

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



mit
zertifizierter
Fortbildung



Nierenschäden durch Atypika

In einer Datenauswertung zeigte sich, dass atypische Antipsychotika das Risiko für Nierenschäden erhöhen können.

Ann Intern Med

Seite 11



HSV und Alzheimer

Das Risiko für eine Alzheimer-Demenz ist bei Vorliegen von anti-HSV-IgM-Antikörpern acht bis zehn Jahre vor der Diagnose so gut wie verdoppelt.

Alzheimers Dement

Seite 27

Multiple Sklerose

Stürze fallen bei MS-Patienten häufig gefährlicher aus.

PLoS One

Seite 15

Affektive Störungen

Nach Apoplexie kann eine bipolare Störung auftreten.

Case Rep Psychiatry

Seite 21

Sucht

Rauchen hat geschlechtsspezifische Effekte auf die graue Substanz.

PLoS One

Seite 24

ÄRZTEMUSTER-
ANGEBOTE IM HEFT

1 A Pharma - Antiepileptika

Einfach selbst bestimmen

Die Angst vor epileptischen Anfällen soll nicht das Leben bestimmen. Einfach für Sie ganz oben in der Praxissoftware*: **Gabapentin - 1 A Pharma®**, eines unserer bewährten Antiepileptika.



Gabapentin 1 A Pharma® 100 mg/- 300 mg/- 400 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Gabapentin.

Zusammensetzung: 1 Hartkapsel enth. 100 mg/300 mg/400 mg Gabapentin, Maisstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, vorverkleist. Stärke (Mais), Talkum, Gelatine, Na-Dodecylsulfat, Titandioxid (E 171). Zusätzl. f. 300 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). Zusätzl. f. 400 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgeb.:** Epilepsie: Als Zusatztherap. b. Erw. u. Kdr. v. 6 J. u. älter u. als Monotherapie. b. Erw. u. Jugendl. v. 12 J. u. älter m. partiellen Anfällen m. u. ohne sekundäre Generalisierung. Behandl. v. periph. neuropath. Schmerzen: Zur Behandl. v. periph. neuropath. Schmerzen wie schmerzch. diab. Neuropathie u. postherpet. Neuralgie b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Inhaltsst. **Nebenwirk.:** Virusinfekt., Pneumonie, Infekt. d. Atemwege, Harnwegsinfekt., sonst. Infekt., Otitis media, Leukopenie, Thrombozytopenie, allerg. Reakt. (z. B. Urtikaria), Hypersensitivitätssyndr., Anorexie, gesteigerter Appetit, Feindseligkeit, Verwirrth.-zustand, Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen, Halluzinationen, Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie, Krämpfe, Hyperkinese, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigk., Kopfschmerzen, Missempf. (z. B. Parästhesien, Hypästhesie), Koordinationsstör., Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte od. fehl. Reflexe, Hypokinese, Beweg.-stör. (z. B. Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie), Sehstör. (z. B. Amblyopie, Diplopie), Schwindel, Tinnitus, Palpitationen, Hypertonie, Vasodilat., Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis, Erbrechen, Übelk., Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipat., Trockenh. v. Mund od. Rachen, Flatulenz, Pankreatitis, Hepatitis, Ikterus, Gesichtsoedeme, Purpura (zumeist beschrieben als Blutergüsse aufg. eines phys. Traumas), Hautausschlag, Pruritus, Akne, SJS, Angioöedeme, Erythema multiforme, Alopezie, AM-induz. Hautausschlag m. Eosinophilie u. system. Sympt., Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken, Myoklonus, akutes Nierenversagen, Inkontinenz, Impotenz, Brusthypertrophie, Gynäkomastie, Ermüdung, Fieber, periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe-sympt., generalisierte Ödeme, Entzugserscheinungen (Angst, Schlaflosigk., Übelk., Schmerzen, Schwitzen), Brustschmerzen, plötzl. Todesfälle m. ungeklärter Ursache, herabgesetzte Leukozytenzahl, Gewichtszunahme, erhöhte Werte in Leberfunktions-Tests (SGOT [AST], SGPT [ALT] u. Bilirubin), Fluktuation des Blutzuckerspiegels b. Diabetikern, unfallbed. Verletz., Frakturen, Abschürf., Fälle von akuter Pankreatitis, Myopathie m. erhöht. Kreatinkinase-Spiegeln b. Hämodialyse-Pat., b. Kindern: Atemwegsinfekte, Otitis media, Krämpfe u. Bronchitis, aggressives Verhalten u. Hyperkinesien. Weit. Einzelh. zur Dos. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. **Mat.-Nr.:** 3/51004804

Stand: November 2012

1 A Pharma GmbH, Kelttenring 1 + 3, 82041 Oberhaching

*Bei alphanumerischer Sortierung der Suchergebnisse steht 1 A Pharma in den gängigen Praxissoftwaresystemen in den meisten Fällen an Platz 1. Datenstand: 07.10.2014



www.1apharma.de

Am Ball bleiben ...

Liebe Leserin, lieber Leser,
auf keinem Feld der Neurologie oder Psychiatrie wurden in den letzten Jahren so viele neue Behandlungsoptionen entwickelt und zugelassen wie für die Multiple Sklerose. Auch in dieser Ausgabe der Neuro-Depesche nimmt das Thema einen dementsprechend breiten Raum ein (S. 12-17). Wir hoffen, dass sowohl die regulären Artikel als auch die unternehmensunterstützten Veranstaltungsberichte und Sonderpublikationen ein wenig zu Ihrer Orientierung beitragen. Um stets Up-to-date zu bleiben, möchten wir den Neurologen und Nervenärzten unter Ihnen ans Herz legen – falls Sie dies nicht ohnehin schon praktizieren –, sich regelmäßig auf den Websites des Kompetenznetzes Multiple Sklerose und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie über Neuerungen und Aktuelles zu informieren (www.kompetenznetz-multiplesklerose.de bzw. www.DGN.org).



Falls Sie diese Zeilen auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychosomatik (Ende November in Berlin) lesen sollten, auf dem diese Ausgabe der Neuro-Depesche im Übrigen ausliegt, wünschen wir Ihnen spannende Veranstaltungen und einen interessanten, nutzbringenden Austausch mit den Kolleg(inn)en. Auch im Bereich der Psychiatrie hoffen wir, dass Ihnen die kaleidoskopartigen Ausschnitte zu uni- und bipolaren Störungen, ADHS, Sucht, Schizophrenie etc. in der Neuro-Depesche die eine oder andere neue Einsicht gewähren.

Zuletzt sei Ihnen erneut angeboten, bei bestimmten Fragestellungen in unserem überarbeiteten, umfangreichen Fachartikelarchiv (www.neuro-depesche.de) zu recherchieren oder sich, in Ihrem oder auf anderen Gebieten der Neurologie und Psychiatrie, einfach nur einen Überblick über aktuelle Entwicklungen zu verschaffen.

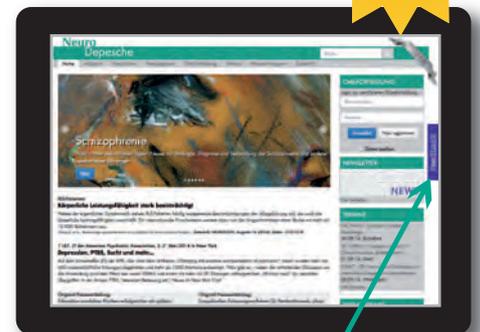
Das Neuro-Depeschen-Team wünscht Ihnen auch für diese Herbstausgabe eine anregende Lektüre.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Jetzt NEU: Neuro- Depesche online

→ Testen und
ein iPad-Mini
gewinnen!

NEU



Feedback

www.neuro-depesche.de

GFI. Der Medizin-Verlag

www.neuro-depesche.de

info@gfi-online.de

Tel. 089 43 66 30-0



Einige neuropsychiatrische Symptome nehmen in ihrer Häufigkeit nach Start einer dopaminergen Therapie zu. Gefordert wird hier mehr Aufmerksamkeit.

Seite 8

de la Riva P et al.: Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. Neurology 2014; 83: 1096-103



Eine Ketamin-Infusion beseitigt bei Patienten mit Major Depression Suizidgedanken. Handelt es sich hier um einen eigenständigen Effekt gegen Suizidgedanken?

Seite 20

Ballard ED et al.: Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in depression and anxiety. J Psychiatr Res 2014; 58: 161-6

DIE DRITTE SEITE

- Alternative Therapie: Akupunktur ist nicht für die Katz 6
- Ambulante Nikotinentwöhnung: Durch Telefonberatung zum Nichtraucher 6
- Amyotrophe Lateralsklerose: Erst eiskalt ignoriert und jetzt gibt's Daten 6

PARKINSON-SYNDROME

- **CME:** Früher Morbus Parkinson: Welchen Verlauf nehmen neuropsychiatrische Symptome und kognitive Störungen? 8
- Kohortenstudie: Mit Antihypertensiva das Risiko senken? 8

SCHIZOPHRENIE

- **CME:** Populationsbasierte Kohortenstudie bei Älteren: CAVE: Akute Nierenschäden durch atypische Antipsychotika 11

MULTIPLE SKLEROSE

- Kinder mit MS: Wie entwickeln sich die kognitiven Funktionen? 14
- Erstes pegyliertes Interferon bei RRMS: Bewährte Wirkung – niedrige Applikationsfrequenz 14
- Stürze bei MS: Den Sturzmechanismen auf der Spur 15

- Die Studiendaten von Glatirameracetat überzeugen: Erfordernisse der modernen Basistherapie werden erfüllt 15

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

- Multimodal wirksames Antidepressivum: Verbesserung der Kognition im Rahmen der Depression 18
- Depression und Angst: Eine Infusion gegen Suizidgedanken 20
- Bipolar-I-Störungen: In manischen Episoden auf depressive Symptome achten 20
- Bipolare Störung: Seltene Komplikation nach Apoplexie 21
- Agomelatin bei Depression: Frühe Effekte auf Motivation, Emotionen und Funktionalität 21

SUCHT

- **CME:** Unter Rauchern: Unterschiede in der grauen Substanz bei Männern und Frauen 24

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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

DEMENTIELLE SYNDROME

- Alzheimer-Risiko: Vor Benzodiazepinen wird gewarnt ... 26
- Folge der Adipositas-Epidemie: Mehr Dicke, mehr Dumme 26
- ▶ **CME:** Herpes simplex: Erhöht eine reaktivierte Infektion das Alzheimer-Risiko? 27

SCHMERZ/KOPFSCHMERZ

- Kommunikation: Die Signale des Schmerzes verstehen 28

ADHS

- ▶ **CME:** ADHS im Alltag: Mehr Unfälle im Straßenverkehr? 31

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

- Kognition nach Apoplexie: Vorschäden spielen eine wichtige Rolle 32
- Sekundärprävention nach Insult: Neue orale Antikoagulanzen erste Wahl 32

VARIA

- ▶ **CME:** Problemlösungsfähigkeit: Sogar kurze Nap's fördern die Leistung 33

SITE-SEEING 11

STENO 18

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 24

IM FOKUS 26

BESTELLCOUPON 28

IMPRESSUM 33

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

Titelbilder: ©Fotolia.com; Fotos auf der Seite 4: ©Fotolia.com

Neuro-Depesche

erspart die regelmäßige Lektüre von über 30 wissenschaftlichen Journalen und bringt das Wesentliche auf den Punkt.

