und Bildgebungsbefunde) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenguppen. **JL**

R Müller KI et al.: A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. Neurology 2017; 89(2): 153-62

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180950

KOMMENTAR

Diese Studie liefert eine Klasse-III-Evidenz, dass eine einmalige telemedizinische Konsultation bei Patienten mit nicht-akutem Kopfschmerz einem einmaligen traditionellen Arztbesuch hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über ein Jahr „nicht unterlegen" ist. Die Autoren betonen den hohen Nutzen der Telemedizin in Regionen mit geringer Neurologen-Abdeckung.

Frage 3: In welchem Parameter ergab sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied?

- ☐ **A** nur HIT-6-Score nach drei Monaten
- ☐ **B** nur HIT-6-Score nach 12 Monaten
- ☐ **C** nur VAS-Score nach drei und sechs Monaten
- ☐ **D** HIT-6- und VAS-Score nach drei Monaten
- ☐ **E** in keinem Parameter

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: mauritius-images

®GFI. Der Medizin-Verlag

AAN 2018: Fremanezumab bei episodischer Migräne

Kopfschmerztage und Beeinträchtigung signifikant verringert

Eine episodische Migräne (EM) neigt zur Progression zur chronischen Migräne. Die Wirksamkeit des – noch nicht zugelassenen – humanisierten monoklonalen CGRP-Antikörpers Fremanezumab bei EM-Patienten zeigt jetzt u. a. ein auf der 70. AAN-Jahrestagung von Teva unterstütztes Poster. Für beide Dosierungen wurde eine signifikante Prävention der monatlichen Tage mit Kopfschmerz und Einnahme einer Akutmedikation belegt. Die kopfschmerzbedingten Beeinträchtigungen wurden signifikant geringer.

Die 875 eingeschlossenen EM-Patienten erhielten doppelblind nach Randomisierung entweder einmal monatlich (in Monat 1, 2 und 3) 225 mg oder einmal vierteljährlich 675 mg (in Monat 1, dann Placebo in Monat 2 und 3) s.c. Fremanezumab oder aber Placebo-Injektionen. 791 Patienten durchliefen den gesamten Studienzeitraum.

Bei einer Baseline-Häufigkeit von 8,9 bzw. 9,3 Migränetagen/Monat kam es in der 12-wöchigen Behandlung mit einmal monatlich bzw. einmal vierteljährlich Fremanezumab zu einer signifikanten Reduktion um mehr als drei Tage. Der Unterschied gegenüber Placebo, der bereits nach vier Wochen nach Erstgabe signifikant war (-1,8 bzw. -1,6 Tage; je $p < 0{,}0001$), betrug am Ende der 12 Wochen -1,5 bzw. -1,3 Tage (je $p < 0{,}0001$). Vermutlich noch wichtiger: Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer ≥ 50%-igen Reduktion der monatlichen Migränetage war unter Fremanezumab mit 47,7% bzw. 44,4% signifikant höher als unter Placebo mit 27,9% ($p < 0{,}001$).

In der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung nach dem Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) zeigten sich in beiden Dosisgruppen gegenüber Placebo eine signifikante Überlegenheit: Die Least square mean (LSM)-Veränderungen gegenüber Baseline betrugen unter Fremanezumab einmal monatlich bzw. einmal vierteljährlich -24,6 bzw. -23,0 und unter Placebo -17,5. Die Unterschiede von -7,0 bzw. -5,4 vs. Placebo waren signifikant ($p < 0{,}001$ bzw. $p = 0{,}0023$).

Außerdem wurden unter beiden Dosierungen die Tage mit Akutmedikation-Einnahme um 3,0 bzw. 2,9 unter Placebo (je $p < 0{,}0001$) reduziert. Vs. Placebo war der Unterschied signifikant (-1,4 bzw. -1,3 Tage; je $p < 0{,}0001$).

Fremanezumab wurde insgesamt sehr gut vertragen, häufigste (in der Inzidenz Placebo vergleichbare) Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz, Rötung und Verhärtung.

Am 2. Feb. 2018 hat die EMA den Zulassungsantrag für Fremanezumab einmal monatlich oder vierteljährlich zur Präventionsbehandlung bei episodischer und chronischer Migräne Erwachsener angenommen. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

P4.093 Dodick D et.: Efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of fremanezumab versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine. 70. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 25. April 2018. Poster unterstützt von Teva.

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180969

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

VHF: Sekundärprophylaxe mit NOAKs vs. Vit.-K-Antagonisten

Hirnblutungsrisiken nach Schlaganfall

Vit.-K-Antagonisten und die neuen oralen Antikoagulanzien (NOAKs) werden bei Schlaganfall/TIA-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) zur Sekundärprophylaxe eingesetzt. Ob zerebrale Mikroblutungen bei diesen antikoagulierten Patienten mit einer erhöhten Gefahr von Hirnblutungen einhergehen und diese prädizieren, wurde jetzt in der multizentrischen Beobachtungsstudie CROMIS-2 untersucht.

Rekrutiert wurden 1490 mit NOAKs-behandelte erwachsene Schlaganfall-Patienten, die nach kürzlich eingetretenem ischämischen Schlaganfall oder TIA wegen VHF zur Sekundärprophylaxe antikoaguliert worden waren (62% Vit.-K-Antagonisten, 37% NOAK). Primärer Endpunkt war die Rate symptomatischer Hirnblutungen bis zum Follow-up-Ende nach 24 Monaten im Vergleich der Patienten mit und ohne zerebrale Mikroblutungen in der MRT.

1447 Patienten waren über durchschnittlich 850 Tage (3366 Patientenjahre [PJ]) auswertbar. 304 (21%) wiesen zerebrale Mikroblutungen auf. Insgesamt traten 14 symptomatische Hirnblutungen (Mortalität: 50% vs. 21% im Gesamtkollektiv; $p = 0{,}0041$) und 56 Schlaganfallrezidive auf. Die Rate symptomatischer Hirnblutungen betrug bei den Patienten mit zerebralen Mikroblutungen 9,8 pro 1000 PJ gegenüber 2,6 pro 1000 PJ bei jenen ohne Mikroblutungen. Der Unterschied lag bei 7,2 pro 1000 PJ. Die entsprechende adjustierte Hazard Ratio (HR) betrug 3,67 ($p = 0{,}016$). Zwischen den mit NOAKs bzw. Vit.-K-Antagonisten behandelten Patienten mit Mikroblutungen ergab sich in der Blutungsrate kein signifikanter Unterschied (HR: 0,88; $p = 0{,}92$).

Prädiziert wurden die symptomatischen Hirnblutungen mit dem auf klinischen Variablen fußenden Blutungsrisiko-Score HAS-BLED allein nur mittelmäßig (C-Index: 0,41). Deutlich zuverlässiger waren dabei Modellkalkulationen, die a) HAS-BLED plus zerebrale Mikroblutungen (C-Index: 0,66) oder b) HAS-BLED plus zerebrale Mikroblutungen, Diabetes und Antikoagulanzien-Typ (C-Index: 0,74) einschlossen. Die Unterschiede im C-Index betrugen 0,25 bzw. 0,33 und waren signifikant ($p = 0{,}0065$ bzw. $p = 0{,}00059$). **JL**

M Wilson D et al.: Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk ... Lancet Neurol 2018; 17(6): 539-47; Cordonnier C: Balancing risks versus benefits of anticoagulants in stroke prevention. Ebda. 487-88

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180951

KOMMENTAR

Zerebrale Mikroblutungen stellen einen potenziellen Bildgebungsmarker für eine generelle Mikroangiopathie dar und erhöhen das Risiko von Hirnblutungen. In dieser Studie zeigte sich in der Tat ein von anderen Faktoren unabhängiger Zusammenhang zwischen zerebralen Mikroblutungen in der MRT und symptomatischen Hirnblutungen. Die MRT-Befunde sollten regelmäßig berücksichtigt werden und in die Entscheidung über eine Antikoagulation einfließen.

Frage 4: Mikroblutungen gingen mit einer höheren Rate symptomatischer Hirnblutungen einher. Wie groß war der Unterschied?

- ☐ **A** 2,6/1000 PJ
- ☐ **B** 3,67/1000 PJ
- ☐ **C** 7,2/1000 PJ
- ☐ **D** 9,8/1000 PJ
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Schlaganfall, Herzinfarkt und Mortalität

Erhöhte Gefahr durch Apathie

Können depressive und Apathie-Symptome älterer Menschen deren Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Gesamtsterblichkeit erhöhen? Dies untersuchte die ICARA Study Group anhand eines systematischen Reviews mit anschließender Metaanalyse.

Von 52 Studien wurden 21 berücksichtigt, in denen insgesamt 47 625 ältere Menschen (durchschnittl. 74 Jahre) über median bis zu 8,8 Jahre nachbeobachtet wurden. Eine Apathie wurde anhand der drei entsprechenden Items der Geriatric Depression Scale (GDS) (GDS3A-Score ≥ 2) konstatiert, eine Depression anhand der restlichen 12 Items (GDS12D-Score ≥ 2). Erfasst wurden die Inzidenz von Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie die Gesamtmortalität.

Menschen mit Apathie-Symptomen hatten ein jeweils um 21% höheres Risiko für einen Myokardinfarkt (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 1,21), ein um 37% höheres Risiko für einen Schlaganfall (HR: 1,37) und ein um 47% höheres Risiko für die Gesamtmortalität (HR: 1,47).

Studienteilnehmer mit depressiven Symptomen wiesen ähnlich stark erhöhte Risiken für einen Schlaganfall (HR: 1,36) und die Gesamtmortalität (HR: 1,44) auf, aber – im Gegensatz zu vorherigen Studien – nicht für einen Herzinfarkt (HR: 1,08).

Wurden nur jene Patienten betrachtet, die ausschließlich unter einer Apathie bzw. depressiven Symptomen litten, ergaben sich ähnliche Wahrscheinlichkeiten. Auch die Sensitivitätsanalysen (z. B. auf mögliche Verzerrungen, erhoben mit einer modifizierten Version der Newcastle-Ottawa Scale) bestätigten die Ergebnisse. **JL**

M Eurelings LS et al. für die ICARA Study Group: Apathy and depressive symptoms in older people and incident ... Clin Epidemiol 2018; 10: 363-79

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180952

KOMMENTAR

Eine Apathie geht bei älteren Menschen mit zahlreichen negativen gesundheitlichen Auswirkungen einher. Diese Studie bestätigt vorherige Untersuchungsergebnisse, nach denen sie bei Älteren unabhängig von depressiven Symptomen das Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Tod erhöhen kann. Somit sollten Senioren mit Apathie-Erscheinungen intensiver auf ihre kardio- bzw. zerebrovaskuläre Gefährdung untersucht werden.

Frage 5: Mit welcher HR war das Risiko für Schlaganfälle bei den Menschen mit Apathie erhöht?

- ☐ **A** 1,08
- ☐ **B** 1,21
- ☐ **C** 1,37
- ☐ **D** 1,44
- ☐ **E** 1,47

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

®GFI. Der Medizin-Verlag

Langzeitwirksamkeit, Schwangerschaft, Nachahmerpräparate

GA40-Studien und klinische Erfahrungen

Da sich die Symptome und Verläufe zwischen den Patienten mit schubförmig verlaufender MS (RMS) oft stark unterscheiden, bedarf es einer auf die individuelle Situation zugeschnittenen Behandlung. Glatirameracetat (Copaxone®) verfügt über eine breite Datenbasis aus klinischen und ‚Real world'-Studien mit jetzt neu nachgewiesener Langzeitwirksamkeit auch für die (2015 eingeführte) Dosierung von 3 x wöchentlich 40 mg (GA40). GA stellt die einzige ‚Disease Modifying Therapy' (DMT) dar, die bei Patientinnen mit Kinderwunsch und (nach individueller Nutzen-Risiko-Einschätzung) auch in der Schwangerschaft verabreicht werden kann. Diese praxisrelevanten Aspekte, Fragen zu Nachahmerpräparaten, und was für den MS-Patienten langfristig wirklich zählt, wurden jetzt auf einem Fachpressegespräch von Teva in Düsseldorf von erfahrenen MS-Experten diskutiert.

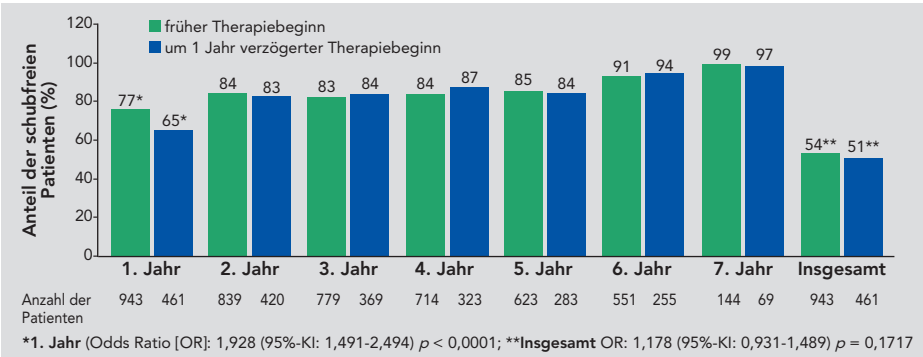
Angesichts der überwiegend jungen Patienten erfolgt eine MS-Behandlung meist über sehr lange Zeit, hob *Dr. Dieter Pöhlau*, Asbach, hervor. Entscheidende Anforderungen an ein DMT sind eine nachweislich anhaltende Wirksamkeit und eine auch auf lange Sicht gute Verträglichkeit mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil. Dies ist für GA mit mehr als 2 Mio. Patientenjahren Erfahrung der Fall.[1] „Mit über 20 Jahren Anwendungserfahrung und umfangreichen Studien ist der Immunmodulator eine verlässliche Basistherapie der MS", betonte *Prof. Dr. Orhan Aktas*, Düsseldorf.

GA40 auch langfristig wirksam

Bei der Therapie mit dreimal wöchentlich 40 mg (GA40) werden gegenüber der Injektion von täglich 20 mg (GA20) pro Jahr 208 Spritzen eingespart[2] – die GLACIER-Studie belegt dem entsprechend eine Halbierung der injektionsbedingten Nebenwirkungen und eine höhere Therapiezufriedenheit.[3] Nach den jüngst auf dem 70. Jahrestreffen der AAN 2018 in Los Angeles vorgestellten Siebenjahres-Daten der offenen Verlängerung der einjährigen Phase-III-Studie GALA blieb GA40 anhaltend wirksam.[4] So zeigte sich u. a. eine anhaltende Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) – mit Vorteilen für die frühe (vs. die um ein Jahr verzögerte) Therapie. Der kumulative Anteil schubfreier Patienten betrug unter GA40 vom 1. bis zum 7. Jahr 54% bzw. 51%. *(Abb. 1)*. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten (72%) lag der EDSS-Wert am Ende des Beobachtungszeitraums bei < 4,0 Punkten. Dabei entsprach das Sicherheitsprofil dem vorheriger Studien.[2]

Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft

Auch hinsichtlich einer Familienplanung weist GA eine für die Indikation MS ungewöhnlich breite Datenbasis auf. Es ist das einzige MS-Medikament, dass in beiden Formulierungen (GA20, GA40) sowohl bei Patientinnen mit Kinderwunsch als auch – nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung – während einer Schwangerschaft angewendet werden kann.[5,6] Untermauert wurde die Sicherheit der Therapie jetzt durch eine Untersuchung über alle drei Schwangerschaftstrimester hinweg. In dieser bislang größten ausgewerteten GA-Kohorte (n = 216) zeigten sich weder schädliche Effekte auf den Ausgang der Schwangerschaft noch ergaben sich Hinweise auf eine fetale Toxizität.[7] Die Rate der wichtigsten kongenitalen Anomalien und angeborenen Erkrankungen war unter GA vergleichbar mit jenen der US- und EU-Referenzdatenbanken.