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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



Ja, ich möchte die Neuro-Depesche für 1 Jahr zum Bezugspreis für nur 60,- Euro abonnieren:

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon:
oder online:

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

Alternative Therapie

Akupunktur ist nicht für die Katz

Zur Linderung chronischer Schmerzen wird Akupunktur vielfach angewendet. Wie immer stellt sich die Frage nach dem Beitrag des Placeboeffektes.

Zwei Biostatistiker suchten nach besserer Evidenz zu diesem Thema, indem sie die individuellen Patientendaten aus hochwertigen Studien extrahierten. 18-mal handelte es sich um den Vergleich von Akupunktur mit üblicher Behandlung (n = 14 597), 20-mal um den zwischen echter und Schein-Akupunktur (n = 5230).

Bei allen Vergleichen war die (echte) Aku-

punktur hinsichtlich der Schmerzdämpfung signifikant überlegen. Um die klinische Relevanz der einzelnen Effekte abzuschätzen, wurde eine gute Reaktion als eine Schmerzlinderung um mindestens 50% definiert; die Daten aus der Metaanalyse wurden sodann in eine hypothetische Studie eingespeist. Das statistische Kunststück ergab dann Besserungsraten von 30% für keine Akupunktur, 42,5% für Schein-Akupunktur und 50% für kunstgerechte Akupunktur.

Das American College of Physicians sieht Akupunktur als eine von mehreren Optionen bei Rückenschmerz an. Die britischen NICE-Leitlinien empfehlen Akupunktur bei chronischen



Kopfschmerzen oder Migräne, wenn man mit Pharmaka nichts ausrichtet. Die Evidenzlage ist in diesen Fällen aber dünn. Vom Einsatz der Akupunktur bei Arthrose-Schmerzen wird in mehreren Leitlinien abgeraten. Im Falle von Hals- oder Schulter-Schmerzen empfiehlt keine Leitlinie diese Methode. **WE**

M Vickers AJ et al.: Acupuncture for chronic pain. JAMA 2014; 311: 955-6

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141312

Ambulante Nikotinentwöhnung

Durch Telefonberatung zum Nichtraucher

Nach dem Beginn einer „Nichtraucher-Karriere“ während eines Krankenhausaufenthaltes können ambulante Maßnahmen dabei helfen, auch nachhaltig rauchfrei zu bleiben.

Die Rauchentwöhnung im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes ist eine gute Gelegenheit, das Laster dauerhaft loszuwerden. Die randomisierte „Helping HAND“-Studie untersuchte, ob ein nach Entlassung fortgeführtes Interventionsprogramm die Erfolgsraten bei der Rauchentwöhnung erhöhen kann. Knapp 400 frischgebackene Ex-Raucher erhielten nach ihrer Entlassung entweder die Standardempfehlungen oder wurden bis zu 90 Tage lang kostenfrei mit einer unterstützenden Medikation ihrer Wahl versorgt und telefonisch begleitet. Die automatisierten Anrufe unterstützten die Patienten beim nachhaltigen Rauchstopp.

Im Vergleich zur Standardtherapie nahmen die nachhaltig versorgten Teilnehmer häufiger Beratung und Medikation in Anspruch. Darüber hinaus wurden die Medikamente für einen längeren Zeitraum eingenommen (mind. acht Wochen Pharmakotherapie: 61% vs. 37%). Sechs Monate nach Entlassung führten die Unterstützungsmaßnahmen verglichen mit der Standardversorgung häufiger zu einer (biochemisch bestätigten) Tabakabstinenz (26% versus 15%). **OH**

R Rigotti NA et al.: Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults. A randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 719-28

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141196

Amyotrophe Lateralsklerose

Erst eiskalt ignoriert und jetzt gibt's Daten

Die über Youtube verbreitete Ice-Bucket-Challenge rückte die amyotrophe Lateralsklerose ins öffentliche Interesse. Nun gibt es auch erste Prävalenzdaten aus den USA.

Im Rahmen der Ice-Bucket-Challenge schütteten sich zahlreiche Prominente Eiswasser über den Kopf. Der Grund war, die Aufmerksamkeit für amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zu erhöhen, über deren Epidemiologie man nur wenig weiß. Die meisten Populationsdaten zu der seltenen motoneuralen Erkrankung stammen aus europäischen Registern.

Neuerdings nutzt nun das amerikanische ALS-Register einen Algorithmus, der auf dem ICD-Code, der Häufigkeit neurologischer Untersuchungen und der Rezeptausstellungen beruht. Patienten, die dabei übersehen werden, können sich auf einem Web-Portal registrieren und nach Bestätigung durch einen Fragebogen ihre Daten dem Pool ebenfalls hinzufügen. In der Pilotphase identifizierte der Algorithmus 12 187 definitive ALS-Patienten, woraus sich eine Prävalenz von 3,9 Fällen pro 100 000 Personen für die amerikanische Allge-

meinbevölkerung errechnet, (Stand Juli 2014). Die Zahl ist mit der aus Europa vergleichbar. Häufiger betroffen sind Personen mit heller Haut, nicht-lateinamerikanischer Herkunft, generell Männer und 60- bis 69-Jährige.



Da Angaben zu den Diagnosezeitpunkten und die selbstregistrierten Patienten bei der Berücksichtigung noch fehlen, gibt es vom amerikanischen ALS-Register allerdings bisher noch keine valide Inzidenzschätzung. Abgesehen davon steht mit dem Register nun auch eine Quelle für Studienrekrutierung von Patienten zur Verfügung. Ergänzend ist eine nationale Biobank für biologische Proben von ALS-Patienten im Gespräch. **OH**

S Horton DK et al.: Quantifying a nonnotifiable disease in the United States. The national amyotrophic lateral sclerosis registry model. JAMA 2014; 312(11): 1097-8

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141320



Morbus Parkinson in frühen Stadien

Welchen Verlauf nehmen neuropsychiatrische Symptome und kognitive Störungen?

Unter den nicht-motorischen Symptomen gehören psychiatrische Probleme wie Depression, Fatigue, Apathie und Angst zu den am meisten belastenden Erscheinungen der Parkinson-Krankheit. Wie früh diese im Krankheitsverlauf auftreten, wie sie sich in den ersten beiden Krankheitsjahren verändern, und welche Prädiktoren es dafür gibt, untersuchte jetzt ein internationales Neurologen-Team.

Eingeschlossen wurden 423 neu diagnostizierte, noch unbehandelte Parkinson-Patienten und 196 gesunde Kontrollen der prospektiven Studie Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI). Mit geeigneten Instrumenten wurden Symptome von Depression, Fatigue, Apathie, Angst, Impulskontrollstörungen (ICD), Schlaf und Vigilanz/Tagesmüdigkeit erfasst sowie die globale Kognition geprüft. Nach zwölf Monaten konnten noch 261 Patienten und 145 Kontrollen, nach 24 Monaten noch 96 Pa-



tienten und 83 Kontrollen ausgewertet werden.

Die Parkinson-Patienten litten zu jedem Untersuchungszeitpunkt häufiger unter Depression, Fatigue, Apathie und Angst als die Kontrollgruppe. Apathie und Psychose nahmen im Verlauf außerdem signifikant zu ($p = 0,001$ bzw. $0,003$). Ungefähr zwei Drittel der Patienten, bei denen irgendwann in den zwei Jahren eine Depression festgestellt wurde, nahmen kein Antidepressivum ein.

Auch die Kognition zeigte eine ungünstige Entwicklung:

Kohortenstudie

Mit Antihypertensiva das Risiko senken?

Morbus Parkinson basiert auf einem neurodegenerativen Prozess, der zum Untergang dopaminerger Neuronen führt. Gibt es modifizierbare Risikofaktoren?

In eine Kohortenstudie aus Taiwan wurden nur Patienten mit Hypertonie ($n = 65\ 001$) eingeschlossen. Unter den Antihypertensiva wurden Betablocker als Referenzsubstanz gewählt.

Die Einnahme von Kalziumantagonisten des Dihydropyridin-Typs war mit einem verminderten Risiko für eine Erkrankung assoziiert (adjustierte Hazard Ratio 0,71). Dabei ergab sich ein Dosis-Wirkungs-Effekt. Dies galt nicht für Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Man unterscheidet weiter zwischen ZNS-wirksamen (lipophilen) und nicht zentral wirkenden Kalziumblockern. Nur der Einsatz zentral effektiver Präparate war mit einer signifikanten Reduktion des Parkinson-Risikos verbunden (aOR: 0,69). Bei hohen kumulativen Dosen traf diese Unterscheidung allerdings nicht durchgängig zu.

Die Einnahme von ACE-Hemmern und AT₁-Blockern war insgesamt mit geringeren Reduktionen des Parkinson-Risikos verbunden, jedoch nicht statistisch signifikant. Betrachtete man nur

die Patienten mit höheren kumulativen Dosen, ergab sich für beide Substanzklassen jedoch wiederum eine signifikante Assoziation.

Dass in dieser Untersuchung ZNS-gängige Kalziumblocker protektiv waren, ist biologisch plausibel. Man spekuliert, dass sie bestimmte Kalziumkanäle dopaminerger Neuronen hemmen und so die Degeneration aufhalten. Allerdings hatte auch Amlodipin in höheren Dosen einen protektiven Effekt. Demnach müsste es noch andere Mechanismen geben, die vor Parkinson schützen. Der Effekt von ACE-Hemmern und Sartanen in höheren Dosen könnte mit deren antioxidativen Eigenschaften zusammenhängen.

Weitere Langzeitstudien sind notwendig, um die Rolle von Antihypertensiva für das Parkinson-Risiko genauer abzustecken. **WE**

K Lee Y.C et al.: Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6) e98961 (Epub)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141389

KOMMENTAR

Schon bei neu diagnostizierten, noch unbehandelten Parkinson-Patienten sind verschiedene neuropsychiatrische Symptome deutlich häufiger als in der Bevölkerung. Während diese im frühen Krankheitsverlauf relativ stabil bleiben, nimmt die Häufigkeit bestimmter neuropsychiatrischer Symptome, insbesondere neuer Impulskontrollstörungen, nach Beginn einer dopaminergen Therapie zu. Auch die Kognition verschlechtert sich innerhalb der ersten zwei Jahre leicht. Die Autoren fordern schon zu Krankheitsbeginn Beginn mehr Achtsamkeit für neuropsychiatrische Symptome und betonen die deutliche Unterbehandlung einer depressiven Störung.

Die Scores der Montreal Cognitive Assessment Scale verringerten sich bei den Parkinson-Patienten im Verlauf signifikant ($p < 0,001$), allerdings im vergleichbaren Maß wie bei den Kontrollen.

Zum Untersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten hatten 81% der Patienten eine dopaminerge Therapie erhalten, 44% über mindestens ein Jahr. Bei ihnen stellten sich signifikant häufiger eine neue ICD und eine exzessive Tagesmüdigkeit ein ($p = 0,009$ bzw. $0,03$) als bei den Gesunden. Auf Depression, Angst, Apathie und die Kognition hatten die Dopaminergika keinen maßgeblichen Einfluss. **JL**

E de la Riva P et al.: Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* 2014; 83: 1096-103

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141408

Zertifizierungsfrage 1: Welches der neuropsychiatrischen Symptome verschlechterte sich über 24 Monate signifikant?

- A Depression
- B Fatigue
- C Angst
- D Apathie
- E keines der genannten Symptome

Zertifizierungsfrage 2: Wie veränderte sich die Kognition im Verlauf?

- A unbedeutende Besserung
- B signifikante Besserung
- C keine Veränderung
- D unbedeutende Verschlechterung
- E signifikante Verschlechterung

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

Entschlossen die Zukunft planen!



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

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

LEMTRADA[®]
alemtuzumab_{IV}^{12mg}

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

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

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Alemtuzumab. **Zusammens.**: 1 Durchstechfl. à 1,2 ml enth.: 12 mg Alemtuzumab (10 mg/ml). Sonst. Bestandt.: Na₂HPO₄ · 2 H₂O, Na₂EDTA · 2 H₂O, KCl, KH₂PO₄, Polysorbat 80, NaCl, Wasser f. Injekt.-zwecke. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose m. aktiv. Erkrank., definiert durch klin. Befund od. Bildgeb. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Alemtuzumab od. sonst. Bestandt., HIV-Infektion. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** AM unterliegt zusätzl. Überwachung, Hinw. z. Meldg v. Nebenwirkungen s. Fl. Pat. müssen Packungsbeilage, Patientenkarte u. Leitfaden f. Pat. ausgehändig bekommen u. üb. Risiken u. Nutzen d. Behandl. sowie Notwendigk. e. 48-Mo Nachbeobachtg informiert werden! Behandl. sollte v. e. in der MS-Behandl. erfahrenen Neurologen eingeleitet u. überwacht werden. Wirksamk. b. Kdr u. Jgdl. v. 0-18 J. nicht belegt, Anw. b. Kdr < 10 J. nicht angezeigt (keine Daten). Behandl. kann z. Bildg v. Autoantikörpern u. erhöht. Risiko f. Autoimmunerkrank. (inkl. idiopath. thrombozytopen. Purpura [ITP], Schilddrüsenerkr., Nephropathien [z.B. Goodpasture-Syndr.], Zytopenien führen! Zu Vorsichtsmaßn. u. Kontrollen s. Fl. Bes. Vorsicht b. Pat. m. and. Autoimmunerkr. als MS u. malign. Erkrank. i. d. Anamnese. Infusionsassoziierte Reakt. (IAR) können auftreten, cave Überempfindl./anaphylakt. Reakt. An den ersten 3 Tg jeder Behandl.-phase sollten Kortikosteroide als Prämed. verabreicht werden; zusätzl. Vorbehandl. m. Antihistaminika u./od. Antipyretika erwägen. Arzneimittel u. Ausrüstung z. Behandl. anaphylakt. u./od. schwerwie. IAR bereithalten. Erhöhtes Infekt.-risiko; orale Prophylaxe gg Herpes-Infekt. am 1. Tg e. Behandl.-phase u. bis mind. 1 Mo. nach Behandl. durchführen. B. weibl. Pat. jährl. HPV-Screening empfohlen. Vor Beg. d. Ther. Pat. auf Tbc u. ggfs. HBV u. HCV untersuchen. Impf. (z.B. VZV) müssen 6 Wo. vor Beg. d. Ther. abgeschlossen sein; keine Anw. v. viralen Lebendimpf. bei Pat., die kürztl. Lemtrada erhalten haben. **Fertilität, Schwangersch. u. Stillz.:** Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. bis 4 Mo. nach e. Behandl.-phase zuverlässig anw. Begrenzte Daten währ. Schwangersch., nur anw., wenn pot. Nutzen d. pot. Risiken f. Fötus überwiegt. Nicht bek., ob Subst. i. Muttermilch übergeht, Stillen nicht empf. **Nebenw.: Hinweis: Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.** Aus klin. Studien: **Infekt., parasit. Erkrank.:** Sehr häufig Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, häufig Infekt. d. unt. Atemw., Herpes zoster, Gastroenteritis, oral. Herpes, orale/vulvovag. Candidose, Grippe, Ohrinfekt., gelegentl. Zahninfekt., genit. Herpes, Onychomykose. **Blut, Lymphsyst.:** Sehr häufig Lymphopenie, Leukopenie, häufig Lymphadenopathie, gelegentl. ITP, Thrombozytopenie, erniedr. Hb- u. Hk-Werte. **Immunsyst.:** Häufig Zytokin-Freisetzungssyndr. **Endokrine Erkrank.:** Häufig M. Basedow, Hyper-/Hypothyreose, Immuntthyreoiditis, Struma, pos. Schilddrüsen-AK-Test. **Psyche:** Häufig Schlafstösigg., Ängstlichk., gelegentl. Depression. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschm., häufig MS-Schub, Schwindelgef., Hypo-/Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, gelegentl. Gefühlsstörg, Hyperästhesie. **Augen:** häufig verschwomm. Sehen, gelegentl. Konjunktivitis. **Ohr u. Labyrinth:** häufig Vertigo. **Herz:** häufig Tachy- u. Bradykardie, Palpitationen. **Gefäße:** Sehr häufig Hitzegef., häufig Hypo- u. Hypertonie. **Atemw., Brust-, Mediast.:** häufig Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Schm. i. Oropharynx, gelegentl. Engegef. im Hals, Schluckauf, Rachenreiz. **GIT:** Sehr häufig Übelk., häufig Abdominalschm., Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Stomatitis, gelegentl. Obstipat., gastroösophag. Reflux, Zahnfl.-bluten, Dysphagie. **Leber u. Galle:** gelegentl. erhöhte AST-Werte. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, häufig general. Ausschlag, Erythem, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne, gelegentl. Blasenbildg, nächtl. Schweißausbrüche. **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig Myalgie, Mskl.-schwäche, Arthralgie, Rücken- u. Nackenschm., Schm. i. Extremität, Mskl.-spasmen. **Niere, Harnwege:** Häufig Proteinurie, Hämaturie. **Geschlechtsorg. Brustdrüse:** häufig Menorrhagie, unregelmäß. Menstruation, gelegentl. Zervixdysplasie, Amenorrhoe. **Allgemein:** Sehr häufig Pyrexie, Ermüdg., häufig Beklemmungsgef., Schüttelfrost, Schmerz, periph. Ödeme, Asthenie, grippeähn. Erkr., Unwohls., Schm. a. Inf.-stelle. **Untersuch.:** Gelegentl. erniedr. Gewicht. **Verletz., Vergift. u. d. Eingriff bed. Komplikat.:** Häufig Prellung. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Dezember 2013 [037589]

Interview mit Professor Dr. med. Wolfgang Jost, Wolfach

Safinamide: Innovatives duales Wirkprinzip zur Add-on-Therapie

Die Entwicklung des neuen Wirkstoffes Safinamide bereichert das Therapiespektrum bei Morbus Parkinson deutlich. Aufgrund des innovativen dualen Wirkprinzips interagiert Safinamide mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Systemen. Studien zeigen, dass Safinamide die motorischen Symptome lindert, ohne die Dyskinesien zu verstärken. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem unter Placebo. Mit der Einführung von Safinamide wird im ersten Quartal des nächsten Jahres gerechnet. Zu den Besonderheiten von Safinamide und den Ergebnissen der relevanten Zulassungsstudien nahm Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Chefarzt der Parkinson-Klinik Wolfach, Stellung.

? *Warum brauchen wir heute noch neue Substanzen in der Behandlung des Morbus Parkinson?*

Seit über vier Jahrzehnten ist Levodopa Therapie der Wahl. Im Verlauf kamen noch indirekt oder direkt wirkende dopaminerge Substanzen dazu. Das Wissen um die Pathophysiologie der Erkrankung hat zugenommen, dementsprechend müssen auch neue therapeutische Ansätze realisiert werden. Aktuell wird weniger an Medikamenten mit dopaminergem Stimulation gearbeitet, sondern vielmehr an der Beeinflussung anderer Transmitter oder Rezeptoren.