***1. Jahr** (Odds Ratio [OR]: 1,928 (95%-KI: 1,491-2,494) $p < 0{,}0001$; ****Insgesamt** OR: 1,178 (95%-KI: 0,931-1,489) $p = 0{,}1717$

Abb. 1: Nachbeobachtete Patienten der GALA-Studie: Über sieben Jahre blieb der Anteil schubfreier Patienten unter dreimal wöchentlich 40 mg Glatirameracetat (Copaxone®) hoch [4]

Kritisch: Nachahmerpräparate

Gegenwärtig stellt sich im Behandlungsalltag häufig die Frage nach dem Austausch langjährig bewährter Originalmedikamente durch Nachahmerpräparate. Besonders kritisch sei dies im Falle der ‚Non-Biological Complex Drugs' (NBCDs) wie des „generischen GA", erläuterte *Aktas*. Hier „ist eine exakte Nachahmung so gut wie unmöglich. Die Zulassung solcher Nachahmerpräparate erfolgt auf Basis von im Vergleich zum Originalpräparat deutlich kurzfristigeren und weniger umfangreichen Studien mit verhältnismäßig geringer Teilnehmerzahl. Die jetzige Datenlage und Erfahrungen in der klinischen Praxis zu Nachahmern sind nicht ausreichend, um eine einfache Substitution zu rechtfertigen", hob der Neurologe in Düsseldorf hervor. Und *Pöhlau* ergänzte: „Wenn ein langfristig bewährtes Medikament durch ein Nachahmerpräparat ersetzt wird, kann dies Patienten hinsichtlich Anwendung, Nebenwirkungen etc. verunsichern. Dies wiederum kann sich negativ auf die Adhärenz auswirken." Und eine mangelnde Adhärenz erhöht bekanntlich das Schubrisiko der Patienten.

Quellen: 1. Ziemssen T et al., Expert Opin Drug Saf 2017; 16(2): 247-55; 2. Khan O et al., Ann Neurol 2013; 73: 705-13; 3. Wolinsky JS et al., Mult Scler Relat Disord 2015; 4: 370-76; 4. Alexander J et al., Poster P6.378, 70th AAN 2018/Los Angeles; 5. Fachinformation Copaxone® 20mg/ml (Stand: Dez. 2016); 6. Fachinformation Copaxone® 40mg/ml (Stand: April 2017). 7. Hellwig K et al., Poster P4.362, 70th AAN 2018/Los Angeles.

Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH

Neuropsychologische Studien ausgewertet

Entscheidungsfindung stark beeinträchtigt?

Eine MS geht häufig mit kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensproblemen einher, die die Alltagsbewältigung und die Erfüllung beruflicher Aufgaben erschweren. Gerade die Entscheidungsfindung scheint von der Erkrankung gestört zu werden. Ein Team von Schweizer Neurologen und Psychologen erstellte nun eine deskriptive Zusammenschau der Ergebnisse von Entscheidungsfindungstests bei MS-Patienten.

In den 12 als geeignet identifizierten Studien wurde die Entscheidungsfindung bei Patienten mit MS oder klinisch isoliertem Syndrom (EDSS 1,03–7,2 Punkte) und gesunden Kontrollen anhand validierter Tests untersucht. Unterschieden wurde nach quantitativen Befunden (z. B. Netto-Scores) und qualitativen Resultaten (Testzeiten, Lerneffekte etc.).

Eine quantitativ und/oder qualitativ beeinträchtigte Entscheidungsfindung lag bei 64,7% der MS-Patienten vor. Interessanterweise waren sie gleichermaßen beeinträchtigt in den Entscheidungsfindungsaufgaben unter Risikoabwägung wie dem Game of Dice Task (GDT), dem Cambridge Gambling Task (CGT) und dem Wheel of Fortune task (WOF) und unter Ambiguitätstests wie dem Iowa Gambling Task (IGT). Die Autoren konstatieren hier bei MS-Patienten ein globales Defizit.

Darüber hinaus korrelierte in sechs Studien die Entscheidungsfindung mit anderen Kognitionsmessungen. Während vier Studien eine Übereinstimmung mit den exekutiven Funktionen zeigten, war in fünf Studien die Verbindung mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeitskapazität am engsten. Außerdem hing die qualitativ beeinträchtigte Entscheidungsfindung mit der körperlichen Behinderung zusammen: MS-Patienten mit einem EDSS-Wert < 3 schnitten in sechs von elf Entscheidungsfindungsaufgaben (54,5%) schlechter ab als die Gesunden, Patienten mit einem EDSS ≥ 3 aber in vier von fünf Tests (80%), wenngleich der Unterschied zwischen den leichter und den stärker behinderten Patienten keine Signifikanz erreichte. Wie die Autoren hervorheben, zeigten alle Patienten mit einem EDSS > 2 bei den Risikoabwägungstests Beeinträchtigungen, der Ambiguitätstest IGT wurde dagegen sogar von Patienten mit einem EDSS von 7 gemeistert. **HL**

Neuhaus M et al.: Decision-making in multiple sclerosis patients: a systematic review. Mult Scler Int 2018; 7835952 [Epub 12. März; doi: 10.1155/2018/7835952]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180985

Cladribin-Tabletten bei RRMS

So verhalten sich Lymphozyten, T- und B-Zellen

Schwere Lymphopenien sind eine gefürchtete Nebenwirkung immunmodulierender MS-Medikamente. Wie die orale Kurzzeittherapie mit Cladribin-Tabletten, die eine selektive Immunrekonstitutionstherapie (SIRT) darstellt, sich auf die Änderungen von Lymphozyten und den Subsets an B- und T-Zellen auswirkt, wurde in einem von Merck unterstützten Poster beim 70. AAN dargestellt.

In der Studie CLARITY wurden die jährliche Schubrate, die Behinderungsprogression und die MS-Läsionslast in der MRT unter Cladribin-Tabletten (3,5 mg/kg KG) vs. Placebo signifikant reduziert. Jetzt wurden die Lymphozyten-Veränderungen anhand der Daten der RRMS-Patienten ausgewertet, die in CLARITY oder der CLARITY-Verlängerung zwei Therapiezyklen und dann keine weitere aktive Therapie erhalten hatten, ergänzt durch die Daten der Beobachtungsstudie PREMIERE (n = 685).

Untersucht wurden die absoluten Zahlen an Lymphocyten (ALC) über bis zu 312 Wochen und an B- und T-Zellen über bis zu 240 Wochen nach der ersten Einnahme der Cladribin-Tabletten. Die unteren Normschwellenwerte waren definiert als 100/µl für CD19+-B-Zellen, 350/µl für CD4+-T-Zellen und 200/µl für CD8+-T-Zellen. Alle folgenden Zahlenangaben sind Median-Werte.

Zu Baseline betrug die Lymphozytenzahl $1{,}86\times10^9$/l. In Jahr 1 erreichte sie einen Nadir von $1{,}00\times10^9$/l zwei Monate nach Therapiebeginn und stieg danach wieder an – auf $1{,}21\times10^9$/l am Ende des ersten Jahres (Woche 48). In Jahr 2 sanken die Zahlen auf ein Minimum von $0{,}81\times10^9$/l in Woche 55. Die Lymphozyten lagen dann ab Woche 84 im Normbereich und am Ende des zweiten Jahres (Woche 96) bei $1{,}03\times10^9$/l. Sie waren in Woche 144 bei 75% der Patienten auf normale Werte zurückgekehrt.

Bei einem Baseline-Wert von 851 CD4+-T-Zellen pro µl wurde nach der Cladribin-Gabe in Jahr 1 ein Tiefstand von 385/µl nach vier Monaten erreicht. Danach stiegen die Zahlen schrittweise an. Nach der zweiten Behandlung in Jahr 2 kam es zu einem Nadir von 292 CD4+-T-Zellen pro µl in Woche 60. Anschließend stiegen die Zellzahlen an, überschritten den Schwellenwert von 350/µl in Woche 120 und nahmen danach weiter zu.

Zu Baseline betrug die Zahl an CD8+-T-Zellen 378/µl. In Jahr 1 erreichte sie in Monat 4 nach Behandlungsbeginn einen Tiefstand von 239/µl und stieg danach wieder an. In Jahr 2 sanken die CD8+-T-Zellen auf 232/µl in Woche 72. Nach dem zweiten Cladribin-Zyklus kam es zu einer Erholung der CD8+-T-Zellen. Sie sanken in den 240 Wochen zu keinem Zeitpunkt unter den Schwellenwert 200/µl.

Zu Baseline lag die Zahl der CD19+-B-Zellen bei 205/µl, sank in Jahr 1 auf 18/µl (Woche 9) und in Jahr 2 nach dem zweiten Behandlungszyklus auf 31/µl (Woche 52). Anschließend erholten sich die CD19+-B-Zellen schrittweise und erreichten den Schwellenwert von median 100/µl in Woche 84 – und nahmen danach weiter zu.

Die Autoren fassen zusammen, dass sich Lymphozyten nach der Behandlung mit Cladribin-Tabletten in Jahr 1 und 2 rasch erholen. Schon etwa 30 Wochen nach der letzten Dosis sind die absoluten Zahlen von Lymphozyten und dem Subset an CD19+-B-Zellen wieder oberhalb der Schwellenwerte, während dies für die CD4+-T-Zellen nach etwa 70 Wochen der Fall ist. Die CD8+-Zellzahlen dagegen sinken unter Cladribin-Tabletten zu keinem Zeitpunkt unter den Schwellenwert. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

P5.364 Per Soelberg Soerensen et al.: Long-term Lymphocyte Counts in Patients with RRMS Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg: Total Lymphocytes, B-, and T-cell Subsets. 70. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 26. April 2018. Poster unterstützt von der Merck KgaA

Cladribin-Tabletten: Mavenclad®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180986

®GFI. Der Medizin-Verlag

70th Annual Meeting der AAN, 21.–27. April 2018 in Los Angeles

Neues zur Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist traditionell ein Themenschwerpunkt auf den Jahrestreffen der American Academy of Neurology (AAN). Hier nun einige Erkenntnisse abseits der vielen Präsentationen zu bereits zugelassenen bzw. etablierten MS-Medikamenten, die Ende April auf dem 70th-AAN-Jahrestreffen in Los Angeles vorgestellt wurden.

Wortfindungsstörungen untersucht

Für die bei MS-Patienten häufig vorhandenen Wortfindungsstörungen existieren keine spezifischen Tests, erläuterte *Rachel Brandstadter*, Icahn School of Medicine, New York in der Platform Session S44. Sie stellte die Ergebnisse des neu entwickelten Benennungstests Test of Naming Efficiency (TONE) vor, der bei 100 Patienten mit KIS (n = 18) oder früher MS (n = 82) eingesetzt worden war, um die Sprachprobleme detaillierter zu erfassen. Zur Kontrolle wurde der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) zur Wortflüssigkeit eingesetzt, in den allerdings auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit einfließt. Die von den MS-Patienten berichteten Wortfindungsstörungen korrelierten mit längeren Antwortzeiten in TONE ($p = 0{,}002$), aber nicht mit den COWAT-Resultaten ($p = 0{,}291$). Die Regressionsanalyse ergab, dass nur die Dicke des linken parietalen Kortex signifikant sowohl die TONE-Ergebnisse ($p < 0{,}001$) als auch die subjektiv berichteten Wortfindungsstörungen ($p = 0{,}005$) prädizierte. Die TONE-Werte mediierten sogar die Verbindung zwischen linksparietaler Kortex-Dicke und den Wortfindungsklagen der Patienten ($p = 0{,}049$). Somit scheinen hauptsächlich kortikale Veränderungen verantwortlich zu sein.

ALKS 8700 in EVOLVE-MS-1

Die Einjahres-Zwischenergebnisse der offenen Phase-III-Studie EVOLVE-MS-1 stellte *Robert T. Naismith* von der Washington University School of Medicine in St. Louis auf der Emerging Science Session vor. Das 2 x täglich oral eingenommene ALKS 8700, ein Prodrug von Monomethylfumarat (MMF), führte bei den 374 auswertbaren RRMS-Patienten zu einer signifikanten Reduktion der MS-Last in der MRT: In der Zahl Gadolinium (Gd)-anreichernder Läsionen kam es unter ALKS 8700 (462 mg/d) gegenüber Baseline zu einer signifikanten Reduktion um 80% (1,5 vs. 0,3; $p < 0{,}0001$). Dabei nahm der Anteil an Patienten ohne Gd+

Läsionen von 66% auf 89% zu und der mit nur ein bis vier Gd+-Läsionen von 26% auf 10% ab. Nach einem Jahr hatten sich nur bei 8,6% der Patienten neue/vergrößerte T2-Läsionen und nur bei 5,6% neue hypointense T1-Läsionen entwickelt. Die jährliche Schubrate betrug am Ende 0,16 (doch es wurde für diese Patientengruppe kein Baseline-Wert angegeben). In der Head-to-head-Studie EVOLVE-MS-2 wird ALKS 8700 mit Dimethylfumarat (DMF) verglichen.

AHSCT als Ersttherapie?

Die Ergebnisse einer Autologen hämatopoetischen Stammzell-Transplantation (AHSCT) bei immunmodulatorisch nicht vorbehandelten Patienten wurden als Emerging Science Poster vorgestellt. Ausgewertet wurden die Daten von 19 Patienten mit einer „aggressiven" MS, bei denen zwischen 2004 und 2017 eine AHSCT durchgeführt wurde. Median lagen zwischen Symptombeginn und AHSCT nur neun (2–58) Monate, dennoch betrug der EDSS-Wert initial bereits 6,5 (1,5–9,5). Nach einer medianen Follow-up-Dauer von 30 Monaten (6–118) hatte der EDDS-Wert um median 2 Punkte auf 2,0 (0–6,5) abgenommen ($p < 0{,}05$). Kein Patient verstarb, und keiner erlitt in der Nachbeobachtungszeit einen Schub. Bei drei Patienten zeigten sich in den ersten sechs Monaten nach AHSCT neue T2-Läsionen in der MRT, doch danach traten keinerlei neue oder Gd+-Läsionen auf. Fazit: Aufgrund der hocheffektiven Therapie mit schnell einsetzender und anhaltender Remission sowie beträchtlicher Besserung der Behinderung bietet sich die AHSCT bei „aggressiver" MS auch als Ersttherapie an.

Ibudilast bei progressiver MS

Ibudilast ist ein Hemmer u. a. der Phosphodiesterase und des Makrophagen-Migrationshemmenden Faktors. Das mutmaßlich neuroprotektive Medikament wurde in einer Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie erfolgreich bei 255 Patienten mit primär oder sekundär progressiver MS eingesetzt, berichtete *Robert J. Fox*, Cleveland, in der Clinical Trials Plenary Session. In der modifizierten ITT-Analyse (n = 220) verlangsamte Ibudilast (bis zu 100 mg/d) über 96 Wochen die Hirnatrophie-Progression (nach der Brain parenchymal fraction, BPF) als Primärparameter signifikant um 48% ($p = 0{,}04$). Zugleich wurde die Verdünnung der Kortexdicke um 80% reduziert ($p = 0{,}004$). Außerdem zeigte sich eine Reduktion der Verschlechterung in der Magnetization transfer ratio (MTR) des Hirngewebes um 82% ($p = 0{,}047$). Die EDSS-Zunahme wurde allerdings nur nicht-signifikant verzögert ($p = 0{,}29$). Gegenüber Placebo deutlich häufigere Nebenwirkungen waren Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerz und Depression. Weder in der Rate schwerer Nebenwirkungen (16% vs. 19%) noch in der der Therapieabbrüche (16% vs. 11%) bestand ein signifikanter Unterschied.

Pädiatrische MS in den USA: Neuere Medikamente bei 40%

Die US-Verschreibungspraxis der neueren ‚Disease-modifying therapies' (DMT) wurde anhand von 1023 pädiatrischen Patienten mit MS (n = 748) oder KIS (n = 271) untersucht. Ein „neueres" DMT ehielten im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren 41,9% der Patienten, darunter Natalizumab (n = 101), DMF (n = 100), Rituximab (n = 57) und Fingolimod (n = 37). Dabei wurden diese Medikamente bei 16,8% als Ersttherapie eingesetzt. Die Rate an Nebenwirkungen pro 1000 Patientenjahre (PJ) betrugen: DMF 56,9%; (37,0/PJ), Rituximab 26,3% (16,8/PJ), Natalizumab 21,8% (15,7/PJ) und Fingolimod 10,8% (7,2/PJ). Insgesamt, so die Autoren, zeigen die „neueren DMT" bei den Kindern und Jugendlichen mit pädiatrischer MS/KIS ein ähnliches (Kurzzeit-)Verträglichkeitsprofil wie bei erwachsenen MS-Patienten. Die vergleichenden Wirksamkeitsdaten sollen bald folgen. **JL**

Ocrelizumab beim 4. EAN-Kongress in Lissabon

Neue Vierjahres- und Sicherheitsdaten

Ocrelizumab ist sowohl bei schubförmiger MS (RMS) als auch bei früher primär progredienter MS (PPMS) zugelassen, bisher wurden mehr als 50 000 Patienten behandelt. Die anhaltende Wirksamkeit des anti-CD20-Antikörpers auf die MS-Kernparameter sowie die aktuellen Sicherheitsdaten legten jetzt MS-Experten auf einem von Roche unterstützten Satellitensymposium beim 4. EAN-Kongress dar.