? *Was ist das Besondere an dem neuen Wirkstoff Safinamide?*

Safinamide hat einen dualen Ansatz, d. h. es wirkt einerseits über die Hemmung der Monoaminoxidase, andererseits über die Beeinflussung der Freisetzung von Glutamat. Gegenüber den bisherigen MAO-B-Hemmern kann es problemlos kombiniert werden, gegenüber Amantadin verursacht es keine QTc-Zeit-Verlängerung.

? *Wo platzieren Sie Safinamide als New Chemical Entity (NCE)?*

Sicherlich wird es Probleme bei dieser Einteilung geben, da die Zulassungsbehörde versucht, die Medikamente in eine Schublade zu pressen. Dies hat man ja auch bei Budipin getan, das als NMDA-Antagonist gleichwertig mit Amantadin eingestuft wurde oder auf der Me-too-Liste sogar gleichwertig mit Anticholinergika. Safinamide ist

nicht vergleichbar mit den am Markt befindlichen MAO-Hemmern und auch nicht vergleichbar mit einem am Markt befindlichen Glutamatantagonisten. Die Kombination dieser beiden Substanzen wäre auch nicht mit der Wirkung und dem Nebenwirkungsspektrum von Safinamide zu vergleichen. So ist die Substanz einzigartig und müsste einen neuen ATC-Code erhalten.

? *Können Sie bitte die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien mit Safinamide als Add-on-Therapie zu Levodopa kurz zusammenfassen?*

Wie Sie sich denken können, wurden verschiedene Untersuchungen und Zulassungsstudien mit Safinamide durchgeführt. Entscheidend sind die Studien 016 und 018 sowie die sogenannte SETTLE-Studie. Die ersten beiden Studien sind bereits als Vollpublikation erschienen, die SETTLE-Studie ist bisher nur als Posterpräsentation verfügbar. In der Studie 016 wurden 669, in der Studie 018 544 Patienten eingeschlossen. Hier wurden 50 mg Safinamide, 100 mg Safinamide und Placebo miteinander verglichen. Bezüglich des primären Endpunktes der ON-Zeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung durch beide Safinamide-Dosierungen, wobei sich eine Überlegenheit von Safinamide 100 mg zeigte. Die Nebenwirkungen waren in allen Gruppen vergleichbar. Auch in der Studie 018 zeigte sich eine Überlegenheit der beiden Safinamide-Arme, wobei sich eine signifikante Verbesserung der Dyskinesien in dem 100 mg-Kollektiv zeigte.

Professor Dr. med. Wolfgang Jost, Chefarzt der Parkinson-Klinik Wolfach



In der plazebo-

bokontrollierten SETTLE-Studie wurden insgesamt 549 Patienten randomisiert. 484 haben die Studie abgeschlossen. Die Patienten erhielten zuerst 50 mg Safinamide, danach wurde auf 100 mg umgestellt. Als Vergleich diente Placebo. Die ON-Zeit verbesserte sich unter dem Verum über den gesamten Verlauf und unterschied sich signifikant von der unter Placebo, die Nebenwirkungen waren vergleichbar. QTc-Zeit-Verlängerungen zeigten sich nicht. Insgesamt war Safinamide Placebo überlegen, sowohl was ON-Zeit als auch Dyskinesierate betrifft.

? *Welchen klinischen Nutzen bringt das neue Safinamide den Patienten?*

Der Vorteil liegt in der Wirkung, d. h. Glutamatantagonismus und reversible MAO-B-Hemmung. Durch das günstige pharmakologische Profil könnte sich auch ein positiver prognostischer Effekt ergeben, d. h. der Patient würde nicht nur akut, sondern auch im Verlauf profitieren.

? *Wo sehen Sie die Vorteile einer Add-on-Therapie mit Safinamide?*

Grundsätzlich kann man sagen, dass alle Patienten im Verlauf Levodopa erhalten. Die große Levodopa-Angst ist heute nicht mehr vorhanden, so dass wir wieder etwas früher Levodopa einsetzen. Selbstverständlich gilt immer noch, dass wir bei jüngeren Patienten nach Möglichkeit nicht mit Levodopa beginnen. Wenn wir Levodopa geben, ist es natürlich sehr sinnvoll, den Abbauweg über die Monoaminoxidase zu hemmen, andererseits auch das Ungleichgewicht zwischen dopaminergem und glutamaterger Stimulation positiv zu beeinflussen. Diesen Therapieansatz verfolgen wir schon seit Jahrzehnten, er scheiterte jedoch bisher an Nebenwirkungen und Interaktionen. Wenn sich die Studiendaten bestätigen, könnte die Kombination von Levodopa mit Safinamide relevante Synergieeffekte bringen, von denen wir in der Therapie erheblich profitieren.

Populationsbasierte Kohortenstudie bei Älteren

CAVE: Akute Nierenschäden durch atypische Antipsychotika

Atypische Antipsychotika können u. a. die Nierenfunktion verschlechtern. In einer groß angelegten Datenauswertung wurde die Inzidenz verschiedener Nebenwirkungen der oralen Atypika Olanzapin, Quetiapin und Risperidon bei älteren Menschen untersucht.

In die retrospektive Kohorten-Auswertung flossen die Daten von 97 777 Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter ein, die im kanadischen Ontario zwischen 2003 und 2012 ambulant behandelt und denen orale atypische Antipsychotika neu verschrieben worden waren.

Sie wurden verglichen mit der gleichen Zahl von Älteren ohne diese Medikation. Primärer Studienendpunkt war die stationäre Behandlung aufgrund eines akuten Nierenversagens (AKI) innerhalb der ersten 90 Tage nach Verschreibung bzw. – in einer Subgruppe von je-



weweils 1796 Personen erhoben – die Kreatinin-Serumspiegel (Grenzwert: relativer Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 50\%$ oder absoluter Anstieg um 27 mmol/l [$0,31 \text{ mg/dl}$]). Sekundäre Endpunkte bestanden u.a. in der Krankenhausaufnahme aufgrund Hypotonus, akuten Harnverhalts, neuroleptischen malignen Syndroms (NMS) oder Rhabdomyolyse, Pneumonie oder Myokardinfarkts sowie in der Gesamtmortalität.

Die Teilnehmer waren durchschnittlich 80,7 Jahre alt. Risperidon erhielten 45,7%, Quetiapin

35,3% und Olanzapin 19,0%. Die Einnahme von Atypika vs. Nicht-Einnahme ging mit einem um 73% höheren relativen Risiko (RR) für eine AKI-bedingte Hospitalisierung einher (1002 vs. 602 Personen; RR: 1,73; 95%-KI: 1,55–1,92). Die absolute Risiko-Erhöhung betrug 0,41%.

Dieser Zusammenhang bestand auch in den Subgruppen mit Kreatinin-Bestimmung (5,46% vs. 3,34%; RR: 1,70), aus der sich eine Erhöhung des absoluten Risikos um 2,12% ergibt.

Die Atypika-Einnahme war u. a. auch von einem signifikanten Anstieg des RR für Hypotonus (RR: 1,91) und akuten Harnverhalt (RR: 1,98) begleitet. Ferner bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Sterblichkeit aufgrund jeder Ursache: Für die Gesamtmortalität (6,8% vs. 3,1%) betrug das RR 2,39 (95%-KI: 2,28–2,50).

Ein NMS oder Rhabdomyolyse standen ebenso wenig in einer signifikanten Relation zu den Atypika wie der verordnete Wirkstoff oder dessen Dosis. Vorbestehende chronische Nierenerkrankungen erhöhten das Risiko (RR: 1,61), dies war aber nicht signifikant. **JL**

K Hwang YJ et al.: Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 242-48

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141388

Zertifizierungsfrage 3: Die oralen Atypika standen in keinem(!) Zusammenhang mit

- A einem akuten Nierenversagen
- B einem Hypotonus
- C einem akuten Harnverhalt
- D einem NMS oder einer Rhabdomyolyse
- E der Gesamtsterblichkeit

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



www.gip-global.org

Aktuelle Berichte unter dem Motto „Human Rights in Mental Health“ bietet die Global Initiative for Psychiatry (GIP). U. a. können Sie sich auf der Internetseite dieser kritischen Vereinigung gegen den Missbrauch der Psychiatrie über die jüngsten Aktivitäten in der Ukraine und Georgien informieren.



<http://openthedoors.de>

„open the doors“ ist ein Programm des Bündnisses Bayerische Anti-Stigma Aktion („BASTA“), das sich gegen die Stigmatisierung und Diskriminierung psychisch erkrankter Menschen wendet. Neben Servicematerial finden sich aktuell auf der Website Fotos von der Antistigma-Demonstration in München.



www.uniklinik-duesseldorf.de

Derzeit läuft am LVR-Klinikum Düsseldorf unter den Fittichen von Prof. Wolfgang Gaebel eine Cluster-randomisierte Kontrollgruppenstudie zur Stärkung von Stigma-Bewältigungskompetenz und Empowerment bei Menschen mit psychischen Erkrankungen (STEM). Die Studie hat zum Ziel, die Psychoedukationsangebote um eine entsprechende Gruppenintervention zu erweitern. Sie müssen sich zum centre-for-health-and-society durchklicken.

KOMMENTAR

Diese Studienresultate unterstreichen die bestehenden Sicherheitsbedenken gegenüber einer Verordnung von Atypika bei älteren Menschen und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nutzen-/Risiko-Bewertung, wengleich eine Kausalität nur anzunehmen und nicht bewiesen ist. Neben verschiedenen anderen Nebenwirkungen sollten offenbar auch die Risikoerhöhung für ein akutes Nierenversagen und damit verbundene Symptome wie Hypotonus und akuter Harnverhalt sowie insbesondere die erhöhte Mortalität beachtet werden. Inwieweit dieser Zusammenhang möglicherweise auch auf jüngere Patienten und andere Atypika als Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zutrifft, ist unbekannt.