Die Perspektiven der MS-Behandlung haben sich erheblich erweitert, schilderte *Prof. Gavin Giovannoni*, London. Mit hocheffektiven Medikamenten wie Ocrelizumab (OCR) kann heute die Unterdrückung jeglicher Krankheitsaktivität und -progression ins Auge gefasst werden.

Wie die zuvor beim AAN 2018 präsentierten Vierjahresdaten der offenen Verlängerung der Zulassungsstudien OPERA I und II an RMS-Patienten zeigen, wurde z. B. die Zahl an Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen (pro Scan) unter OCR auf 0,004 (Woche 190) reduziert. Sie fiel bei den von Interferon beta-1a (s. c.) umgestellten, also erst mit zweijähriger Verzögerung mit OCR behandelten Patienten mit 0,017 ähnlich niedrig aus. Sehr gering blieb u. a. auch die Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen. Unser Ziel muss sein, so *Giovannoni*, die Hirngesundheit zu schützen und den MS-Patienten vor „Endorganschäden" zu bewahren.

Im vierten Jahr der genannten Extension wurde außerdem die jährliche Schubrate (ARR) in beiden Gruppen auf 0,082 reduziert. Andererseits zeigt die Entwicklung der Behinderungsprogression, dass die Patienten von der frühen Therapie mit OCR profitieren: Gegenüber den nach zwei Jahren von IFNβ-1a umgestellten Patienten ergab sich in Woche 192 für den anti-CD20-Antikörper ein um 40% niedrigeres Risiko für einen relevanten EDSS-Anstieg. In der Verlängerung der ORATORIO-Studie zeigte sich bei den PPMS-Patienten ein ähnliches Bild: Hier betrug der Unterschied in der Behinderungszunahme zugunsten OCR (vs. IFNβ-1a) am Ende noch 25%.

Die aktuellen Sicherheitsdaten zu OCR fasste in Lissabon *Prof. Ralf Gold*, Bochum, zusammen. Aus den verfügbaren Daten aller 3778 (bis September 2017) behandelten MS-Patienten (9474 Patientenjahre, durchschnittliche Zahl an Infusionen: 5,7) ergab sich ein mit den Ergebnissen der kontrollierten Zulassungsstudien konsistentes Sicherheitsprofil.

So ist die Rate an Infektionen unter OCR mit 73,1 pro 100 Patientenjahre konsistent mit den Daten der Zulassungsstudien (OPERA I + II: 84,5 versus 67,8 unter IFNβ-1a bzw. ORATORIO: 70,8 versus 72,5 unter Placebo). Ein ähnliches Bild zeigt sich mit einer Rate von 1,96 pro 100 Patientenjahre unter OCR bei den schwerwiegenden Infektionen (OPERA I + II: 0,83 versus 1,79 unter IFNβ-1a bzw. ORATORIO: 2,74 versus 3,02 unter Placebo).

Infusionsassoziierte Reaktionen unter dem Antikörper-Präparat gingen im Verlauf der Behandlung deutlich zurück, betonte *Gold*, von 27,5% bei Erstgabe auf < 10% bei der vierten Infusion. Obwohl Verringerungen der Neutrophilen- und Lymphozyten-Zahlen auf Werte unter das Lower limt of nomal (LLN) in den Phase-III-Studien unter IFNβ-1a häufiger waren als unter OCR, wird empfohlen, bei Patienten mit einer akuten Infektion und bei schwer immunkompromittierten Patienten keine OCR-Behandlung zu beginnen. **JL**

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail
Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

SATELLITENSYMPOSIUM

„Ocrelizumab: Redefining the management of Relapsing MS & Primary Progressive MS", 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Lissabon, 16. Juni 2018; unterstützt von Roche.

Ocrelizumab: Ocrevus®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180987

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

■ Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).

■ Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/.

■ Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Praxis-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die **Neuro**-Depesche regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular www.neuro-depesche.de/abo aus,

oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30-210

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

Name, Anschrift

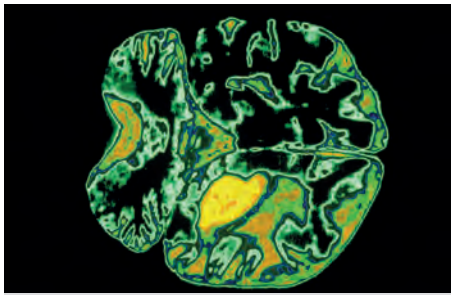
Datum, Unterschrift

Verschiedene Marker der Neurodegeneration?

Hirnatrophie, RNFL-Dicke und kognitive Funktionen im Verlauf

Die Abnahme des Hirnvolumens, auch bei der MS der klarste Marker der Neurodegeneration, geht wohl mit einer Verringerung der Retinal nerve fibre layer (RNFL)-Dicke (und mit einem Abbau der kognitiven Fähigkeiten) einher. In einer kombinierten Quer- und Längsschnittuntersuchung wurde geprüft, welcher Art diese Zusammenhänge sind.

Initial unterzogen sich 66 MS-Patienten EDSS: 0–7,5; median 2) und 16 Gesunde einer MRT (1,5 Tesla) zur Bestimmung des normalisierten Volumens des Gesamthirns (NBV), der grauen und weißen Substanz (NGV bzw. NWV) sowie der peripheren grauen Substanz (pNGV) im Rückenmark. Im Abstand von einem Jahr wurden die RNFL-Dicke mit einer Optischen Kohärenztomographie (OCT) ermittelt, die kognitiven Funktionen mit der MS-spezifischen Testbatterie BICAMS untersucht.



Initial fand sich bei den Gesunden ein höherer NBV (p = 0,006), NWV (p = 0,003) und eine größere RNFL-Dicke (p = 0,014) als bei den Patienten. Sie schnitten auch im BICAMS-Element Symbol Digit Modalities Test (SDMT) besser ab (p = 0,037). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im NGV und p-NGV.

In der MS-Gruppe fand sich zu Baseline(!) eine Relation zwischen p-NGV und den SDMT-Ergebnissen (p = 0,022), zwischen der temporalen RNFL-Dicke und dem NBV (p = 0,007), dem NWV (p = 0,012), dem NGV (p = 0,048) und dem p-NGV (p = 0,021) sowie zwischen RNFL-Dicke im papillomakulären Bündel (PMB) und NBV (p = 0,013), NWV (p = 0,02), NGV (p = 0,049) und p-NGV (p = 0,032). Zwischen OCT-Befunden und BICAMS-Resultaten gab es keine signifikanten Zusammenhänge.

In der Beobachtungsphase nach einem Jahr(!) fand sich bei den noch auswertbaren 36 Patienten eine Reduktion von Hirnvolumen (-0,57%, p < 0,001) und durchschnittlicher RNFL-Dicke – sowohl im Gesamtwert als auch temporal und im PMB (je p = 0,001). Die BICAMS-Testresultate veränderten sich nicht signifikant. Im 12-monatigen Verlauf zeigten sich keinerlei Assoziationen zwischen MRT- bzw. OCT-Befunden und kognitiven Veränderungen. **HL**

KOMMENTAR

Hirnatrophie, RNFL-Verdünnung und kognitiver Abbau spiegeln offenbar verschiedene Aspekte der Neurodegeneration wider. Zeigten sich in dieser Studie zu Baseline noch diverse Zusammenhänge, scheint die Beobachtungsdauer zu kurz und die Patientenzahl zu klein, um Korrelationen zwischen den Befunden/Resultaten zu ergeben.

S Frau J et al.: A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. BMC Neurol 2018; 18(1): 67 [Epub 11. Mai; doi: 10.1186/s12883-018-1065-9]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180970

DMF im MS-Behandlungsalltag

Wirksamkeitsvergleich in der ‚Real world'

Mit dem oralen Dimethylfumarat (DMF) wurden weltweit schon mehr als 310000 Patienten behandelt. Auf der 70. Jahrestagung der AAN in Los Angeles vorgestellte Daten belegen die klinische Wirksamkeit von DMF in der ‚Real world'. Dies zeigen u. a. zwei von Biogen unterstützte Poster zum retrospektiven Vergleich mit anderen aktuellen MS-Medikamenten anhand des deutschen MS-Registers der NeuroTransData (NTD).

Das NTD-Register umfasst etwa 25000 in mehr als 130 neurologischen Praxen in Deutschland behandelten MS-Patienten. Mittels Propensity-Score-Matching (PSM) verglichen wurde jetzt die klinische Wirksamkeit von DMF zu Therapiebeginn mit der von Interferonen (IFN; je n = 439), Glatirameracetat (GA; je n = 535) und Teriflunomid (TERI; je n = 388) bei RRMS-Patienten. Im primären Endpunkt, der Zeit bis zum ersten Schub (Time-to-first-relapse, TTFR), war DMF den übrigen Therapien im paarweisen Vergleich signifikant überlegen: Die TTFR- Reduktion vs. IFN betrug 41% (Hazard Ratio [HR]: 0,59; p = 0,0041), vs. GA 35% (HR: 0,65; p = 0,0073) und vs. TERI 44% (HR: 0,53; p = 0,0107).

Unter den sekundären Endpunkten ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten DMF in der Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR): Gegenüber IFN lag die ‚Rate Ratio' [RR] im paarweisen Vergleich bei 0,619 (p = 0,005), vs. GA bei 0,669 (p = 0,009) und vs. TERI bei 0,561 (p = 0,005). In der Zeit bis zu einer nach 3 bzw. 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (Time-to-confirmed-disability-progression, TTCDP3 bzw. TTCDP6) sowie in der Zeit bis zu einem Behandlungsabbruch fanden sich dagegen keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit.

Der exakt gleiche PSM-Vergleich erfolgte im zweiten Poster für einen Therapiebeginn mit DMF vs. Fingolimod (FIN). Letztere RRMS-Patienten wurden unterteilt in eine Gruppe aller mit FIN behandelten Patienten (FIN-ALL; je n = 457: 77% vorbehandelt) und in eine Gruppe, die FIN gemäß den EMA-Zulassungskriterien erst nach einem Schubereignis unter der Behandlung mit IFN, GA oder TERI erhalten hatte (FIN-EMA; je n = 99).

Zwischen dem DMF- und dem FIN-ALL-Kollektiv ergab sich in der TTFR als Primärparameter im paarweisen Vergleich ebenso wenig ein signifikanter Unterschied (HR: 0,73; p = 0,085) wie zwischen der DMF- und der FIN-EMA-Gruppe (HR: 0,95; p = 0,876). Die ähnliche Wirksamkeit der beiden oralen Medikamente betraf auch die sekundären klinischen Parameter ARR und die nach 3 bzw. 6 Monaten bestätigte Behinderung (TTCDP3/6). **JL**

POSTERPRÄSENTATION

P1.351 Braune S et al.: Propensity score matched comparative effectiveness ...; P1.373 Braune S et al.: Propensity score matched comparative ... 70. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 22. April 2018. Poster unterstützt von Biogen

Dimethylfumarat: Tecfidera®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180971

Foto: mauritius-images

Teriflunomid bei RRMS-Patienten

Positive Langzeit- und Real World-Daten

Das bei schubförmig-remittierender MS (RRMS) einmal täglich oral eingenommene Teriflunomid (Aubagio®)[1] geht – bei nachgewiesener Langzeitwirksamkeit auf Schubrate, EDSS-Verlauf und Läsionslast – mit einer hohen Therapiezufriedenheit und zusätzlichen Effekten auf die Fatigue und Kognition einher. Teriflunomid ist außerdem das einzige MS-Medikament, das aktiv innerhalb weniger Tage eliminiert werden kann, wenn ein Kinderwunsch zeitnah realisierbar werden soll. Nicht zuletzt blieben die Lymphozytenzahlen in Studien im Durchschnitt über dem erforderlichen Maß (LLN).[2]

Die anhaltenden Therapieeffekte von Teriflunomid auf die primär klinischen MS-Parameter wurden in mehreren Studien nachgewiesen: In den beiden großen zulassungsrelevanten Phase-III-Studien TEMSO[3] und TOWER[4] belegte Teriflunomid seine konsistente klinische Wirksamkeit mit einer signifikanten Reduktion der Schubrate und der Behinderungsprogression. Darüber hinaus zeigte eine Post-hoc-Analyse[5] der gepoolten Daten eine signifikante Reduktion der Schübe mit Residuen um 53% versus Placebo.*

Wirksamkeit nach Wechsel

Auch bei Patienten, die von einer anderen MS-Therapie auf Teriflunomid umgestellt wurden, konnte eine Reduktion der Schubrate und der Behinderungsprogression sowie – prognostisch besonders wichtig – eine Verringerung des Hirnvolumenverlustes belegt werden.[6,7] In der Verhinderung eines Schubes sind die ‚Number needed to treat' (NNT) im Übrigen für Teriflunomid, Dimethylfumarat und Fingolimod vergleichbar.[8]

Wirksamkeitsdaten über bis zu 14 Jahre

Aus den Verlängerungen der Phase-III-Studien und einer Phase-II-Studie zu Teriflunomid liegen Behandlungsdaten über bis zu 14 Jahre vor. Sie zeigen unter der Therapie mit Teriflunomid eine anhaltend niedrige Rate an Schüben (auch solche mit Residuen)[9], einen stabilen EDSS[10] und eine anhaltend niedrige Läsionslast in der MRT.[11]

Aktuelle Studiendaten sprechen dafür, dass Teriflunomid außerdem positive Effekte auf die oft stark belastende Fatigue[4] hat, und dass es kognitive Fähigkeiten der Patienten nach dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) verbessern[12] bzw. nach der Multiple Sclerosis Performance Scale (MSPS)[13] erhalten kann.

Die bei einem einfachen Behandlungsmodus erzielte konsistente Wirksamkeit von Teriflunomid wird begleitet von einer hohen Therapiezufriedenheit der Patienten, wie die Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven Phase-IV-Studie Teri-PRO[13] zeigen. Die entsprechenden Werte des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) stiegen bei den MS-Patienten, die von Injektionstherapien (Interferone oder Glatirameracetat) sowie von der oralen Behandlung mit Dimethylfumarat auf Teriflunomid wechselten, signifikant von Baseline bis Woche 48 an. Dies betraf alle TSQM-Domänen, also die allgemeine Zufriedenheit, die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen und die Einfachheit der Therapie *(Abb. 1a/b)*.

In der deutschen Real World-Beobachtungsstudie TAURUS-MS I bestätigte sich dieser Effekt: Etwa ein Jahr nach der Umstellung auf Teriflunomid zeigte sich bei den Studienteilnehmern gegenüber Baseline eine signifikant höhere Therapiezufriedenheit in allen TSQM-9-Domänen.[14]

Lymphozyten meist in der Norm

Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) hemmt und damit die de-novo-Synthese von Pyrimidin blockiert.[1] Die Grundfunktion der Immunabwehr bleibt erhalten, die Infekt-Rate

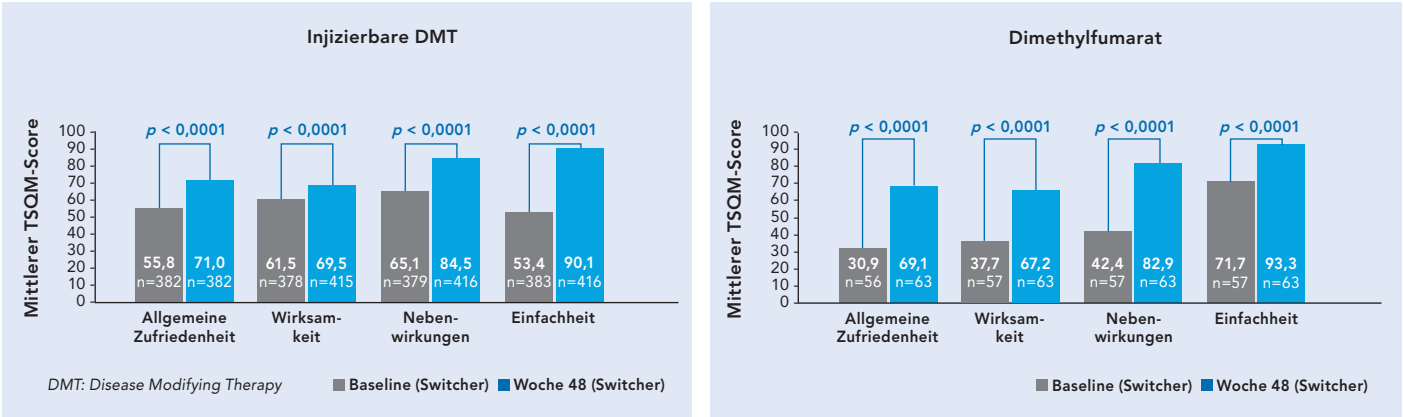


Abb. 1a/b Nach Umstellung von injizierbaren MS-Medikamenten (Interferone/Glatirameracetat, links) wie auch von dem oralen Dimethylfumarat (rechts) auf Teriflunomid stieg die Therapiezufriedenheit der Patienten an. Mod. nach [13]

®GFI. Der Medizin-Verlag

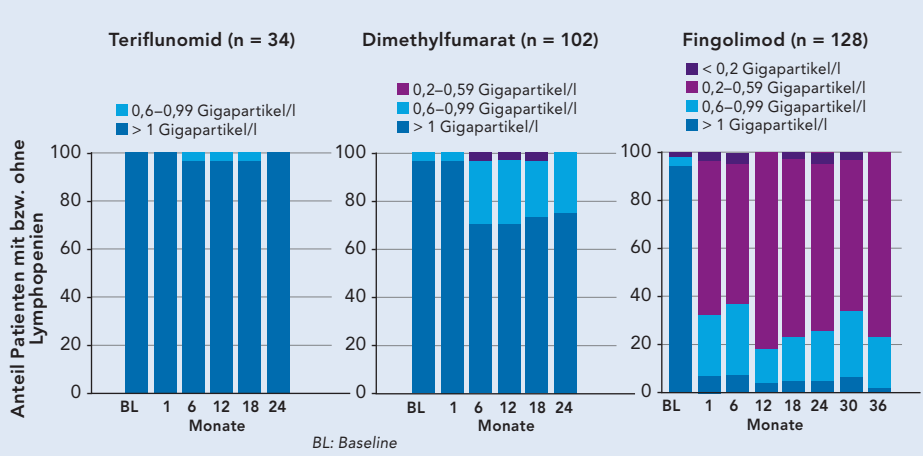


Abb. 2 Lymphopenien bei RRMS-Patienten unter Behandlung mit oralen DMTs in der Real World. Mod. nach [15]

ist unter Teriflunomid nicht erhöht.[1,2] Die Lymphozytenzahl blieb unter Teriflunomid im Durchschnitt über dem erforderlichen Maß (Lower limit of normal, LLN).[2] Die gegenüber Dimethylfumarat und Fingolimod geringe Auswirkung auf die Gesamt-Lymphozytenzahl belegt auch eine Real World-Studie *(Abb. 2)*.[15] Im Übrigen ist die Immunreaktion auf diverse Impfstoffe (z. B. gegen die saisonale Grippe) unter Teriflunomid ausreichend.[16]

Konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Nach den verfügbaren klinischen Studiendaten weist Teriflunomid ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Als häufigste Nebenwirkungen der Behandlung werden eine Erhöhung des ALT-Wertes, Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und eine meist reversibel verminderte Haardichte** berichtet.[1] Weitere Nebenwirkungen sind in der Fachinformation einsehbar.[1]

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

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

Literatur
1. Fachinformation AUBAGIO®, Stand Mai 2018; 2. Comi G et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 5: 97-104; 3. O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365 (14): 1293-1303; 4. Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13 (3): 247-56; 5. Miller AE et al., J Neurol 2014; 261 (9) (Suppl 1): 1781-88; 6. Freedman MS et al., Mult Scler J 2018, 24(4): 535-39; 7. Freedman MS et al., Neurology 2017; 88 (16 Suppl), P6-362; 8. Freedman MS et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 204-12; 9. Mäurer M et al., Neurology 2017; 88 (16 Suppl), P6-361; 10. Freedman MS et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 427-679, P1203; 11. O'Connor P et al., Neurology 2016; 86 (10): 920-30; 12. Sprenger T et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 85-426, P685; 13. Coyle PK et al., Mult Scler Relat Disord 2017; 17: 107-15; 14. Chan A et al., Mult Scler J 2017; 23 (S3): 85-426, P707; 15. Kaufmann M et al., DGN 2017, Leipzig, P752, https://www.neurowoche.org/images/docs/abstracts2017/#376 (Letzter Zugriff: 14.06.2018); 16. Bar-Or A et al., Neurology 2013; 81(0): 552-8; 17. Confavreux C et al., N Engl J Med 1998; 339: 285-91; 18. Kieseier BC et al., Neurol Ther 2014; 3 (2): 133-38

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Ges. f. medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2018 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Familienplanung und MS

Dass die Entscheidung für ein Kind gut geplant sein sollte, gilt auch und besonders für die Familienplanung bei MS-Patientinnen: Ärzte sollten eine mögliche Familienplanung aktiv ansprechen und unzutreffende Ängste ausräumen. Die meisten immunmodulatorischen MS-Therapien sind in der Schwangerschaft nicht empfohlen oder kontraindiziert. Auch Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, stellt jedoch den einzigen Wirkstoff dar, der bei aktuellem Kinderwunsch innerhalb weniger Tage nachweislich eliminiert werden kann.[1] So bleibt die Familienplanung steuer- bzw. planbar.

Frauen sind dreimal so häufig von einer MS betroffen wie Männer. Bei einem Inzidenzgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr befinden sich viele Frauen in einer Lebensphase, in der sich neben der Frage nach der beruflichen Zukunftsplanung auch die der Familiengründung stellt.

MS-Patientinnen scheinen in der Regel kein höheres Risiko für Komplikationen während und nach der Geburt zu haben als Frauen ohne eine MS.[17] Auch im Schwangerschafts-Outcome der Kinder (Fehlgeburten, Missbildungen) sind durch die MS-Erkankung kaum gravierende Nachteile zu erwarten.

Gute Steuerbarkeit

Äußert eine Frau im Arzt-Patienten-Gespräch einen aktuellen Kinderwunsch, so hat dies Konsequenzen für die Therapieplanung. Bei einem aktuellen Kinderwunsch kann Teriflunomid mit oralem Colestyramin oder Aktivkohle aus dem Körper beschleunigt eliminert werden: Liegen die Teriflunomid-Plasmaspiegel bei zwei im Abstand von mindestens 14 Tagen durchgeführten Bestimmungen bei < 0,02 mg/l, ist eine wichtige Bedingung geschaffen, dass die Patientin schwanger werden kann.[1]

Das beschleunigte Eliminationsverfahren ist nicht nur bei aktuellem Kinderwunsch indiziert, sondern auch für den Fall, dass eine Frau während der Behandlung ungewollt schwanger wird, da das rasche Senken der Teriflunomid-Blutspiegel beim ersten Ausbleiben der Menstruation möglicherweise das Risiko für den Fetus senkt.[1] In den klinischen Studien wurden 70 Schwangerschaften von Frauen mit Teriflunomid-Exposition erfasst.[18] Es gab bis dato keine teratogenen Signale, und es traten in diesen Studien außerdem keine strukturellen oder funktionellen Defizite bei den Neugeborenen auf.*

** Für eine valide Bewertung des Risikos einer Teriflunomid-Exposition in der Schwangerschaft sind die bisherigen Fallzahlen zu gering.*

GZDE.AUBA.18.06.0484.

Kinder und Jugendliche mit ADHS

Deutlich höhere Gefahr für Vergiftungen

Kinder und Jugendliche mit einer ADHS weisen bekanntlich ein erhöhtes Risiko für Unfälle und Verletzungen auf. Jetzt zeigt die Metaanalyse eines internationalen Autoren-Teams, dass offenbar eine noch höhere Gefahr besteht, dass sich die Patienten vergiften.

Für die Auswertung kamen neun Studien infrage, an denen 84 756 ADHS-Patienten und 1 398 946 Personen ohne diese Erkrankung teilgenommen hatten. Absolut betrachtet, war das Vergiftungsrisiko eher gering: Die Prävalenz lag im ADHS-Kollektiv zwischen 3,5 und 60, median 16 Fällen pro 1000 Personen und bei den NICHT-ADHS-Kranken zwischen 0,8 und 37,3, median 4,8 pro 1000 Personen.

Mit der ‚Robust Variance Estimation' wurden die gepoolten Hazard Ratios (HR) bzw. Odds Ratios (OR) und daraus die Relativen Risiken errechnet. Dieser metaanalytischen Kalkulation zufolge ging eine ADHS mit einem signifikant um den Faktor 3,14 (95%-KI: 2,23 –4,42) höheren relativen Risiko für Vergiftungen einher. Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch in verschiedenen Sensitivitätsanalysen: Wurden beispielsweise nur die berichteten HR bzw. OR berücksichtigt, lag das relative Risiko bei 3,91 bzw. 2,59. Die Heterogenität der Studien war allerdings hoch (I2: 83,8%). Das Alter (< 10 vs. ≥ 10 Jahre) hatte wider Erwarten keinen maßgeblichen Einfluss.

Darüber hinaus ergab die weitere Auswertung, dass das Vergiftungsrisiko der Kinder und Jugendlichen mit ADHS signifikant höher ausfiel als das Risiko für sonstige Verletzungen. In acht auswertbaren Studien ergab sich ein gepooltes relatives Risiko für körperliche Verletzungen von 1,54 (95%-KI: 1,33–1,78). Der beta-Koeffizient betrug 0,686; $p = 0{,}021$). **HL**

KOMMENTAR

Generell ist das Vergiftungsrisiko im Kinder- und Jugendalter höher als im Erwachsenenleben. Bei Patienten mit einer ADHS ist es erheblich höher als in der Bevölkerung – und sogar höher als das allgemeine Verletzungsrisiko der Erkrankten. Obschon Vergiftungen insgesamt recht selten sind, sollten die Erkenntnisse dieser Studie sowohl in klinisch orientierte Guidelines einfließen als auch im Beratungs- und Behandlungsalltag berücksichtigt werden. Ob eine adäquate Therapie, die Unaufmerksamkeit und Impulsivität reduziert, das Vergiftungsrisiko senken kann, wurde in dieser Metaanalyse nicht geprüft. Ebenso wenig wurde die Art von Giften (Medikamente und Nicht-Medikamente) aufgeschlüsselt.

M Ruiz-Goikoetxea M et al.: Risk of poisoning in children ... Sci Rep 2018; 8(1): 7584 [Epub 15. Mai; doi: 10.1038/s41598-018-25893-9]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180972

ADHS bei Erwachsenen

Fokus Patienten-orientierte multimodale Therapie

Auch in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS wird ein multimodaler Ansatz empfohlen. In der Pharmakotherapie stehen Stimulanzien wie Methylphenidat im Fokus – auch beim Vorliegen komorbider psychischer Störungen. Das patientenorientierte Vorgehen wurde jetzt auf einem Presseworkshop von Medice in Scharnhausen diskutiert.

Die Diagnose einer ADHS bei Erwachsenen ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, erläuterte *Dr. Cristian Konkol*, Bad Salzuflen. Nicht zuletzt dafür verantwortlich sind die häufig schwierige Abgrenzung von psychischen Störungen mit ähnlicher Symptomatik und die häufige Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen. So finden sich als komorbide Störungen Abhängigkeitserkankugen und Substanzmissbrauch (ca. 60%), affektive Erkrankungen (ca. 40%), Persönlichkeits- (ca. 35%) und Angststörungen (ca. 20%) sowie RLS (ca. 5%) und Essstörungen (ca. 4%).

Nach *Ann-Kristin Hörsting*, Winterthur/Schweiz ist auch bei Erwachsenen mit ADHS eine multimodale Therapie indiziert, wobei die Präferenzen des Patienten beachtet werden müssen. Zunehmender Beliebtheit erfreut sich nach *Hörsting* die Tier-gestützte Therapie, die alle Kern- und Begleitsymptome der ADHS positiv beeinflussen kann.

Die für die ADHS typische innere Unruhe bleibt auch im Erwachsenenalter bestehen, führte *PD Bernhard Kis*, Göttingen, aus. Auch wenn sich die Aufmerksamkeitsspanne entwicklungsbedingt verlängert, liegt sie im Vergleich mit Gleichaltrigen ohne ADHS häufig auf einem niedrigeren Niveau, was den Alltag der Betroffenen erheblich einschränken kann. Auch die Impulsivität geht üblicherweise mit steigendem Lebensalter zurück, bleibt aber längerfristig ebenfalls mit erheblichen Funktionseinschränkungen verbunden.

Der bei adulter ADHS indizierte multimodale Therapieplan umfasst verschiedene Bausteine. Nach individuellem Bedarf eingesetzt werden Medikamente, Psychotherapie, Psychoedukation, Behandlung der begleitenden Störungen und Kontakt zur Selbsthilfe. Aufgrund der gesicherten Evidenz stellt – neben der Psychoedukation – die Pharmakotherapie die primäre Therapieoption dar, so *Kis,* auch bei leichter bis moderater Ausprägung und Beeinträchtigung. Goldstandard ist hier wie bei Kindern Methylphenidat (MPH) – auch bei Patienten mit Komorbiditäten wie gestörtes Sozialverhalten und Angststörung. Die bei bis zu 25% der Erwachsenen mit ADHS bestehende antisoziale Persönlichkeitsstörung geht mit einem erhöhten Risiko für Substanzmissbrauch einher. Eine Therapie mit Stimulanzien, so *Kis* reduziert dieses Risiko.

Bei komorbider moderater bis schwerer bipolarer oder unipolarer Depression hat deren Behandlung Vorrang. MPH wirkt generell nicht antidepressiv. Es kann jedoch psychopathologische Domänen wie Apathie und kognitive emotionale Verarbeitung positiv beeinflussen. Unter MPH besteht kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Depression oder Suizidalität – im Gegenteil, MPH ist sogar mit einem verringerten Depressionsrisiko assoziiert. **GS**

INTERAKTIVER PRESSEWORKSHOP

„Adulte ADHS multimodal behandeln: Moderne Konzepte im Praxistest", Scharnhausen, 28. Juni 2018. Veranstalter: Medice
retardiertes Methyphenidat: Medikinet® adult

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180947

Foto: photophonie – Fotolia

®GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

Kostenkalkulation bei therapierefraktärer Depression

Doch früher an die EKT denken?

Die Elektrokrampftherapie (EKT) stellt bei Patienten mit schwerer Depression eine hochwirksame Behandlung dar, doch wird ihr Einsatz aufgrund befürchteter Stigmatisierung, Nebenwirkungen und auch Kosten immer noch restriktiv gehandhabt. Jetzt näherten sich US-Psychiater der Thematik von einer anderen Seite: Sie simulierten die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der EKT gegenüber herkömmlichen Pharmako- bzw. Psychotherapien in einer virtuellen Population depressiver Patienten.

Das Datenmaterial stammt aus zahlreichen Metaanalysen, randomisierten und Beobachtungsstudien, wo immer möglich begrenzt auf US-Studien zur Behandlung der nicht-psychotischen Major Depression ohne Suizidalität. Daraus wurde eine therapierefraktäre Patientenpopulation im durchschnittlichen Alter von 40,7 Jahren mit einem typischen Frauenanteil von 62,2% simuliert, die bis zu neun antidepressive Behandlungen durchliefen.

Es wurden sieben Strategien kreiert, in denen die EKT gar nicht, ‚first-line' bzw. nach dem Versagen von 1–5 Pharmako-/Psychotherapien eingesetzt wurde. Outcome-Kriterien waren Remission, Response und Nonresponse, ‚Quality-adjusted life-year's' (QUALY's) und die Behandlungskosten (US-Dollar Stand 2013). Strategien mit einer ‚Incremental cost-effectiveness ratio' (ICER) bis $100 000 pro QUALY wurden als kosteneffektiv angesehen.