Multiple Sklerose (MS): Das Therapieziel ist Krankheitsfreiheit

Vier MS-Schlüsselparameter rechtzeitig bremsen

Unter „Krankheitsfreiheit“ wird häufig das Fehlen der harten klinischen Krankheitszeichen verstanden: fehlende Schübe, keine Behinderungsprogression und keine MRT-Aktivität. Wegen ihrer Aussagekraft für die langfristige Krankheitsprogression sollte darüber hinaus auch die Hirnatrophierate, also das Fehlen der MS-typischen degenerativen Prozesse im Gehirn, in die Definition der Krankheitsfreiheit mit einbezogen werden, wie führende MS-Experten beim diesjährigen ACTRIMS/ECTRIMS-Kongress in Boston, USA, forderten.¹ Welche neuen Daten gibt es zur Rolle der Hirnatrophie bei MS? Ist das Therapieziel „Krankheitsfreiheit bei MS“ heute noch ein nahezu unerreichbarer Wunsch oder kommen wir ihm mittlerweile ein Stück näher? Wie muss eine erfolgreiche Therapiestrategie aussehen? Diese Fragen standen im Fokus eines Pressegesprächs in München.

Die Behandlungsziele bei Multipler Sklerose haben sich in jüngster Zeit erheblich verändert. „Aufgrund neuer Erkenntnisse können wir die MS nun wirksamer therapieren“, betonte Professor Tjalf Ziemssen, Dresden.

Vier Schlüsselparameter für Krankheitsaktivität

Denn in der MS-Therapie geht es heute um mehr als nur die Schubrate zu reduzieren. „Wir möchten der Krankheit möglichst vollständig Einhalt gebieten. Das verstehen wir unter Krankheitsfreiheit“, präzisierte Ziemssen. Neben der Reduktion der Schübe gelte es daher auch, die Behinderungsprogression effektiv zu verzögern und die Läsionsaktivität im Gehirn einzudämmen.

Wie auf dem ACTRIMS/ECTRIMS in Boston erneut gezeigt wurde, gewinnt darüber hinaus die Hirnatrophierate bzw. der Verlust an Gehirnmasse als aussagekräftiger Parameter für langfristige Krankheitsprogression zunehmend an Bedeutung. Denn MS-Patienten erleiden neben den fokalen läsionsbedingten Schäden auch einen diffusen degenerativ bedingten Verlust von Gehirngewebe. Deshalb sollte bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität als viertes Attribut auch der Verlust an Hirnvolumen, messbar anhand der Hirnatrophie, hinzugezogen werden.

Der Rückgang des Hirnvolumens korreliert nicht nur mit Behinderung nach EDSS (Extended Disability Status Scale) und der Schwere der Erkrankung, sondern auch mit zunehmenden kognitiven Beeinträchtigungen. Je massiver sich

Hirnatrophie zu erreichen. Für den Patienten kann dies einen längeren Erhalt von mentaler Gesundheit, Vitalität, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität bedeuten.“

Fingolimod: Wirksamkeit auf vier Ebenen

Dass Fingolimod alle vier Parameter signifikant beeinflussen kann, zeigen konsistent alle Phase-II/III-Studien. In einer Subgruppenanalyse der Studie TRANSFORMS (Trial assessing injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting-Multiple Sclerosis) reduzierte Gilenya® bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität die Schubrate innerhalb eines Jahres um 61% im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. ($p < 0,001$)^{2*}. Gepoolte Daten der FREEDOMS- und FREEDOMS-II-Studie belegen außerdem, dass Fingolimod im Vergleich zu Placebo die nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 45% ($p = 0,016$), die Bildung neuer T2-Läsionen um 69% ($p < 0,001$) und die Hirnatrophierate um 46% senken kann.* Dass diese stabilisierende Wirkung auf die Hirnatrophierate auch langfristig erhalten bleibt, zeigen laut Ziemssen die Daten der Langzeit-Follow-up-Studie LONGTERMS über bis zu sechs Jahre sowie eine Phase-II-Extensionsstudie über sieben Jahre:⁴ Während der gesamten Studiendauer blieb die Hirnatrophierate auf dem Niveau von Gesunden. Insgesamt hatten die Patienten unter Fingolimod eine viermal höhere Wahrscheinlichkeit für Krankheitsfreiheit hinsichtlich der vier Schlüsselparameter Schubrate, Behinderungsprogression, MRT-Aktivität und Hirnatrophierate als unter Placebo ($p < 0,001$, s. Abb. 1)¹.

Wachsende Real-life-Erfahrungen mit Fingolimod

Neben den Daten aus den klinischen Studien spielen sowohl für Ärzte als auch für Patienten die Erfahrungen in der täglichen Praxis eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung. Wie die prospektive Registerstudie PANGAEA (Post-Authorization Non-interventional German sAfety study of gilEnYA in RRMS patients; $n = 3641$) darlegt, weisen die Erfahrungen aus dem Therapiealltag in die gleiche Richtung wie die in den Studien mit Fingolimod gewonnenen Daten, so Ziemssen. Nach einer Zwischenauswertung (nach bis zu 24 Monaten) waren 63% der Patienten nach Umstellung auf Fingolimod schubfrei. Der Behinderungsgrad blieb nach 18 Monaten bei 80%, nach zwei

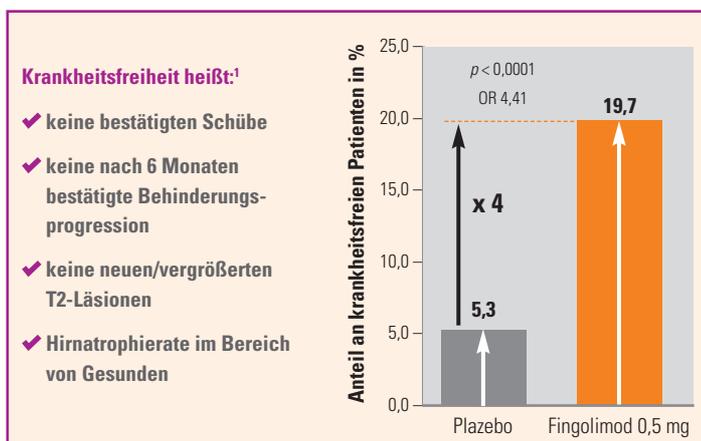


Abb. 1 Unter Fingolimod haben MS-Patienten eine viermal höhere Wahrscheinlichkeit, einen krankheitsfreien Status hinsichtlich der vier MS-Parameter zu erreichen als unter Placebo (Odds Ratio 4,41; $p < 0,0001$).¹

Die Vorteile von Gilenya® auf einen Blick

- Gilenya® (Fingolimod) kann die vier Schlüsselp Parameter bei MS – Schubrate, Behinderungsprogression, MRT-Aktivität und Hirnatrophierate – hochwirksam reduzieren.^{2,3}
- Die Bedeutung der Hirnatrophierate für weiteren Krankheitsverlauf und der positive Einfluss von Gilenya® auf diesen Parameter wurden erneut bestätigt.⁴
- Der rechtzeitige Einsatz von Gilenya® kann eine langfristige Kontrolle der MS gewährleisten.^{8,9}
- Umfangreiche und langjährige Erfahrungen in Studien und Praxis mit weltweit mehr als 100 000 Patienten belegen die gute Sicherheit und gute Verträglichkeit von Gilenya®.⁵

Jahren bei 93% der Patienten stabil, bei jedem zehnten Patienten wurde sogar eine Verbesserung des EDSS-Scores festgestellt. Über 90% der Ärzte und Patienten bewerteten die Wirksamkeit von Fingolimod mit „gut“ oder „sehr gut“. Diese Erfahrungen mit Fingolimod führten – zusammen mit der guten Verträglichkeit – zu hoher Adhärenz: 83% der Patienten setzten die Behandlung fort und verblieben in der Studie.⁵ *Ziemssen* zusammenfassend: „Mit Fingolimod kann der Wunsch nach „Krankheitsfreiheit“ für viele MS-Patienten auch langfristig schon Realität werden. Das bedeutet, dass die meist noch jungen Patienten über lange Zeit ein nahezu normales Leben führen können.“

Krankheitsfreiheit dank frühzeitigem Therapiebeginn

„Entscheidend für den langfristigen Erfolg einer Therapie ist jedoch, dass Patienten das richtige Medikament zur richtigen Zeit bekommen“, betonte *Professor Matthias Mäurer*, Bad Mergentheim. Was initial versäumt wird, lässt sich in der

Langzeittherapie nicht mehr aufholen, so *Mäurer*. Was für die Therapieeinstellung bekannt ist, gilt auch für die Therapieoptimierung: Das Window of Opportunity, also die Zeit, in der ein Patient am meisten vom Therapiewechsel profitiert, darf nicht verpasst werden. Erfolgt die Umstellung zu spät, nimmt man dem Patienten die Chance, mit der bestmöglichen Therapie den Krankheitsverlauf dauerhaft günstig zu beeinflussen.⁶ In Deutschland wird im Vergleich zu anderen europäischen Ländern noch häufig zu spät umgestellt.⁷ Die Folgen für den Patienten können fatal sein: Schübe, Einschränkung seiner motorischen Fähigkeiten und verlorengangenes Nervengewebe. *Mäurer* fordert daher ein unmittelbares und nachhaltiges Handeln. Denn eine rechtzeitige Behandlung mit einer geeigneten Therapie ist entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf.

Aktuelle Zulassungserweiterung durch die EMA

Eine solche Therapiestrategie sei im Falle von Fingolimod aufgrund der guten und konsistenten Daten und der umfangreichen Erfahrung auch sehr zu befürworten, so *Mäurer*. Eine klare Richtung geben die aktualisierten Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS (Version 2014) vor. Darin wird zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen der MS unterschieden. Fingolimod ist den Leitlinien zufolge eines der Medikamente der ersten Wahl bei Patienten mit aktivem oder hochaktivem Verlauf. Die aktuelle Zulassungserweiterung der EMA für Fingolimod unterstützt dieses Konzept der rechtzeitigen Therapieoptimierung: Danach können Patienten, die trotz der Behandlung mit mindestens einer verlaufsmodifizierenden Vortherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben, auf Fingolimod umgestellt werden – unabhängig von der Art der vorherigen Behandlung.

Fingolimod rechtzeitig einsetzen

Dass MS-Patienten von einer rechtzeitigen Umstellung auf Fingolimod profitieren, wurde in den Extensionsphasen der Studien TRANSFORMS und FREEDOMS über bis zu 4,5 Jahre nachgewiesen. So wurde bei jenen Patienten, die bereits von Studienbeginn an Fingolimod erhalten hatten, verglichen mit einer zwei Jahre später erfolgten Umstellung eine niedrigere Schubrate registriert ($p < 0,001$). Auch der Anteil von Patienten ohne MRT-Aktivität ($p \leq 0,017$) war signifikant höher.

Darüber hinaus war die Hirn-atrophierate bei früher Einnahme von Fingolimod deutlich niedriger ($p \leq 0,05$).^{8,9} Der Benefit der frühen Gabe kann nach verzögertem Wechsel also nicht aufgeholt werden.

„Soll Patienten mit hochaktiver oder fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz Basistherapie die Chance auf eine langfristige Krankheitsfreiheit geboten werden, ist eine rechtzeitige Therapieoptimierung sinnvoll. Fingolimod gehört laut den entsprechenden Leitlinien bei diesen Patienten zu den Mitteln der ersten Wahl und hat sich auch in der Langzeitanwendung als wirksam und gut verträglich erwiesen“, fasste *Mäurer* zusammen.

Und was erwartet der Patient?

Eine Therapie kann aber nur dann ihre optimale Wirksamkeit entfalten, wenn die Patienten motiviert sind, sie regelmäßig einzunehmen, wie *Professor Stefan Braune*, Prien, erläuterte. Entscheidend sei hier ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis. „Der Patient muss von Anfang an in die Therapieentscheidungen eingebunden werden“, so *Braune*. Neben der Wirksamkeit spielt für die meisten Patienten auch die Sicherheit eine große Rolle bei der Therapieentscheidung. Für Fingolimod spricht, dass weltweit bereits mehr als 100 000 Patienten behandelt wurden und das Sicherheitsprofil dadurch gut bekannt ist.¹⁰ Auch das Therapieschema wirkt sich auf die Adhärenz aus, so *Braune*. Die einfache, einmal tägliche Anwendung kommt den Patientenbedürfnissen sehr entgegen. „Patienten, die Fingolimod einnehmen, wollen ihre Therapie in der Regel beibehalten“, fasst *Braune* zusammen. „Stabil eingestellte Patienten kommen normalerweise nur noch einmal im Quartal in die Praxis, um die klinische Situation und die Laborwerte überprüfen zu lassen und sich ihr Rezept abzuholen.“

Quellen

- 1 Kappos L et al., Abstract 1570, Free Communication FC 1.5, Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston, Massachusetts, September 2014
- 2 Cohen J et al., J Neurol 2013; 260(8): 2023-2032
- 3 Bergvall et al., Poster P03.174, AAN 2014; Philadelphia, Pennsylvania
- 4 Radue EW et al., Abstract 1346, Poster 439, Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston, Massachusetts, September 2014
- 5 Ziemssen T et al., Poster P3.152, AAN, Philadelphia, 2014
- 6 Tintoré M, Int MS J 2007; 14(1): 5-10
- 7 Mäurer et al., Eur J Neurol 2011; 18(8): 1036-1045
- 8 Kappos L et al.; Poster P979, ECTRIMS; Lyon, 2012
- 9 Khatri B et al., Abstract 0219 und Vortrag, ENS, Prag, 2012
- 10 Novartis, Data on file

* Die Daten entstammen Posthoc- oder Subgruppen-Analysen und haben daher eingeschränkte Aussagekraft.

IMPRESSUM

Herausgeber: GfI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Pressegespräch „Krankheitsfreiheit bei MS – hochfliegender Traum oder Realität?“, München, 22.10.2014

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

Mit freundlicher Unterstützung durch Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Kinder mit MS

Wie entwickeln sich die kognitiven Funktionen?

Die Multiple Sklerose wird typischerweise bei jungen bis mittelalten Erwachsenen diagnostiziert. Etwa 2 bis 5% der Fälle betreffen aber Kinder oder Heranwachsende. Wie manifestiert sich das Leiden bei ihnen?

Unterschiede in der Klinik der MS bei Kindern versus Erwachsenen könnten auf einer unterschiedlichen Pathophysiologie beruhen oder darauf, dass derselbe pathogene Prozess auf ein unterschiedliches Substrat trifft – bei Kindern sind ZNS und Immunsystem noch unreif. Man weiß, dass bei pädiatrischer MS die Entzündung ausgeprägter ist als in höheren Altersgruppen; damit einher gehen häufigere Rezidive, ein höheres Volumen von T2-Läsionen im MRI und oft ein polyfokaler Beginn. Ein Teil der Erkrankungen erfüllt zu Beginn die Kriterien einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis, stellt sich später aber als MS heraus.

Die neurologischen, motorischen und kognitiven Verläufe unterscheiden sich zwischen Erwachsenen und Kindern mit MS. Die neurokognitive Prognose ist besonders undurchsichtig. Im Kindesalter ist die Myelinisierung im ZNS in vollem Gange; eine entzündliche Demyelinisierung

kann atypische oder unvollständige Verbindungen in der weißen Hirnsubstanz nach sich ziehen. Ob die Plastizität des Gehirns im jungen Alter solche Schäden wieder ausgleichen kann, ist unklar.

Zur Entwicklung der Kognition bei pädiatrischer MS wurde bisher wenig publiziert. Zwei Italienerinnen von der Universität in Padua haben den Erkenntnisstand dazu anhand der neuesten Literatur aktualisiert.

Eine Beeinträchtigung der globalen kognitiven Funktion wird für 30 bis 80% der Kinder mit MS angegeben. Der Intelligenzquotient ist meist besser erhalten als die neuropsychologischen Funktionen; hier wurden Defizite bei Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und bei Aspekten der Sprache und der visuell-motorischen Domänen beschrieben. Im Verlauf zeigt sich ein Rückstand in der mit der Entwicklung

einhergehenden Reifungsprozesse.

Die Daten zu klinischen Korrelaten einer kognitiven Verschlechterung sind spärlich. Ein Zusammenhang mit dem Alter bei der MS-Diagnose wurde postuliert, hat sich aber nicht bestätigt. Ob eine krankheitsmodifizierende Therapie (z. B. mit Beta-Interferon) den Verlauf der Kognition beeinflusst, ist nicht geklärt.

MRI-Befunde wurden bei Erwachsenen mit MS mit kognitiven Einschränkungen korreliert. Beschriebene Assoziationen konnten aber oft nicht repliziert werden. Bei Kindern steht man mit solchen Untersuchungen erst am Anfang. Ein Zusammenhang zwischen regionalem Hirnvolumen (vor allem dem Thalamus-Volumen) deutet sich aber an.

Für die Forschung bleibt noch viel zu tun. Die Autorinnen wünschen sich Multicenterstudien mit geprüften Protokollen zur Bestimmung der kognitiven Funktionen und mit einheitlichen Kriterien für deren Anomalien. Längsschnittstudien sollten MS-Kinder möglichst bis zum Erwachsenenalter verfolgen.

WE

Suppiej A et al.: Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1385-92

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141390

Erstes pegyliertes Interferon bei RRMS

Bewährte Wirkung – niedrige Applikationsfrequenz

Seit Juli 2014 ist mit Peginterferon beta-1a ein pegyliertes Interferon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Peginterferon beta-1a verbindet die bekannten positiven Eigenschaften der Interferone mit einer niedrigen Applikationsfrequenz: Es wird nur alle zwei Wochen subkutan verabreicht, und zwar mit einem komfortablen Autoinjektor. Anlässlich der Jahrestagung der DGN präsentierten namhafte MS-Experten die Resultate der Zulassungsstudie ADVANCE.

Peginterferon unterscheidet sich von den herkömmlichen Interferonen durch die Pegylierung. Dabei wird IFNβ-1a über einen Linker an ein einzelnes lineares Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Molekül mit einer Größe von 20 kDa gebunden. Auf diese Weise verlängert sich die Halbwertszeit, die IFN-Exposition erhöht sich.

Die Zulassung von Peginterferon beta-1a s.c. basiert auf den Resultaten der ADVANCE-Studie, eine randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Aufgenommen wurden mehr als 1500 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren und mit einem EDSS-

Score ≤ 5. Sie wurden zu Plazebo (n = 500), Peginterferon 125 µg s.c. alle zwei Wochen (n = 512) und Peginterferon 125 µg s.c. alle vier Wochen (n = 500) randomisiert.

Im Vergleich zu Plazebo verringerte Peginterferon beta-1a alle zwei Wochen die jährliche Schubrate (Annualized Relapse Rate; ARR) nach einem Jahr signifikant um 36% Pro ($p = 0,0007$). Das Risiko einer nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression ging unter Peginterferon beta-1a s.c. signifikant um 38% ($p = 0,0383$) bzw. in der Post-hoc-Analyse um 54% ($p = 0,0069$) zurück. Außerdem redu-

zierte Peginterferon nach einem Jahr verglichen mit Plazebo die mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder (Gd+) Läsionen signifikant um 86% ($p < 0,0001$). Insgesamt blieben 34% der Patienten unter Peginterferon beta-1a alle zwei Wochen im ersten Therapiejahr frei von messbarer Krankheitsaktivität. Dies sind signifikant mehr Patienten als in der Plazebogruppe (15%; $p < 0,0001$).

Die Wirksamkeit von Peginterferon bleibt über die plazebokontrollierte Phase im ersten Studienjahr erhalten. Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Düsseldorf: „Die gute Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil, verbunden mit einem niedrigen Dosierungsintervall gibt MS-Patienten die Möglichkeit einer längeren therapiefreien Zeit.“ Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Peginterferon entsprach dem der Interferone in der MS-Therapie.

GS

SYMPOSIUM

Wissenschaftliches Launch-Symposium „PLEGRIDY® MS-Therapie: Vielfalt und Individualisierung“, Neurowoche 2014, München, 16.09.2014. Veranstalter: Biogen Idec GmbH

Peginterferonβ-1a: Plegridy® Autoinjektor: Plegridy® Fertigpen

Stürze bei MS

Den Sturzmechanismen auf der Spur

Multiple Sklerose disponiert offenbar zu Stürzen. In Studien wurde gezeigt, dass mehr als 50% dieser Patienten innerhalb weniger Monate mindestens einmal hinfallen. Man würde gerne wissen, warum dies geschieht und was sich dabei abspielt.