KOMMENTAR

Nach diesen Kalkulationen unter Bedingungen des US-Gesundheitssystems scheint die EKT bei Patienten mit therapierefraktärer Depression eine wirksame und kosteneffektive Option mit Lebensqualitätsgewinn zu sein. Natürlich wird die Therapieentscheidung im Behandlungsalltag von mannigfaltigen Faktoren bestimmt, diesem gesundheitsökonomischen Modell zufolge sollte die EKT aber nicht Ultima ratio sein, sondern spätestens nach dem Scheitern von zwei Pharmako-/Psychotherapien eingesetzt werden. Wie immer man/frau zu dieser Art virtuellen Modelle stehen mag, sie werden in der Versorgungsforschung wohl immer stärker an Gewicht gewinnen.

Je nach Szenario reduzierte die über vier Jahre projizierte EKT die Lebensjahre mit unzureichend kontrollierten Symptomen von 50,2% auf 32,9%–37,1%. Die Vorteile waren umso stärker, je früher die EKT eingesetzt wurde. Bei einer QUALY-Zunahme um 0,12–0,15/Jahr stiegen die geschätzten Kosten der psychiatrischen Versorgung dadurch allerdings um 7300$ bis 12 000$, bei frühem EKT-Einsatz am stärksten. Unter Berücksichtigung aller Unsicherheiten des gesamten Datenmaterials lag die Wahrscheinlichkeit für die Kosteneffektivität zumindest einer dieser EKT-Strategien bei 74%–78%.

Am kosteneffektivsten war die EKT als Dritttherapie (ICER: 54 000$). Dies bestätigte sich in einer Reihe von Auswertungsansätzen und auch in Sensitivitätsanalysen. ‚Fourth-line' oder noch später eingesetzt war die ICER deutlich ungünstiger. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche ‚third-line'-EKT die ökonomisch optimale Behandlungsstrategie ist, wurde mit 56%–58% berechnet. **JL**

S Ross EL et al.: Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy/psychotherapy for treatment-resistant depression in the United States. JAMA Psychiatry 2018 [Epub 9. Mai; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0768]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180953

Frage 6: Welchen Rang sollte die EKT nach diesem Kosteneffektivitätsmodell einnehmen?

- ☐ **A** ‚first line'
- ☐ **B** ‚second line'
- ☐ **C** ‚third line'
- ☐ **D** ‚fourth line' oder später
- ☐ **E** sollte ganz vermieden werden

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter

Supplementierung mit 5-ALA

Trainingsleistung und Depression gebessert

Patienten mit klinisch relevanter Depression können von körperlicher Betätigung profitieren, doch ein regelmäßiges Training fällt ihnen meist schwer. In einer randomisierten doppelblinden Crossover-Studie wurde geprüft, ob die Supplementierung mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) plus Natriumeisencitrat (NEC) bei depressiven Frauen mittleren Alters Trainingsbereitschaft und -leistung verbessert und die Depressivität verringert.

Neun Frauen (durchschnittl. Alter 53 ± 8 Jahre) mit einer Major Depression nahmen an der doppelblinden Pilotstudie teil. Nach dem Summenscore der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) litten sie trotz Behandlung mit Antidepressiva oder Psychotherapie noch unter einer leichtgradigen Depression. Nach Randomisierung erhielten alle Frauen zur Unterstützung eines zuhause durchgeführten Gehtrainings in der ersten Studienphase über sieben Tage täglich 2 x 250 mg ALA+NEC und in der zweiten Phase sieben Tage lang entsprechend Placebo.

Die Übungsintensität des Intervall-Gehtrainings wurde akzelerometrisch erfasst. Vor und nach jeder Studienphase unterzogen sich die Frauen einem gestuften Belastungstest mit Messung der Laktat-Konzentrationen im Plasma (Lac), der maximalen Sauerstoff-Aufnahme (VO_2) und der maximalen Kohlendioxid-Abgabe (VCO_2). Veränderungen der Depressionsschwere wurden nach MADRS ermittelt.

Unter der kombinierten Gabe von 5-ALA und SFC verbesserten sich LAC, VO_2 und VCO_2 (je $p < 0{,}01$) gegenüber dem Ausgangszustand. Der Unterschied vs. Placebo war signifikant. Signifikant erhöhten sich die Zahl an Trainingstagen, die Maximalleistungen und die Dauer des schnellen Gehens (je $p < 0{,}05$). Der MADRS-Score ging signifikant um durchschnittlich 4,5 Punkte zurück ($p < 0{,}007$). **HL**

KOMMENTAR

5-ALA, eine Vorstufe in der Porphyrinsynthese, könnte sich positiv auf die mitochondriale Atmungskette auswirken. In dieser Pilotstudie verbesserte die Einnahme von ALA+NEC die Trainingsleistung und die körperliche Fitness. Auch die depressiven Symptome wurden moderat, aber imerhin statistisch signifikant reduziert. Möglicherweise könnte die Supplementierung bestimmter depressiver Patienten sinnvoll sein.

S Suzuki H et al.: Effects of 5-aminolevulinic acid supplementation ... Sci Rep 2018; 8(1): 7151 [Epub 8. Mai; doi: 10.1038/s41598-018-25452-2]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180954

®GFI. Der Medizin-Verlag

Unipolare Depression bei Älteren

22 Entzündungsmarker im Plasma erhöht

Bei einer Depression wird seit längerem davon ausgegangen, dass sie von einer entzündlichen Komponente getriggert und/oder unterhalten wird. Norwegische Forscher untersuchten jetzt, welche inflammatorischen und antiinflammatorischen Mediatoren bei älteren Patienten mit unipolarer Major Depression in auffälligen Plasmakonzentrationen vorliegen. Sie fanden in der Bestimmung von insgesamt 27 verschiedenen Immunmarkern ein depressionstypisches Muster.

Teilnehmer der Querschnittsstudie waren 64 stationär behandelte Patienten mit einer seit 28 Wochen bestehenden unipolaren Major-Depression-Episode, die kurz vor einer Elektrokrampftherapie standen, und 18 nicht-depressive Kontrollen. Das durchschnittliche Alter betrug 75,2 bzw. 78,0 Jahre. Die Depression war mittelgradig bis schwer ausgeprägt, der Score der Hamilton Rating Scale of Depression ($HRSD_{17}$) betrug durchschnittlich 23,1 Punkte (Kontrollen: 2,7 Punkte).

Mit einem Mehrfach-Assay untersucht wurden im peripheren Blut insgesamt 27 Immunmarker. Sie wurden nach ihren Effekten eingeteilt in proinflammatorisch: Interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-12 (p70), IL-17, Eotaxin, Interferon (IFN)-γ, Interferon-induziertes Protein (IP)-10, Monozyten-chemotaktischen Protein (MCP)-1, Makrophagen-inflammatorisches Protein (MIP)-1α, MIP-1β, Regulated upon activation T cell expressed and secreted (RANTES), Tumornekrosefaktor (TNF)-α; in antiinflammatorisch: IL-1-Rezeptorantagonist (ra) und IL-10; in „adaptiv": IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 sowie in trophisch: Basic fibroblast growth factor (bFGF), Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), Platelet derived growth factor (PDGF)-BB und Vascular endothelial growth factor (VEGF).

Nur TNF und VEGF korrelierten in der multivariaten Regressionsanalyse nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Komorbidität u. nd BMI signifikant mit den $HRSD_{17}$-Scores (p = 0,017 bzw. p = 0,005). Sie erklärten 53,3% der Varianz im $HRSD_{17}$-Score.

22 der 27 Immunmarker, darunter pro- und antiinflammatorische, adaptive und trophische Mediatoren, wiesen in der Patientengruppe höhere Plasmakonzentrationen auf als bei den Kontrollen. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für IL-4, IL-10, IFN-γ und MIP-1α, und lediglich die vier Marker IL-1β, IL-5, IL-10 und IL-15 lagen bei einer relevanten Anzahl von Patienten (> 20%) in Konzentrationen unterhalb der Detektionsschwelle vor.

Anhand der Kombination der fünf auffälligen Marker TNF-α, VEGF, IL-1β, IL-7 und MCP-1 konnten 98,4% der depressiven Patienten und 83,3% der nichtdepressiven Kontrollen korrekt zugeordnet werden. Dies spricht für die Relevanz der Messergebnisse. **HL**

Foto: mauritius images

KOMMENTAR

Bei vergleichbarerer Häufigkeit der Major Depression bei über 65-Jährigen und jüngeren Menschen werden Erstere häufiger stationär behandelt. Die bislang – in mehrerer Hinsicht – nicht gut charakterisierte „Altersdepression" geht dieser kleinen Studie zufolge mit einem vorwiegend proinflammatorischen Profil an Immunmarkern im Blut einher. Die Befunde sprechen für verschiedene, an der Depression Älterer beteiligte entzündungsfördernde Mechanismen wie altersbedingte zerebrale Hypoperfusion und die immunologisch besonders relevante Mikrophagen- und Astrozyten-Aktivierung.

S Gaarden TL et al.: Exploration of 27 plasma immune markers: a cross-sectional comparison of 64 old psychiatric inpatients having unipolar major depression and 18 non-depressed old persons. BMC Geriatry 2018; 18(1): 149 [Epub: 25. Junl; doi: 10.1186/s12877-018-0836-x]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180973

Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.
LA-MED
Wir stehen für Qualität.

Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit ifak

Machen Sie mit!

Mindert OSAHS die Intelligenz? Der Vergleich von 59 Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen Schlafapnoe/-hypopnoe-Syndrom (OSAHS) litten, und 60 gematchten gesunden Kindern ergab eine sehr nachteilige Entwicklung der Intelligenz, besonders bei den Jüngeren: Die < 6-Jährigen mit OSAHS wiesen u.a. einen signifikant niedrigen ‚Full-scale'- und verbalen IQ (FIQ, VIQ) auf als die Gesunden (je $p < 0,05$) – und die Kinder ≥ 6 Jahre noch einen signifikant niedrigeren VIQ ($p < 0,05$). Der Performance-IQ (PIQ) korrelierte (nur) bei den Jüngeren signifikant negativ mit der Dauer einer niedrigen Sauerstoffsättigung ($SO_2 < 90\%$; $p = 0,046$) und deren prozentualem Anteil am Nachtschlaf ($p = 0,034$).

K *Zhao J et al.: Association between mild or moderate obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and cognitive dysfunction in children. Sleep Med 2018 [Epub 9. Juni; doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.009]*

Belimumab gegen Myasthenia gravis? Die Prüfung der Wirksamkeit des monoklonalen humanen IG1λ-Antikörpers Belimumab (10 mg/kg KG i.v.) bei generalisierter Myasthenia gravis (MG) verlief in einer doppelblinden Phase-II-Studie negativ: Die 18 über 24 Wochen behandelten MG-Patienten erreichten gegenüber den 22 Placebo-Patienten im primären Endpunkt, dem Score der Skala Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), keinen signifikanten Vorteil ($p = 0,256$). Dies betraf auch den Score der Skala MG Composite and MG – Activity of Daily Living als sekundären Wirksamkeitsendpunkt.

R *Hewett K et al.: Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. Neurology 2018; 90: e1425-e1434 [Epub 21. März; doi:10.1212/WNL.0000000000005323]*

Probiotikum bei Parkinson wirksam In einer randomisierten Doppelblindstudie (n = 60) über 12 Wochen erwies sich die Gabe von Probiotika bei Parkinson-Patienten als wirksam. Die Einnahme von 8 x 10^9 probiotischen Keimen pro Tag verringerte gegenüber Placebo den Gesamtwert der MDS-UPDRS signifikant (-4,8 vs. +3,8, $p = 0,01$) Zudem wurden u.a. die Konzentrationen des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein ($p < 0,001$) reduziert und die des antioxidativ wirkenden Glutathions erhöht ($p = 0,03$). Verschiedene Insulin-Parameter (Blutspiegel, Resistenz, Sensitivität) verbesserten sich ebenfalls.

R *Tamtaji OR et al.: Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr 2018; pii: S0261-5614(18)30203-6 [Epub 1. Juni; doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018]*

Antipsychotika bei Schizophrenie und Bipolarstörung

Diese Faktoren verbessern die Adhärenz

Bei Patienten mit psychischen Erkrankungen, die vor allem mit Antipsychotika behandelt werden, stellt die Nicht-Adhärenz mit der Medikation ein gravierendes Problem dar. Aus der deutschen pragmatisch orientierten, randomisierten und kontrollierten Studie Tecla wurden jetzt erste Daten zur Adhärenz mit der antipsychotischen Medikation veröffentlicht.

Ausgewertet werden konnten die Baseline-Befunde von 127 zur Entlassung aus stationärer Behandlung anstehender Patienten (durchschnittliches Alter 42 Jahre; 73 Männer) in Vorpommern. Unter ihnen hatten 106 eine Diagnose aus dem Spektrum der Schizophrenien (ICD-10 F20) oder schizoaffektiven Störungen (ICD-10 F25) und 27 einer bipolaren Störung (ICD-10 F31). 85 Patienten erhielten atypische und 27 typische Antipsychotika.

Die Adhärenz wurde mit der deutschen Version der Medication Adherence Report Scale (MARS-D) erfasst und lag bei durchschnittlich 23,4 Punkten. Nach der Dichotomisierung in „adhärentes" und „nicht-adhärentes" Verhalten (MARS-D Score: ≥ 25 vs. < 25) waren 68 Patienten (53,5%) nicht-adhärent. Der häufigste Grund für eine Nicht-Adhärenz war das „Vergessen der Einnahme".

KOMMENTAR

Für ein erfolgreiches Therapiemanagement ist die Adhärenz mit der medikamentösen Behandlung essenziell. In der Praxis ist die Medikamentenadhärenz mit 35–50% der schizophrenen und bipolaren Patienten allerdings niedrig – und nimmt im Laufe der Behandlung mmer weiter ab. Die aktuellen Daten zeigen, dass eine (mehr als geringfügige) Erwerbstätigkeit, ein hohes allgemeines Funktionsniveau und soziale Unterstützung wichtige Faktoren für die Medikamentenadhärenz sind. Diese modifizierbaren Einflüsse können und sollten durch spezifische Interventionen gefördert werden.

Als potenzielle Einflussfaktoren in der Regressionsanalyse berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, allgemeines Funktionsniveau nach dem Global Assessment of Functioning (GAF), Erwerbstätigkeit, Bildungsgrad, soziale Unterstützung (erhoben mittels FSozU) und die Zahl schwerer Nebenwirkungen.

Positive Faktoren für eine Adhärenz waren mit Signifikanz (je $p < 0,0001$) höheres Alter (Odds Ratio: 1,02; 95%-KI: 1,011–1,024), Erwerbstätigkeit in Voll- oder Teilzeit bzw. Berufsausbildung (OR: 2,46, 95%-KI: 1,893–3,206), ein höheres allgemeines Funktionsniveau nach GAF (OR: 1,02, 95%-KI: 1,012–1,028) und ein höherer Grad an sozialer Unterstützung (OR: 1,02, 95%-KI: 1,013–1,026) sowie die Therapie mit Typika (OR: 2,389; 95%-KI: 1,796–3,178). Signifikant negativ mit der Adhärenz assoziiert war in dieser Popukation lediglich weibliches Geschlecht (OR: 0,73; 95%-KI: 0,625–0,859, $p = 0,0001$). **JL**

S Stentzel U et al.: Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: ... BMC Psychiatry 2018; 18(1): 155 [Epub 29. Mai; doi: 10.1186/s12888-018-1737-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180955

Frage 7: Welcher Faktor verbesserte die Adhärenz nicht(!)?

- ☐ **A** höheres Alter
- ☐ **B** Erwerbstätigkeit
- ☐ **C** höheres Funktionsniveau
- ☐ **D** größere soziale Unterstützung
- ☐ **E** weibliches Geschlecht

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: photo 5000 – Fotolia

®GFI. Der Medizin-Verlag

Neues Atypikum Cariprazin

Effektiv gegen Negativsymptome

Bei der Therapie von Schizophrenie-Patienten sind Negativsymptome noch immer eine Herausforderung. Die Daten und Erfahrungen, nach denen das neue atypische Antipsychotikum Cariprazin mit seinem spezifischen Dopamin-Rezeptorprofil besonders gut auch die Negativsymptome verringert, wurden auf einer von Recordati Pharma durchgeführten Pressekonferenz präsentiert.

Negativsymptome können Lebensqualität und Funktionsniveau verschlechtern. Doch „bis dato konnte man nur sehr wenig gegen die Negativsymptomatik machen", so *Prof. Wolfgang Schreiber*, Mainkofen. Er sieht Cariprazin als „sehr spannenden Wirkstoff" mit hohem Therapiepotenzial.

Das neue Atypikum besitzt ein einzigartiges Rezeptorprofil. „Cariprazin ist ein partieller Agonist an Dopamin-D2- und -D3-Rezeptoren mit bis zu 10-fach höherer Affinität zur D3-Rezeptorgruppe", schilderte *Prof. Gerhard Gründer*, Heidelberg. „Die präferenzielle Bindung an D3-Rezeptoren ist wahrscheinlich für eine günstige Wirkung gegen Negativsymptome verantwortlich." Die Affinität zu histaminergen, adrenergen und cholinergen Rezeptoren ist gering.

Diese Effekte von Cariprazin wurden in einem doppelblinden Head-to-Head-Vergleich (n = 431) bei Patienten mit dominierender Negativsymptomatik über 26 Wochen belegt, schilderte *Prof. Göran Hajak*, Bamberg. Gegenüber Risperidon (durchschnittl. 3,8 mg/d) verringerte Cariprazin (durchschnittl. 4,2 mg/d) ab der 14. Behandlungswoche den Factor Score for Negative Symptoms (FSNS) der PANSS signifikant (p = 0,002). Die Number Needed to Treat (NNT) betrug vorteilhafte 9. Schon ab der 10. Woche hatte sich das Funktionsniveau der Patienten nach der Personal Social Performance Scale (PSP) deutlich stärker erhöht ($p < 0{,}001$). „Das hat eine hohe klinische Bedeutung für behandelnde Ärzte und Ärztinnen mit Schizophrenie-Patienten mit Negativsymptomatik", so der Psychiater. Daneben wirkt das Atypikum auch auf die Akutsymptomatik und war als Langzeittherapie (über 97 Wochen) in der Rezidivprävention Placebo signifikant überlegen. „Bei Absetzen von Cariprazin bleibt die volle Wirkung der Substanz noch einige Tage erhalten", betonte *Hajak*. „Das ist in der Praxis extrem wichtig, denn es schützt den Patienten vor einem Rückfall, auch wenn die Medikation zwischenzeitlich kurzzeitig abgesetzt wird."

Cariprazin weist in allen klinischen Studien ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil auf: Es gab weder Hyperprolaktinämien noch schwerwiegende QT_C-Zeit-Verlängerungen im EKG, metabolische Effekte wie Hyperlipidämie, Hyperglykämie und Diabetes mellitus waren vergleichbar häufig wie unter Placebo, ebenso kognitive Beeinträchtigungen. Die Substanz sediert auch nicht. Häufigste Nebenwirkungen sind extrapyramidale Symptome (EPS), die vergleichbar häufig wie unter Risperidon waren und vor allem zu Therapiebeginn auftreten können. Daher sollte die Substanz „idealerweise langsam auftitriert werden", so *Hajak*. Beginnend mit 1,5 mg Cariprazin einmal täglich sollte die Dosis nach wenigen Tagen in 1,5-mg-Schritten bis zur Zieldosis erhöht werden. Die Maximaldosis beträgt 6 mg/d. **JL**

LAUNCH-PRESSEKONFERENZ

„Reagila® – Neuer Therapieansatz zur Behandlung der Schizophrenie", Frankfurt/Main, 24. Mai 2018. Veranstalter: Recordati Pharma
Cariprazin: Reagila®
Mehr Infos:
www.neuro-depesche.de/180958

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

4. Kongress der EAN, 16.–19. Juni 2018 in Lissabon

Neurogenetik, Parkinson, MS und ...

Der 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) lockte Tausende Teilnehmer aus ganz Europa sowie aus nicht-europäischen Ländern nach Lissabon. Abgedeckt wurde das gesamte neurologische Spektrum, darunter Schlaganfall, Epilepsie, Kopfschmerzen, Bewegungsstörungen, Multiple Sklerose, Demenz und neuromuskuläre Erkrankungen. Der Kongressschwerpunkt lag erklärtermaßen auf der Neurogenetik.

Hier eine „bunte" – notwendigerweise kleine – Selektion der in Lissabon präsentierten und diskutierten Themen.

Lasten und Kosten neurologischer Krankheiten

Neurologische Erkrankungen, vor allem Schlaganfall und Demenz, aber auch MS und Morbus Parkinson, verursachen in Europa die meisten Behinderungen und sind (Stand 2015) mit 9,4 Mio. Todesfällen (17%) weltweit die zweithäufigste Todesursache, berichtete *Prof. Günther Deuschl*, Kiel. Dabei ist in den letzten 25 Jahren ein Anstieg der Todesfälle weltweit um 36,7% zu verzeichnen, obwohl die Sterberaten, z. B. beim Schlaganfall, in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen sind, betonte der Neurologe. „Ein Ende dieses Trends, der hauptsächlich dem Bevölkerungswachstum und dem demografischen Wandel geschuldet ist, lässt sich nicht absehen."

Die EAN plädiert daher für mehr Präventionsmaßnahmen und abgestufte Versorgungsstrukturen. Die EU-Staaten müssen sich, forderte *Deuschl* in Lissabon, mit der Frage auseinandersetzen, ob sie heute in Forschung und Prävention investieren wollen, oder das Geld lieber morgen ausgeben, um die stetig steigende Zahl an Patienten zu behandeln.

Rasagilin als Add-on bei ALS

Standardtherapie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist Riluzol. Allerdings ist seine Wirksamkeit eher mäßig. In der Highlight-Sitzung am letzten Tag des EAN (und präzise zum selben Zeitpunkt online in ‚Lancet Neurology') wurden die Ergebnisse einer großen deutschen ALS-Studie zur Zusatztherapie mit Rasagilin veröffentlicht.

Der MAO-B-Hemmer besitzt anti-apoptotische und neuroprotektive Eigenschaften und hatte sich in ALS-Tiermodellen als lebensverlängernd erwiesen. In der Studie an 15 Zentren des Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MDN-Net) erhielten 252 mit Riluzol (100 mg/d) behandelte ALS-Patienten nach Randomisierung zusätzlich entweder 1 mg/d Rasagilin oder Placebo, berichtete Studienleiter *Prof. Albert Christian Ludolph*, Ulm. Nach sechs Monaten war die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Riluzol-Gruppe signifikant höher, doch nach 12 und 18 Monaten war der Unterschied nicht mehr signifikant (18 Mon.: 0,43 vs. 0,53; Hazard Ratio: 0,91; $p = 0{,}31$). Der primäre Studienendpunkt wurde also definitiv verfehlt.

Einer post-hoc-Analyse zufolge hatten aber die 122 Patienten mit schnellem Abbau nach der ALS Functional rating scale (ALS-FRS-R) von Rasagilin stärker profitiert. Diese ‚Fast progressors' zeigten nach 6, 12 und 18 Monaten einen signifikant günstigeren Score für funktionelle Einschränkungen (-1 vs. -1,5 Punkte/Monat). Bei ihnen war auch die Sterberate nach 6 und 12 Monaten signifikant niedriger als unter Placebo – aber nach 18 Monaten ebenfalls nicht mehr. Dennoch macht die Studie Hoffnung, so *Ludolph*, die Therapieeffekte sollten nun in einer größeren Studie, bevorzugt an ‚Fast progressors', überprüft werden.

Thrombektomie bei Hochbetagten

Dass auch hochbetagte Schlaganfall-Patienten – sorgfältige Selektion und Risikoeinschätzung vorausgesetzt – von einer Thrombektomie profitieren können, belegt eine portugiesische Studie. *Ary S.L. de Sousa und Kollegen* teilten 208 Patienten mit einem vorderen akuten ischämischen Schlaganfall in die Unter- und die Über-80-Jährigen ein. Unter den 74 Älteren, die eine höhere Komorbidität (z. B. an Hypertonie) aufwiesen, ansonsten aber gleich behandelt wurden wie die Jüngeren, waren nach drei Monaten etwa zwei Drittel (67,6%) funktionell beeinträchtigt (modified Rankin Scale Score ≥ 3). Bei den Unter-80-Jährigen traf dies nur auf 46,3% zu (Odds Ratio: 2,4; $p < 0{,}01$). Noch ungünstiger für die Älteren fielen die Resultate aus, wenn die Analyse auf mittelgradige bis schwere Schlaganfälle (NIHSS < 15) begrenzt wurde.

Umgekehrt betrachtet zeigte aber immerhin fast ein Drittel der älteren Patienten keine oder nur leichte funktionelle Beeinträchtigungen (mRSS ≤ 2). Die Mortalität unterschied sich zwischen den beiden Altersgruppen übrigens nicht signifikant (23,0% vs. 13,4%; $p = 0{,}08$). Bei Hochbetagten scheint die Thrombektomie generell weniger wirksam zu sein als bei jüngeren Patienten, fasste *de Sousa* zusammen. „Jetzt müssen wir die Faktoren herausfinden, aufgrund derer ein Drittel der Über-80-Jährigen doch von dem Eingriff profiterte."

Langzeitdaten: Everolimus bei TSC

Die adjuvante Gabe von Everolimus führte in der EXIST-3-Studie bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) und pharmakoresistenten Anfällen – bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil – gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz. Jetzt zeigen auf der Late Breaking News Session präsentierte Daten der Extensions (EP)- und Post-Extensions-Phase (PEP), dass das Sicherheitsprofil von Everolimus auch über insgesamt drei Jahre „akzeptabel" ist. Wie *David N. Franz,* Cincinetti, darlegte, brachen nur 4,2% der 234 Patienten die PEP vorzeitig ab, nebenwirkungsbedingt nur zwei (0,6%). Allerdings war je ein Patient (je 0,3%) in der EP und in der PEP mutmaßlich therapiebezogen (an Pneumonie bzw. septischem Schock) verstorben. Everolimus blieb *Franz* zufolge anhaltend wirksam. Am Ende der PEP hatte sich die Anfallsaktivität unter den ursprünglichen Res-

®GFI. Der Medizin-Verlag

pondern/Non-Respondern bei 43,2% bzw. 23,9% stabilisiert oder gebessert.

NfL-Serumwerte als Frühmarker einer PML?

Die Neurofilament light chain (NfL)-Konzentrationen in Liquor und Serum scheinen bei der MS ein interessanter Biomarker für den Langzeitverlauf und die Therapieresponse zu sein. Jetzt zeigen die Daten eines ePosters von *Gloria Dalla Costa et al.*, dass sich die NfL-Serumkonzentrationen bei Natalizumab-behandelten Patienten als früher Marker für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) eignen könnten. 112 MS-Patienten waren unbehandelt und 161 hatten Natalizumab erhalten. Beide Gruppen wiesen mit median 24,2 bzw. 19,7 pg/ml ähnliche NfL-Spiegel auf, doch stiegen diese mit dem Einsetzen einer PML auf das Zehnfache an – und erhöhten sich beim Auftreten eines Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) noch weiter. Die Mailänder Neurologin zieht anhand ihrer Daten den Schluss, bei NfL-Serumwerten jenseits von 41,3 pg/ml von einer (anhaltend) hohen MS-Aktivität oder eben einer möglichen PML auszugehen.

Höheres Parkinson-Risiko bei „Morgenmenschen"

So genannte Morgenmenschen scheinen Gen-Forschern zufolge ein erhöhtes Risiko zu haben, an einem Pakinson-Syndrom zu erkranken. In mehreren Schritten identifizierte eine Arbeitsgruppe an der London School of Medicine Genvarianten für diesen Chronotyp, schilderte *Alastair Noyce* in Lissabon. Anhand von Befragungen konnten dann sieben Varianten mit diesem Morgentyp assoziert werden, darunter 4 von bekannten ‚Clock-Genes'. Nach Abgleich mit großen Patienten-Datenbanken errechneten *Noyce et al.*, dass ein derart bestimmter genetischer Chronotyp das Parkinson-Risiko insgesamt um 27% erhöhte (Odds Ratio: 1,27; 95%-KI: 1,06–1,51; $p = 0{,}012$).

Die Mechanismen für den (vermutlich kausalen) chronobiologischen Einfluss sind unbekannt. Sie könnten, spekulierte *Noyce* auf der Late Breaking News Session, in der zirkadianen Steuerung von Dopamin, Melatonin, Kortisol oder sogar in der zirkadianen Regulation der α-Synuclein-Synthese und seines Abbaus zu suchen sein. Bisher waren gestörte zirkadiane Rhythmen als Manifestation der Parkinson-Erkrankung angesehen worden. Nun erscheint die umgekehrte Verursachung plausibel.

Führende EAN-Mitglieder verfolgten in Lissabon die Präsentationen der Highlight-Session am letzten Kongresstag (v.l.n.r.: Joaquim Ferreira, Franz Fazekas, Paul Boon, Günther Deuschl)

Demenz-Risiko kalkuliert: Genetik versus Lifestyle

Überwiegen bei der Demenz-Entstehung genetische Dispositionen oder Umwelteinflüsse – und in welchem Verhältnis stehen die beiden zueinander? Diese Fragen versuchten *Silvan Licher und Kollegen* anhand der Daten der bevölkerungsbasierten Rotterdam-Studie zu beantworten. Ihre Ergebnisse präsentierten sie in der Session Neurogenetics 4. Von 6353 APOE-genotypisierten Über-65-Jährigen lagen diverse Lifestyle-Faktoren (Rauchen, körperliche Aktivität, Diabetes, Depression etc.) vor, die in einen unvorteilhaften, einen intermediären und einen vorteilhaften Lebensstil (Referenz) eingeteilt wurden.

Über durchschnittlich 13,2 Jahre entwickelten 867 Teilnehmer eine Demenz, darunter 696 eine Alzheimer-Demenz. Ein unvorteilhafter Lebensstil erhöhte das Demenz-Risiko im Gesamtkollektiv um 28% und ein intermediärer um 8%. Ein Hochrisiko-APOE-Status (ε2ε4/ε3ε4/ε4ε4) ging gegenüber einer Niedrigrisiko-Allel-Konstellation (ε2ε2/ε2ε3) mit einem um 220% höheren Demenz-Risiko einher (intermediärer APOE-Status: um 51% höher).

Die neun möglichen Kombinationen dieser zweimal drei Variablen ergab, dass ein gesunder versus schlechter Lebensstil bei schwacher genetischer Disposition einen relativ großen Einfluss hat (Demenz-Risiko über 15 Jahre: 12,0% vs. 27,8%), aber bei starker genetischer Disposition keinen Effekt mehr entfaltet (Demenz-Risiko über 15 Jahre: 23,0% vs. 21,9%). Somit dürften die Möglichkeiten von Präventionsmaßnahmen bei genetisch stark prädisponierten Personen eher gering sein.

Langzeiteffekte der STN-DBS

Eine an der Medizinischen Universität Innsbruck durchgeführte retrospektive Fall-Kontroll-Längsschnittstudie an mehr als 100 Parkinson-Patienten zeigt, dass die Tiefe Hirnstimulation des Nucl. subthalamicus (STN-DBS) positive Wirkungen auf eine Reihe von Komplikationen hat und damit den Langzeitverlauf der Patienten positiv beeinflussen kann.

Die langfristige Stimulation bei 53 Patienten war, erläuterte *Philipp Mahlknecht*, über durchschnittlich 14 Jahre mit einem geringeren Risiko für häufig wiederkehrende Stürze assoziiert als in der Gruppe der 52 herkömmlich behandelten Patienten eines Registers (72% vs. 75%; Hazard Ratio [HR]: 0,62; $p = 0{,}048$). Auch psychotische Symptome traten deutlich seltener auf (25% vs. 52%; HR: 0,43; $p = 0{,}044$), und das Erkrankungsstadium nach Hoehn & Jahr wurde positiv beeinflusst.

Auf die Langzeitentwicklung einer Demenz (38% vs. 33%; $p = 0{,}64$), auf die Notwendigkeit einer Pflegeheimbetreuung (23% vs. 27%; $p = 0{,}21$) oder die Lebenserwartung (Mortalität: 47% vs. 42%; $p = 0{,}49$) hatte die STN-DBS allerdings keinen maßgeblichen Einfluss.