Die Stürze von MS-Patienten ziehen oft Verletzungen nach sich und können tödlich enden. Zumindest schränken sie die Lebensqualität ein. Die Betroffenen werden ängstlich und nehmen weniger am gesellschaftlichen Leben teil.

Auch Gesunde stürzen. Häufig handelt es sich dabei um ältere Menschen. Deren Stürze wurden öfter ausgiebig untersucht. Weniger weiß man über die Stürze von MS-Patienten. Was über diese bisher berichtet wurde, erscheint nicht immer schlüssig.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe sammelte Daten zu diesem Thema mit Hilfe einer prospektiven Kohortenstudie von sechs Monaten Dauer. Eingeschlossen wurden 58 Patienten mit MS und 58 vergleichbare gesunde Kontrollpersonen, die selbstständig lebten. Ausgewertet werden konnten am Ende 90% bzw. 84% der Teilnehmer. Sie notierten ihre Stürze samt der jeweiligen Begleitumstände.

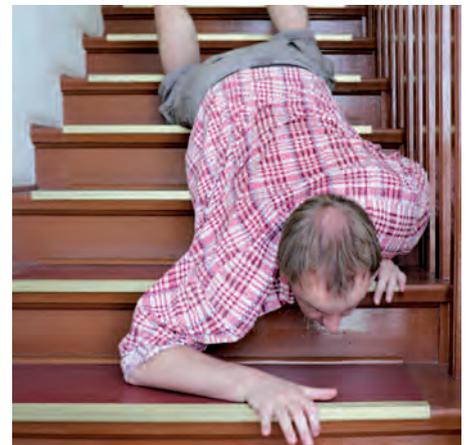
Mindestens einmal im Studienzeitraum stürzten 71,2% der MS-Patienten und 40,8% der Kontrollen, mindestens zweimal 48,1% bzw. 18,4%. Zu Verletzungen durch Stürze kam es bei 42,3% versus 20,4%. Die Zeit bis zum ersten Sturz und die Zeit bis zu einem zweiten Sturz waren bei den MS-Patienten signifikant kürzer als bei den Gesunden (Hazard Ratio für die MS-Patienten 1,87 bzw. 2,87). Die MS-Patienten gaben an, etwa gleich oft innerhalb und außerhalb der Wohnung hingefallen zu sein; die Kontrollen stürzten mehr im Freien (in 86%). Während die Kontrollpersonen gerne auf glatten Flächen ausrutschten, war bei den MS-Patienten der Auslöser für einen Sturz öfter eine Ablenkung (31% versus 7%); manchmal war bei MS auch Fatigue oder Hitzeempfindlichkeit schuld an einem Sturz.

Bei den Verletzungen, die durch Stürze entstanden, waren beispielsweise Schnitte oder blaue Flecken. Schwere Folgen kamen nicht vor. Um die Häufigkeit von Frakturen oder von Todesfällen abzuschätzen, müsste man erheblich größere Probandenzahlen untersuchen. Frakturen oder Krankenhausaufnahmen sind auch bei „normalen“ älteren Menschen nur mit rund 5% der Stürze verbunden.

Das Hinfallen ist offensichtlich bei MS-Patienten gefährlicher als bei anderen Menschen. Pro-

phylaxe wäre wünschenswert. Wie man den Stürzen dieser Patienten vorbeugt, müsste mit Hilfe umfangreicherer Studien herausgefunden werden.

WE
 Mazumder R et al.: Falls in people with multiple sclerosis compared with falls in healthy controls. *PLoS One* 9(8): e105673 (Epub)
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141391



Die Studiendaten von Glatirameracetat überzeugen

Erfordernisse der modernen Basistherapie werden erfüllt

Die Pathomechanismen der Multiplen Sklerose werden immer weiter erforscht und identifiziert. Dadurch stehen auch wieder bewährte Substanzen wie Glatirameracetat im Fokus. Dass dieser Wirkstoff nach wie vor den Erfordernissen einer modernen Therapie genügt, wurde im Rahmen der diesjährigen Neurowoche diskutiert.

Mit Hilfe der modernen Bildgebungsverfahren wie die vollautomatische Quantifizierung T1-hypointenser Läsionen durch hochauflösendes dreidimensionales T1-gewichtetes Gradienten-Echo-MRT (MP RAGE) lässt sich heute beweisen, dass die schubförmige MS schon in der Frühphase mit Gewebeerlust einhergeht und die Therapie deshalb so früh wie möglich begonnen werden sollte. Welche Vorteile der frühe Einsatz von Glatirameracetat bringt, zeigen die Fünf-Jahres-Daten der PreCISE-Studie: Erstens wurde die Dauer bis zum zweiten Schub, also bis zur Entwicklung der klinisch gesicherten MS (CIMS), gegenüber einem späten Therapiebeginn um fast 1000 Tage verlängert. Zweitens wurde die Reduktion des Hirnvolumens (sekundärer Endpunkt) um 28% vermindert. Damit wurde bewiesen, dass Glatirameracetat auch neurodegenerative Prozesse positiv beeinflusst. Wegen der Überlegenheit von Glatirameracetat wurde die Studie vorzeitig entblindet.

Für den Immunmodulator Glatirameracetat liegen inzwischen 20-Jahresdaten vor, dies entspricht über zwei Millionen Patientenjahren. Von den kontinuierlich behandelten Patienten verblieben 23,3% schubfrei, und über 60% hatten nach 20 Jahren immer noch einen EDSS (Expanded Disability Status Scale) < 4. In der Expansionsphase der Zulassungsstudie nahmen von

64 der 74 Patienten an einer MRT-Studie teil. Hier zeigte sich, dass der EDSS u. a. mit dem gesamten Hirnvolumen ($p = 0,001$), dem Volumen der grauen Substanz und dem Gesamtvolumen der T1- und T2-Läsionen ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,005$) verbunden war, nicht jedoch mit dem Volumen der weißen Substanz. Am stärksten ausgeprägt war die Korrelation des EDSS mit der N-Acetylaspartat/N-Acetylaspartylglutamat (NAA/NAAG)-Ratio ($p < 0,001$), die als Maß der funktionellen Integrität der neuronalen Verbände gilt. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten auch 20 Jahre nach Behandlungsbeginn von der Therapie mit Glatirameracetat profitieren können.

Nach wie vor treten unter Glatirameracetat kaum grippeähnliche Nebenwirkungen auf, auch die häufig auftretende Fatigue bei MS-Patienten kann mit dem Immunmodulator verringert werden. Der Wirkstoff gilt aufgrund seines gut dokumentierten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nach wie vor als Therapie der Wahl für die Basistherapie der MS. Mit weiteren Studien sollen die langjährige Erfahrung mit Glatirameracetat und der nachgewiesene Nutzen für MS-Patienten untermauert werden. **GS**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Copaxone®: Gestern – Heute – Morgen“, Neurowoche 2014, München, 16.09.2014. Veranstalter: Teva
 Glatirameracetat: Copaxone®

Alemtuzumab in der Behandlung der aktiven RRMS

Anhaltende Wirksamkeit und gutes Sicherheitsprofil wurden bestätigt

Seit über einem Jahr ist der monoklonale Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®; Genzyme) in der EU zur Behandlung der aktiven schubförmig-remittierenden MS (RRMS) – definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung – zugelassen. Sein nachhaltiger Therapieeffekt und seine Sicherheit wurden in mehreren Studien bestätigt.

Durch die Zulassung von Alemtuzumab haben sich die Möglichkeiten erweitert, Patienten mit aktiver MS wirksam zu behandeln. Die Therapieentscheidungen können somit zunehmend individuell getroffen werden. Wie wichtig bei Patienten mit entsprechenden Krankheitszeichen die frühzeitige Behandlung ist, verdeutlicht die Kasuistik einer 38-jährigen Frau mit seit zwei Wochen bestehender Taubheit/Schwäche im rechten Bein und Fatigue, die anlässlich des ACTRIMS/ECTRIMS Kongresses in Boston vorgestellt wurde. Die verheiratete Mutter von zwei Kindern arbeitet Vollzeit. Vor zehn Monaten hatte sie schon einmal „alles doppelt gesehen“, was aber rasch wieder abklang und auf Stress zurückgeführt wurde. Sie war in ihrer Fähigkeit zum Multi-Tasking eingeschränkt, lastete dies aber Schlafmangel und Verpflichtungen im Haushalt an. Kürzlich bemerkte sie ein elektrisierendes Gefühl entlang der Wirbelsäule beim Vorbeugen des Kopfes. Sie klagte über verstärkten Harndrang.

Neurologische Untersuchungen ergaben unter anderem ein positives Lher-

mitte-Zeichen, abnehmende Empfindlichkeit für Nadelstiche in der linken unteren Extremität, eine leicht verminderte Berührungssensitivität des rechten Beins distal und eine reduzierte propriozeptive Wahrnehmung im rechten großen Zeh. Die Patientin zeigte eine motorische Schwäche in den rechten unteren Extremitäten. Die Reflexe waren durchweg verstärkt, rechts wurde ein Babinski-Zeichen festgestellt. Die Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit ergab 5/ μ l Lymphozyten und oligoklonale Banden. Das MRT in verschiedenen Ebenen ergab dann weitere Hinweise auf eine bestehende Multiple Sklerose. All diese Untersuchungsergebnisse sicherten die Diagnose einer MS. Bei der Patientin wurde eine Therapie mit Alemtuzumab eingeleitet.