Last not least: Deuschl geht, Fazekas kommt

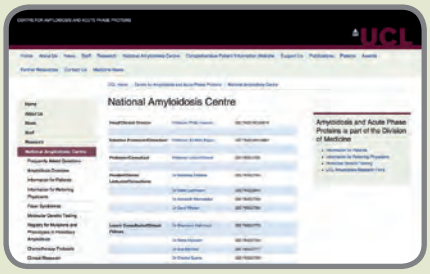
Nach vier Jahren an der Spitze der EAN übergab *Prof. Günther Deuschl*, Kiel, die Präsidentschaft in Lissabon an *Prof. Franz Fazekas*, Graz. Der österreichische Neurologe dankte dem neuen ‚Past-President' für seine hervorragende Arbeit. „Ich trete in große Fußstapfen. Jetzt geht es darum, Begonnenes fortzuführen, zu konsolidieren und weiterzuentwickeln." Die Jahreskongresse der EAN sollen ein „Highlight für die Neurologie in Europa" bleiben. **JL**

http://relaunch.amyloid.de/

Auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. werden Sie mit aktuellen Nachrichten und Links versorgt, z. B. zum ATTReuNet, dem Netzwerk der europäischen Referenzzentren für die ATTR-Amyloidose.

www.patho.uni-kiel.de/institut/amyloid_register

Hier stellt sich das beim Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität beheimatete Amyloid-Register Kiel vor. Es sammelt und dokumentiert Fälle mit Amyloidose für Forschungszwecke.



www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre

Das National Amyloidosis Centre des University College London (UCL) bietet auf seiner Webseite ein umfangreiches Informationsangebot. Ein Blick in die ‚News' kann sich lohnen …

Schwedische Kohortenstudie zu Frauen

Angst über drei Generationen

Angst und Stress können das Mutter-Kind-Verhältnis stören und scheinen mit einer erhöhten psychiatrischen Komorbidität einherzugehen. In Schweden wurde nun die Prävalenz von Angststörungen über drei Generationen – Großmütter, Töchter und Enkel – hinweg untersucht. Das größte Angststörungsrisiko wies die doppelt vorbelastete Enkelgeneration auf.

In schwedischen bevölkerungsbasierten Registern identifiziert wurden alle 169 782 Frauen, die zwischen 1973 und 1977 ein Kind auf die Welt gebracht haben, sowie alle ihre 244 152 Töchter und deren (zwischen 1987 und 2012 geborenen) 381 953 Kinder. Die Nachbeobachtungszeit endete mit dem Jahr 2013. 6,1% der Großmütter, 4,2% der Mütter und 0,2% der Enkel hatten nach ICD eine Angststörungsdiagnose erhalten.

Töchter von Frauen mit einer Angststörung hatten gegenüber den Töchtern nicht-betroffener Frauen eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, selbst eine Angststörung zu bekommen (Odds Ratio: 2,20; 95%-KI: 2,04–2,30).

In der dritten Generation lag das Risiko in dieser Enkelgruppe unadjustiert(!) bei etwa dem Doppelten (OR: 2,14), wenn nur die Großmutter angstgestört war, beim mehr als Vierfachen (OR: 4,63), wenn die Mutter eine Angststörung hatte und bei fast dem Achtfachen (OR: 7,74), wenn sowohl Großmütter als auch die Mütter angstgestört waren.

Adjustiert auf mütterlichen Bildungsstatus, Familienstand, Alter bei der Geburt etc. war die Angststörungswahrscheinlichkeit in der Enkelgeneration um 46% erhöht (OR: 1,46; 95%-KI: 1,14–1,88), wenn nur die Großmütter betroffen waren, und um etwa das Zweieinhalbfache (OR: 2,54; 95%-KI: 2,01–3,20), wenn die Mütter unter einer Angststörung litten. In den Fällen, in denen sowohl die Großmütter als auch die Mütter angstgestört waren, lag die adjustierte Angststörungswahrscheinlichkeit der Enkel sogar bei mehr als dem Dreifachen (OR: 3,11, 95%-KI: 2,04–4,75).

Im gleichen Sinne hatte eine entsprechende Diagnose in den beiden Generationen zuvor eine erhöhte Behandlungswahrscheinlichkeit (aus jeglichen medizinischen oder psychiatrischen Gründen) der Enkel zur Folge: Das Risiko für mehr als zwei stationäre Aufenthalte (n = 65 838) bzw. mehr als zehn ambulante Arztbesuche (n = 53 649) war um den Faktor 2,6 bzw. 2,2 erhöht (OR: 2,64; 95%-KI: 2,40–2,91 bzw. OR: 2,21, 95%-KI: 2,01–2,43). **JL**

K Sydsjö G et al.: Anxiety in women – a Swedish national three-generational cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 168 [Epub 4. Juni; doi: 10.1186/s12888-018-1712-0]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180956

KOMMENTAR

Epidemiologischen Daten zufolge liegen die Lebenszeitwahrscheinlichkeit einer Angststörung bei etwa 30%, und die Prävalenz von relevanten Angstsymptomen in der Frühschwangerschaft bei etwa 16%. Gerade bei Schwangeren und jungen Müttern können sich Angstsymptome aufgrund verschiedener Trigger verstärken. Die aktuelle Kohortenstudie ergab jetzt ein hohes „Intergenerationsrisiko", das mit einer starken Nutzung von Gesundheitsressourcen verbunden war. Um diese „Transmission" zu verringern, sollten Angsterkrankungen stärker beachtet (und behandelt) werden.

Frage 8: Waren Mütter und Großmütter angstgestört, betrug das Risiko (OR) der Enkel dafür (unadjustiert/adjustiert)

- ☐ **A** 2,14/1,46
- ☐ **B** 4,63/2,54
- ☐ **C** 7,74/3,11
- ☐ **D** 2,21/2,64
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: mauritius-images

®GFI. Der Medizin-Verlag

Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

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

www.neuro-depesche.de

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

Die für Sie relevanten Inhalte finden Sie im Handumdrehen:

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

Dapagliflozin wirkt antikonvulsiv

Nach der Induktion von Krampfanfällen erhielten 48 Ratten 75 oder 150 mg/kg KG Dapagliflozin. Die mit dem Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2)-Hemmer behandelten Tiere wiesen gegenüber den unbehandelten Ratten im Durchschnitt einen niedrigeren Anteil an Spike waves im EEG (20,4% vs. 75,3%) auf, eine stärkere Besserung des Racine's Scales Scores (2,33 vs. 5,5) und eine längere Zeit bis zum ersten myoklonischen Anfall (196,7 vs. 68,3 s). Alle Unterschiede waren signifikant (je $p < 0{,}0001$) Zusätzlich ergab sich für 150 mg/kg KG Dapagliflozin ein Trend zur besseren Anfallskontrolle.

Erdogan MA et al.: Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure ... BMC Neurol 2018; 18(1): 81 [Epub 7. Juni; doi: 10.1186/s12883-018-1086-4]

BI 409306 bessert Kognition nicht

Der selektive Phosphodiesterase-9-Inhibitor BI 409306 (10, 25, 50 oder 100 mg/d) wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie bei Schizophrenie-Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen eingesetzt. In Stufe 1 zeigten sich im Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) nach 12 Wochen keine Wirksamkeitsvorteile. Zwischen BI 409306 und Placebo ergab sich auch in Stufe 2 im zusammengesetzten Score der Consensus Cognitive Battery (MCCB) kein signifikanter Unterschied (1,2–2,8 vs. 2,5). Dies traf auch auf den Summenscore der Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) gegenüber dem Ausgangswert zu (-3,1– -2,0 vs. -2,5).

Brown D et al.: Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of BI 409306 ... Schizophr Bull. 2018; [Epub 1. Mai; doi: 10.1093/schbul/sby049]

DA-9701 erhöht Magenmotilität

Das neue Prokinetikum DA-9701 erhöhte in einer Doppelblindstudie an 40 Parkinson-Patienten die Magenmotilität stärker als das herkömmlich eingesetzte Domperidon. In der Magenentleerungsrate nach 120 min (2 h GER nach MRT) war DA-9701 dem Domperidon „nicht unterlegen". Nur in der DA-9701-Gruppe stieg 2-h GER signifikant an (von 54,5% auf 61,8%; $p < 0{,}05$). Dabei hing der Effekt nicht von täglicher L-Dopa-Dosis, Erkrankungsdauer oder UPDRS-Wert ab. Die L-Dopa-Spiegel nahmen leicht, aber nicht signifikant zu. Die Parkinson-Symptome verschlechterten sich nicht, es traten auch sonst keine Nebenwirkungen auf.

Shin CM et al.: DA-9701 on gastric motility in patients with Parkinson's ... Parkinsonism Relat Disord. 2018; pii: S1353-8020(18)30206-2 [Epub 21. April; doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.018]

Epilepsie-Patienten mit Angststörung oder Depression

Kognitive Verhaltenstherapie nutzt kaum

Patienten mit Epilepsie leiden häufig auch unter Depressionen und Angststörungen. Generell empfohlen werden hier psychotherapeutische Maßnahmen, vor allem die Kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive behavior therapy, CBT). Die Ergebnisse einer systematischen Überprüfung relevanter Studien waren jedoch ernüchternd: Für die CBT wurde bei depressiven Epilepsie-Patienten ein nur geringer Nutzen festgestellt.

Eine komorbide Depression bei Epilepsie-Patienten ist mit einem erhöhten Suizidrisiko, einer höheren Mortalität, einer reduzierten Lebensqualität und erhöhten Gesundheitskosten verbunden. Sie beeinträchtigt die Anfallskontrolle. Gegen Depressionen bei Epilepsie-Patienten werden psychotherapeutische Maßnahmen eingesetzt, vor allem die CBT. Ein Cochrane Review und andere Meta-Analysen haben die Effektivität der Psychotherapie in der Behandlung von Dysstress bei Epilepsie-Patienten aufgezeigt, jedoch ohne Auskunft zur klinischen Signifikanz der Psychotherapie.

Wissenschaftler der Universität von Liverpool konzentrierten sich jetzt erstmals auf die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter symptomatischer Besserungen von Depressionen bei Epilepsie-Patienten. In Datenbanken fanden sie nur acht für die Analyse geeignete Studien, darunter die individuellen Daten von 315 Epilepsie-Patienten aus fünf randomisierten Studien. ‚Reliable' Veränderungen der Symptome wurden nach der Methode von *Jacobson und Kollegen* berechnet *(siehe Textkasten)*.

Durchschnittlich zwei Wochen nach Abschluss der CBT wurde nur bei drei von zehn Patienten (30,4%) eine relevante Veränderung der Depressionssymptomatik festgestellt – bei zwei Dritteln der Studienteilnehmer (66,9%) nicht. 2,7% erfuhren sogar eine deutliche Verschlechterung. Die entsprechenden Werte für die Kontrollpersonen (depressive Epilepsie-Patienten ohne CBT) betrugen 10,2% bzw. 83,2% bzw. 6,6%. Der Unterschied in der Besserung betrug also durchschnittlich nur 20%. Dabei wurden für eine ‚Face-to-face'-Therapie höhere Erfolgsraten verzeichnet als für „andere" Psychotherapie-Formen (40,4% vs. 25,0%). Während die in den fünf einzelnen Studien berechneten Effektgrößen keine statistische Signifikanz erreichten, ergab die gepoolte standardisierte mittlere Differenz (SMD) zumindest einen kleinen signifikanten Effekt zugunsten der CBT (SMD: 0,37, 95%-KI: 0,15–0,59).

Wie die Autoren betonen, hat die CBT einen nur begrenzten Nutzen bei Epilepsie-Patienten mit Depressionen. Die Patienten reagieren eher kurzfristig, zeigen jedoch keine zuverlässige Besserung. Die langfristigen Auswirkungen auf die Depression müssen noch untersucht werden. Letztendlich implizieren die Ergebnisse der Studie, dass es für die psychische Behandlung von Depressionen, Angstzuständen und anderen psychischen Problemen bei Epilepsie-Patienten einen erheblichen Verbesserungsbedarf gibt. Hilfreich dürfte die Erforschung alternativer psychotherapeutischer Ansätze sein. **GS**

M Noble AJ et al.: Cognitive-behavioural therapy does not meaningfully reduce depression ... J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018 (Epub: 7. Mai 2018; doi: 10.1136/jnnp-2018-317997)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180817

Frage 9: Zwei Wochen nach Ende der CBT wurde eine relevante Veränderung festgestellt bei

- ☐ **A** 66,9% der Patienten
- ☐ **B** 2,7% der Patienten
- ☐ **C** 30,4% der Patienten
- ☐ **D** 83,2% der Patienten
- ☐ **E** 10,2% der Patienten

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Der Ansatz von *Jacobson et al.* beruht auf den Grundannahmen, dass eine klinisch bedeutsame Veränderung des Patienten dann stattgefunden hat, wenn erstens eine intraindividuelle Veränderung im Zeitraum einer psychotherapeutischen Intervention auf einem zu wählenden Niveau signifikant ist (‚Reliable Change Index') und zweitens der Patient sich aus dem Bereich der dysfunktionalen (oder klinischen) Population in den Bereich der funktionalen Population („Normal"- oder „Norm"-Population, „Gesunde") hineinbewegt (‚Critical Value'). Dafür werden zwei statistische Indizes festgelegt: Der RCI ist definiert als as Minimum an Veränderung, welche noch als statistisch bedeutsam gewertet werden können. Der zweite Index, der Critical Value, dient der weiteren Bewertung der Therapie.

®GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

Progression der Gehunfähigkeit bei SMA-Typ-3-Patienten

Abhängig von Lebensalter und Subtyp?

Häufigste Ursache für eine spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine homozygote Deletion des Survival Motor Neuron (SMN1)-Gens auf Chromosom 5q13. Menschen mit einer leichten Ausprägung (SMA-Typ 3) sind grundsätzlich gehfähig, doch beeinträchtigen meist muskuläre Schwäche und Fatigue die Gehfähigkeit. Jetzt wurde anhand mehrerer Longitudinalstudien zum natürlichen Verlauf geprüft, ob und in welchem Ausmaß es zu einer Progression der Gehschwierigkeiten kommt, und ob diese vom Alter abhängig ist.

Dazu wurden primär die Längsschnittveränderungen des Six-minute walk test (6MWT) in drei prospektiven nichtinterventionellen Längsschnittstudien erfasst. Ausgewertet wurden die Daten mit insgesamt 73 Teilnehmern (durschn. Alter 13,5 Jahre), die den 6MWT – im Abstand von ≥ 6 Monaten – mindestens einmal wiederholt hatten. 52 der 73 Patienten waren vor dem dritten Lebensjahr erkrankt (SMA-Typ 3A), 21 danach (SMA-Typ 3B).

Die von den SMA-Patienten anfänglich erzielte Gehstrecke betrug (38–604, durchschnittlich 295 m) und war schwach, aber signifikant mit dem Lebensalter assoziiert (r = 0,25, $p = 0,04$). Die Patienten mit SMA-Typ 3A durchschritten zu Baseline eine deutlich kürzere durchschnittliche Distanz als die später erkrankten SMA-3B-Patienten (257,1 vs. 390,2 m; Differenz: 133,1 m; $p < 0,001$).

Das Follow up umspannte 0,5–9 Jahre. Nach einem linearen gemischten Effektmodell betrug die durchschnittliche Veränderung der Gehstrecke -7,8 m/Jahr (95%-KI: -13,6 bis -2,0, p = 0,009). Dabei erwies sich der Unterschied zwischen den beiden Subtyp-Kollektiven (SMA-3A: -8,5 m/Jahr; SMA-3B -6,6 m/Jahr) als nicht signifikant ($p = 0,78$).

Nach Stratifizierung wurde im Gesamtkollektiv eine deutliche Altersabhängigkeit festgestellt: So nahm die Gehstrecke bei den Unter-Sechsjährigen mit SMA um 9,8 m/Jahr ab, bei den Sechs- bis Zehnjährigen um 7,9 m, bei den Elf- bis 19-Jährigen um 20,8 m und bei den Über-20-Jährigen um 9,7 m/Jahr. Diese zwischen den Strata jeweils signifikanten Unterschiede (je $p < 0,005$) waren am ausgeprägtesten zwischen den Elf- bis 19-Jährigen und den < 6-Jährigen (-30.7 m; $p = 0,0009$) auf der einen sowie den Sechs- bis Zehnjährigen auf der anderen Seite (-12,9; $p = 0,008$). Die Progression unterschied sich zwichen SMA-3A und -3B-Patienten nicht signifikant. **HL**

KOMMENTAR

Wie die grobmotorischen Verschlechterungen bei nicht-gehfähigen SMA-Patienten in einer vorherige Studie zeigte jetzt die im Lauf der Jahre bei den SMA-Typ3-Patienten beobachtete Verschlechterung der Gehfähigkeit ein ähnliches altersabhängiges Muster: Bis etwa zum sechsten Lebensjahr wird das Gehen besser, danach wird es erst (bis zur Adoleszenz) langsam schlechter, anschließend (bis um die Pubertät herum) kommt es zu einer stärkeren Verschlechterung, die etwa bis zum 20. Lebensjahr anhält. Danach verläuft die anhaltende Verringerung der Gehfähigkeit bis ins Erwachsenenalter wieder langsamer. Somit erscheint die Zeit um die Pubertät am vulnerabelsten. Diese altersabhängigen Veränderungen sollten nicht zuletzt in der Konzeption künftiger klinischer Studien bei gehfähigen SMA-Patienten beachtetet werden.

S Montes J et al.: Ambulatory function in spinal muscular atrophy ... PLoS One 2018; 13(6): e0199657 [Epub 26. Juni; doi: 10.1371/journal.pone.0199657]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180974

AAN 2018: SMA-Therapie mit Nusinersen

Therapieeffekte bei Erwachsenen nutzen

Mit Nusinersen besteht seit Mitte 2017 erstmals eine zugelassene Therapieperspektive für Kinder und Erwachsene mit einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA). Auf dem 70. Jahrestreffen der AAN wurden für das Antisense Oligonukleotid Daten zur Langzeitwirksamkeit bei Kindern präsentiert. Studiendaten und praktische Erfahrungen zeigen auch bei erwachsenen SMA-Patienten viele positive Behandlungseffekte.

Nusinersen ist bei Patienten mit infantiler sowie später einsetzender SMA nachweislich wirksam, wie die beiden Phase-III-Studien ENDEAR und CHERISH und die offene Verlängerungsstudie SHINE zeigen. Die meisten eingeschlossenen Patienten waren Säuglinge und Kleinkinder, so dass bei erwachsenen SMA-Patienten die Therapieeffekte – trotz etlicher positiver Hinweise – noch nicht eindeutig belegt sind. In der Scientific Platform Session 46 berichtete *John W. Day* von den Erfahrungen mit der Behandlung Erwachsener an der Stanford University. Die 30 SMA-Patienten waren 18-65, durchschnittlich 37 Jahre alt. Nur acht waren noch gehfähig und drei tracheotomiert.

Die SMA-Patienten hatten insgesamt 148 intrathekale Nusinersen-Injektionen erhalten. Signifikante Therapiewirkungen zeigten sich unter anderem im Gesamtscore der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) ($p = 0,0154$) und im Revised Upper Limb Module (RULM) ($p = 0,0154$) sowie im maximalen inspiratorischen ($p = 0,02$) und exspiratorischen Druck (cmH_20) ($p = 0,0323$). Keine Signifikanz wurde z. B. erreicht im Sechs-Minuten-Gehtest 6MWT ($p = 0,4968$) und in der forcierten Vitalkapazität (FCV) ($p = 0,4881$).

Erhebliche subjektive Besserungen, die im Follow-up von vier bis 14 Monaten auch anhaltend waren, berichteten 28 der 30 Patienten, betonte *Day* in Los Angeles. Dies betraf u. a. das Gefühl von Stärke sowie die Zunahmen von Muskeltonus und Muskelmasse. Diese Besserungen „sind durchaus nachvollziehbar und klinisch relevant", so der US-Neurologe. Er kündigte an, dass die Untersuchungen bei diesen erwachsenen SMA-Patienten fortgesetzt werden. Ähnlich positive Ergebnisse bei bislang sechs Erwachsenen mit SMA schilderte in derselben AAN-Session auch *Bakri Elsheikh* vom Ohio State University Wexner Medical Center in Columbus.

Die bisherigen praktischen Erfahrungen sprechen dafür, dass sich Nusinersen nicht nur bei schwerer betroffenen Säuglingen und Kindern mit SMA, sondern auch in der Behandlung leichter betroffener Patienten im Erwachsenenalter bewähren dürfte. **JL**

SCIENTIFIC PLATFORM SESSION

Day JW: Nusinersen efficacy in adults with spinal muscular atrophy; Elsheikh B: Nusinersen treatment for adults with spinal muscular atrophy; a single center experience. Scientific Platform Session 46.001 bzw. 46.006, 70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 26. April 2018

Nusinersen: Spinraza®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180975

®GFI. Der Medizin-Verlag

Systolischen Blutdruck stärker kontrollieren?

Ab 130 mmHg steigt das Demenzrisiko

50-Jährige mit einem systolischen Blutdruckwert ab 130 mmHg tragen ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben eine Demenz zu entwickeln – auch wenn die Betroffenen bisher keinen Schlaganfall erlitten hatten. Darauf deutet jetzt eine Auswertung der Whitehall-II-Studie hin. Eine entscheidende Rolle spielt hier wohl die Zeitdauer, den die Betroffenen mit einem erhöhten Blutdruck gelebt haben.

Eine nicht behandelte arterielle Hypertonie gilt als wichtigster Risikofaktor für einen Schlaganfall, aber auch für andere, nur im MRT nachweisbare und (zumindest zunächst) asymptomatische Hirnläsionen wie kleine Blutungen oder Mikroinfarkte. Wie ein Schlaganfall erhöhen jedoch auch sie langfristig das Risiko für Hirnleistungsstörungen. Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und Demenz wurde bereits in mehreren Beobachtungsstudien aufgezeigt. Besonders gefährdet waren hier vor allem Patienten, die im mittleren Lebensalter zu hohe Blutdruckwerte aufwiesen. Allerdings liegt bis heute keine einheitliche Definition dieses „mittleren Lebensalters“ vor.

Mitarbeiter des French National Institute of Health in Paris und des University College London haben nun das Demenzrisiko für Personen im unterschiedlichen Alter anhand der Daten der Whitehall-II-Studie berechnet. An dieser Kohorten-Studie nahmen 8639 britische Staatsangestellte teil. Knapp ein Drittel von ihnen war weiblich. Bei allen wurde 1985, 1991, 1997 und 2003 der Blutdruck gemessen. Die Inzidenz einer demenziellen Erkrankung wurde anhand der elektronischen Krankenakten ermittelt und alterstratifiziert (mit 50, 60 und 70 Jahren) berechnet. Bis zum Jahre 2017 wurde bei 385 Studienteilnehmern (43,9%) eine Demenz diagnostiziert.

Im Gesamtkollektiv ergab sich eine signifikante Assoziation mit einem systolischen Blutdruckwert ≥ 130 mmHg. Dies traf bei näherer Analyse jedoch nur für diejenigen zu, die diesen Blutdruck bereits im Alter von 50 Jahren aufwiesen (voll adjustierte Hazard-Ratio [HR] 1,38, 95%-KI: 1,11–1,70), nicht aber für die, bei denen dies erst mit 60 oder 70 Jahren der Fall war (HR 1,03, 95%-KI: 0,81–1,30 bzw. HR 1,14, 95%-KI: 0,85–1,54).

Ein erhöhtes Demenzrisiko wurde auch in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Werten ≥ 130 mmHg ohne kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt (HR: 1,47; 96%-KI: 1,15–1,87). Nahmen die betroffenen Personen im Alter von 50 Jahren Antihypertensiva ein, war das Demenzrisiko aber nicht signifikant erhöht (HR: 1,16; 95%-KI: 0,75–1,80). Bei den 60-Jährigen war dies dagegen schon der Fall (HR 1,62, 95%-KI: 1,21–2,18). Interessanterweise ergab sich zwischen dem Demenzrisiko und dem diastolischen Blutdruckwert kein Zusammenhang. **GS**

K Abell JG et al.: Association between systolic blood pressure and dementia in theWhitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension Eur Heart J 2018 [Epub 12. Juni; doi:10.1093/eurheartj/ehy288]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180887

KOMMENTAR

Den Autoren zufolge scheint die Dauer einer systolischen Hypertonie für die Entwicklung einer Demenz maßgeblich. Unter diesem Aspekt sollte vielleicht bei jüngeren Menschen mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 130 mmHg interveniert werden – anfänglich am ehesten mit ‚Lifstyle'-Änderungen. Auch die ESH/ESC-Leitlinien empfehlen Werte von < 130/80 mmHg anzustreben. Dessen ungeachtet bestätigen die Autoren die bisherige Hypertonie-Definition von ≥ 140/90 mmHg – im Gegensatz zu den US-Leitlinien (≥ 130/90 mmHg).

Frage 10: Die HR für eine Demenz bei systolischem Wert ≥ 130 mmHg unter den 50-Jährigen betrug

- ☐ **A** 1,03
- ☐ **B** 1,38
- ☐ **C** 1,14
- ☐ **D** 1,47
- ☐ **E** keine Antwort trifft zu

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:
Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München
Telefon: 089/43 66 30 - 0
Telefax: 089/43 66 30 - 210
E-Mail: info@gfi-online.de
Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung:
Michael Himmelstoß

Redaktion:
Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)
Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz
Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:
Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54
E-Mail: bomboes@gfi-online.de
Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203
E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:
Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293
E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2018 vom 1. Okt. 2017

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

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

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2018

IVW
LA-MED
geprüft Facharzt-Studie 2016

Foto: mauritius-images

THERAPIEOPTIONEN

Aripiprazol-Depot verbessert Lebensqualität

Depot-Antipsychotika wie Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®, Otsuka/Lundbeck) können die Lebensqualität und das Funktionsniveau schizophren erkrankter Menschen verbessern. Dies kann dazu beitragen, dass die Betroffenen im Alltag besser zurechtkommen und in einen Arbeits- oder Ausbildungszusammenhang eingebunden werden können. In der Studie QUALIFY zeigte sich unter einmal monatlich Aripiprazol-Depot (i.m.) eine Verbesserung der Arbeitsfähigkeit: Bis Studienende stieg der Anteil der als arbeitsfähig eingestuften Patienten um ca. 60% (von 32,8% auf 52,8%). Auch bei Schizophrenie-Patienten mit einem zusätzlichen Drogenmissbrauch, die ja in der Regel von randomisierten klinischen Studien ausgeschlossen sind, zeigten sich positive Effekte: Die in der QUALIFY-Studie unter Aripiprazol-Depot erzielte Verbesserung von Lebensqualität und Funktionalität war, wie eine post-hoc-Subgruppenanalyse ergab, von einem positiven Drogen-Urintest unabhängig.

NEUE DATEN

Alemtuzumab über sieben Jahre wirksam

Beim AAN 2018 in Los Angeles präsentierte Langzeitdaten belegen die anhaltende Wirkung des anti-CD52-Antikörpers Alemtuzumab (Lemtrada®, Sanofi Genzyme) bei schubförmiger MS: In der Verlängerung der beiden Phase-III-Studien CARE-MS I und II erhielten 59% bzw. 47% der Patienten nach ihren ersten beiden Alemtuzumab-Behandlungsphasen über sieben Jahre keine weitere Therapie, dennoch wurden die MS-Kernparameter konsistent gebessert: Die Schubrate blieb anhaltend niedrig (Jahr 7: 0,13 bzw. 0,14). Ohne Behinderungsprogression waren 74% bzw. 69% (Rückgang der Behinderung bei 37% bzw. 44%), in jedem einzelnen der sieben Jahre blieben 66% –77% bzw. 67%–76% der Patienten frei von einer MRT-Krankheitsaktivität, in den Jahren 3–7 betrug der mediane jährliche Hirnvolumenverlust maximal 0,20%. Die jährliche Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse (UE) war vergleichbar oder niedriger als in den Kernstudien, UE der Schilddrüse waren in Jahr 3 am häufigsten (15% bzw. 17%) und nahmen danach ab.

PERSPEKTIVE

‚Positive Opinion' zu Erenumab

Für den monoklonalen, vollhumanen, gegen den Calcium-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor gerichteten Antikörper Erenumab (Aimovig®, Novartis) hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung zur Prophylaxe der Migräne bei Erwachsenen mit vier oder mehr Migränetagen pro Monat, also bei episodischer und chronischer Migräne, empfohlen. Das in den USA schon seit Mai 2018 zugelassene Medikament zeigte in einem großen klinischen Studienprogramm in allen primären Studienendpunkten eine Placebo überlegene Wirkung bei generell sehr guter Verträglichkeit.

Inotersen vom CHMP empfohlen

Der CHMP der EMA hat auch eine positive Empfehlung zur Zulassung von Inotersen (Tegsedi™, Akcea Therapeutics) zur Behandlung der Polyneuropathie (in Stadium 1 und 2) bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ausgesprochen. Grundlage sind die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR und ihrer Open Label Extension (OLE), die gegenüber Placebo eine signifikante stärkere Besserung sowohl im Norfolk Quality of Life Questionnaire Diabetic Neuropathy als auch im modified Neuropathy Impairment Score +7 zeigten. Inotersen kann die Menge an TTR-Protein substanziell verringern. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung waren Reaktionen an der Injektionsstelle. Das aufgrund eines erhöhten Risikos an Thrombozytopenien und Glomerulonephritiden implementierte erweiterte Monitoring hat sich hinsichtlich von Früherkennung und Management der Problematik als sehr effizient erwiesen.

Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht: **60th American Headache Society (AHS)**, San Francisco, 27. Juni bis 1. Juli 2018

Multiple Sklerose: Metaanalyse zur Gabe von Vitamin D

Achtung: Off-label-Verschreibung von **Psychopharmaka** durch Nicht-Psychiater in Deutschland

CME: Spielen Herpesviren bei der Progression der **Alzheimer-Demenz** eine Rolle?

α-Synuclein-Antikörper bei **Morbus Parkinson**: Viel versprechende Ergebnisse oder früher Hype?

CME: Carotisstenose: Restenosierung und Schlaganfälle nach Stenting und Endarteriektomie in der ICSS-Studie

SERVICE

Cleo: Neue App für MS-Patienten

Mit der App Cleo bietet das Unternehmen Biogen allen Menschen mit MS einen neuen produktneutralen und werbefreien digitalen Service, der den Alltag erleichtern und die Adhärenz verbessern kann. Einmal auf dem Smartphone installiert, können sich die Nutzer aus den vier Kategorien ihren individuellen Alltagsbegleiter zusammenstellen. Die Inhalte über die medizinischen Hintergründe von MS lassen sich ebenso personalisieren wie die Tipps für den Umgang mit Symptomen und die Anregungen für eine gesunde Lebensführung. Der Adhärenz könnte das persönliche Tagebuch dienen, in dem die Patienten täglich ihr Befinden bewerten. Daraus ergibt sich ein übersichtlicher Bericht zum Langzeitverlauf der Erkrankung. Diese Dokumentation kann als Vorbereitung auf den nächsten Arzttermin genutzt oder dem Arzt zur Verfügung gestellt werden. Weitere Elemente von Cleo sind von Experten entwickelte Videos mit Übungen für das gezielte Training von Kraft und Koordination. Darüber hinaus stehen ausgebildete MS-Coaches im Chat für Fragen rund um den Alltag mit MS zur Verfügung. Näheres zu Cleo unter *https://cleo-app.de/hcp.html*.

®GFI. Der Medizin-Verlag

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche www.neuro-depesche.de/cme

Neuro Depesche

Kennziffer: ND82018	VNR: 2760909007999340015	Einsendeschluss: 30.08.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**In der PP-Analyse besserte ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Im Intention-to-treat-Kollektiv ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**In welchem Parameter ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**Mikroblutungen gingen mit einer ...**	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Mit welcher HR war ...**	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Welchen Rang sollte die ...**	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**Welcher Faktor verbesserte ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Waren Mütter und Großmütter ...**	S. 28	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Zwei Wochen nach Ende ...**	S. 30	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Die HR für eine Demenz ...**	S. 33	☐	☐	☐	☐	☐

F ☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.
Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

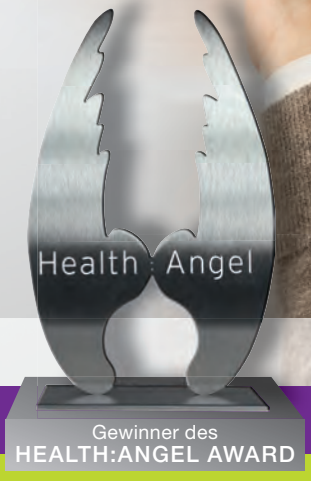
Tägliche Einmalgabe

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO[1-3]

XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant[2]
- **verbessert** motorische und nicht-motorische Funktionen signifikant[2,31]
- **kontrolliert** Dyskinesien signifikant[3]

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



Gewinner des HEALTH:ANGEL AWARD

XADAGO (Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

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