Ziel: „Reset des Immunsystems“

Alemtuzumab bindet selektiv an das Oberflächenprotein CD52. Dies führt zu einer selektiven Depletion der T- und B-Lymphozyten. Innerhalb von Wochen

setzt eine in charakteristischem Muster ablaufende Repopulation von T- und B-Lymphozyten ein. Dieser Mechanismus führt zu einem besser ausbalancierten Immunsystem. Dabei wird das angeborene Immunsystem kaum beeinflusst.¹

Präklinische Studien deuten darauf hin, dass nach Behandlung mit Alemtuzumab

- eine signifikante Anzahl an Immunzellen einschließlich der Lymphozyten in den lymphoiden Organen verbleiben² und
- die verbleibenden Lymphozyten ihre normale Funktion beibehalten.^{3,4}

Nachhaltige Wirksamkeit

In CAMMS223, eine offene dreiarmlige Phase-II-Studie, wurden 334 therapie-naive Patienten mit RRMS im Frühstadium eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Sie erhielten 12 mg oder 24 mg Alemtuzumab (i.v. in 2 oder 3 kurzen jährlichen Behandlungsphasen, und zwar fünf Tage in Monat 0, drei Tage in Monat 12 und drei Tage in Monat 24). Aktiver Komparator war subkutanes Interferon beta-1a (IFN β -1a s.c.) 44 μ g 3 x wöchentlich.⁵ Die Patienten konnten nach 36 Monaten in die Langzeitbeobachtungsstudie wechseln.⁶

Über den Zeitraum von fünf Jahren wurde bei 53% der Alemtuzumab-Patienten der mittlere EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) gebessert. 84% waren progressionsfrei und 68% schubfrei. Die jährliche Schubrate lag bei 0,12 bei Alemtuzumab-behandelten Patienten vs. 0,35 bei IFN-behandelten Patienten (Abb. 1). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos durch Alemtuzumab um 66% ($p < 0,0001$). Die über sechs Monate anhaltende Behinderungsprogression wurde unter Alemtuzumab signifikant um 69% reduziert ($p = 0,0005$).⁶

Wirksamkeit und Sicherheit über vier Jahre bestätigt

In zwei Phase-III-Studien mit RRMS-Patienten, die entweder therapie-naiv waren (CARE-MS I) oder unter der vorherigen Therapie Schübe erlitten hatten (CARE-MS II), wurde Alemtuzumab oder IFN β -1a verabreicht. Den Studien schloss sich eine zweijährige Extensionsphase an.

In CARE-MS I genügten 73% der insgesamt 349 Patienten die zwei Behandlungsphasen der Kernstudie. Die ARR während Jahr 3 bzw. 4 lagen ähnlich niedrig wie in der Kernstudie.⁷ 73,5% der Patienten wiesen während der vier Studienjahre einen stabilen oder sogar verbesserten EDSS-Score auf. Im Jahr 4 waren 83% der Patienten frei von einer

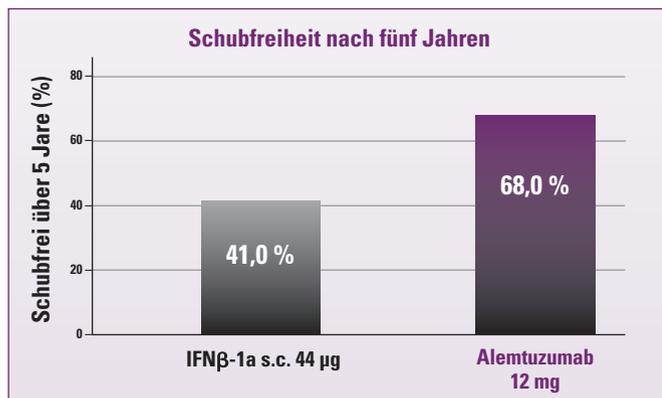


Abb. 1: Unter der Therapie mit Alemtuzumab waren 68,0% der Patienten schubfrei vs. 41,0% unter IFN β -1a [nach Coles et al., 2012]

über sechs Monate anhaltenden Akkumulation von Behinderung (SAD = Sustained Accumulation of Disability).

In CARE-MS II wurde die hohe Wirksamkeit von Alemtuzumab an vorbehandelten RRMS-Patienten gegenüber 3 x wöchentl. 44 µg IFNβ-1a (s.c.) gezeigt.⁸ Die Auswertung der Verlängerung zeigt, dass die Wirksamkeit von Alemtuzumab über vier Jahre erhalten bleibt. Die ARR in Jahr 3 und 4 lagen bei 0,22 bzw. 0,23 und waren ebenso niedrig wie in der Kernstudie.

Der Grad der Behinderung blieb innerhalb der vier Jahre bei 66,2% der Patienten entweder stabil oder verbesserte sich sogar noch weiter. Im vierten Jahr waren 76% der Patienten frei von einer über sechs Monate anhaltenden Akkumulation von Behinderung.

Frei von MS-Aktivität im MRT

Nach der Auswertung von 393 vorbehandelten Studienteilnehmern, die in die Extension eintraten, erhielten etwa 68% der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im ersten Jahr der Verlängerung keine dritte Behandlungsphase. Es zeigte sich ein konstanter Therapieeffekt bzgl.

wichtiger Messwerte der Krankheitsaktivität. Die zweijährige Wirksamkeit hielt auch nach drei Jahren an, so bei Gd-anreichernden Läsionen (13,5% vs. 8,7%), neuen/vergrößerten hyperintensiven T₂-Läsionen (31,0% vs. 23,7%) und neuen hypointensen T₁-Läsionen (12,5% vs. 7,2%). Nach zwei- bzw. dreijähriger Therapie frei von jeglicher MRT-Aktivität waren 76% bzw. 68% der Patienten.

Außerdem verringerte Alemtuzumab die Zunahme der Hirnatrophie: Die Atrophierate, gemessen anhand der Hirnparenchymfraktion, die sich bereits nach zwei Jahren verringert hatte, verlangsamte sich im dritten Jahr weiter. Die mittlere jährliche Atrophierate lag am Ende bei -0,10.⁹

Positives Nutzen-Risiko-Profil

Alemtuzumab weist nach den Studien- daten ein konsistentes Sicherheitsprofil auf. Neben infusionsassoziierten Reaktionen und mäßig erhöhtem Infektionsrisiko sind mögliche Nebenwirkungen Nephropathien, Autoimmunerkrankungen wie idiopathisch thrombozytopenische Purpura und Schilddrüsenfunktionsstörungen. Potenzielle Begleitreaktionen sind bei

IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle: ACTRIMS/ECTRIMS Kongress, Boston; 10.-13. September 2014

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg

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

regelmäßigem Monitoring meist frühzeitig zu erkennen und gut zu behandeln.¹⁰

Quellen

- 1 Fox EJ, *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1789-1797
- 2 Hu Y et al., *Immunology* 2009; 128: 260-270
- 3 Turner MJ et al., *ECTRIMS* 2010; Poster 427
- 4 Turner MJ et al., *ECTRIMS* 2011; Poster 791
- 5 Coles AJ et al., *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801
- 6 Coles AJ et al., *Neurology* 2012; 78: 1069-1078
- 7 Coles AJ et al., *ACTRIMS-ECTRIMS* 2014, Boston/USA, 10.-13. September, P90, <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/getfile.php?d=672&t=f&> (eingesehen am 26.09.2014)
- 8 Hartung H-P et al., *ACTRIMS-ECTRIMS* 2014, Boston/USA, 10.-13. September, P43, <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/getfile.php?d=671&t=f&> (eingesehen am 26.09.2014)
- 9 Fisher E et al., *ACTRIMS-ECTRIMS* 2014, Boston/USA, 10.-13. September, P103, <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/getfile.php?d=731&t=f&> (eingesehen am 31.10.2014)
- 10 Fachinformation Lemtrada®, Stand Dezember 2013



Interview mit David Meeker, Präsident und CEO von Genzyme

? Wie unterscheidet sich Genzyme von anderen pharmazeutischen Unternehmen?

Im Mittelpunkt von Genzyme stehen seltene Erkrankungen. Weil die Patientengruppen so klein sind, ist die Zusammenarbeit mit Patienten enger. Unsere Herausforderung besteht immer wieder darin, die richtigen Patienten zu finden und ihnen dann unsere Medikamente zugänglich zu machen. Das gilt ebenso für den Bereich Multiple Sklerose. Ich will unsere Medikamente nie-

mandem verkaufen, der sie nicht benötigt. Ich denke, dass wir mit der Umsetzung dieses Grundsatzes wirklich Erfahrung haben, es ist der Mittelpunkt unseres Bemühens und eines der Erfolgsgeheimnisse von Genzyme.

? Können Sie kurz beschreiben, was Genzyme charakterisiert?

Das Verstehen des Patienten sowie die Verpflichtung gegenüber der Wissenschaft und das lösungsorientierte Denken.

? Wie wichtig sind Teriflunomid und Alemtuzumab für Genzyme?

Diese beiden Produkte sind für Menschen mit Multipler Sklerose wichtige Optionen. Mit MS-Patienten sollte dis-

kutiert werden, ob sie von Teriflunomid oder Alemtuzumab profitieren könnten. „Ist Teriflunomid eine Möglichkeit?“, „Ist Alemtuzumab eine Option?“ Aus dieser Perspektive betrachtet, sind die beiden Therapien ungeheuer wichtig.

? Welche Zukunftsvisionen haben Sie?

Nun, wir möchten natürlich alle Vorteile vor allem von Alemtuzumab verstehen. Weitere Forschungen sollen uns zum Beispiel zu den folgenden Themen Aufschluss geben: Gibt es einen neuroprotektiven oder einen neuronalen Reparationseffekt? Außerdem möchten wir herausfinden, wie wir die Lebensqualität der Patienten mit Multipler Sklerose verbessern können, beispielsweise durch Reduktion der Spasizität.



Burnout der Neurologen

13-11-2014: Ein Burnout kommt bei Ärzten häufiger vor als in anderen Berufen, und unter den verschiedenen Fachgebieten nehmen Neurologen (in den USA) mit mehr als 50% Betroffener den Spitzenplatz ein. Sie weisen auch die ungünstige Life-/Work-Balance auf. Die Erschöpfungssymptomatik wird dabei nicht immer wahrgenommen und kann nicht zuletzt auch zu mangelnder Empathie mit Patienten und Behandlungsfehlern führen. Die American Academy of Neurology will ihren Mitgliedern jetzt Beratungen zum Umgang mit Zeitdruck, Dokumentationsaufwand und allgemeinem Stressmanagement nahebringen.

Ebola-Versorgung in Westafrika

13-11-2014: In den drei westafrikanischen Ländern Guinea, Sierra Leone und Liberia hat der Ebola-Ausbruch im März 2014 inzwischen mehr als 5000 Todesopfer gefordert. Die UN Ebola Response Mission (UNMEER) hat erneut auf die massiven Betreuungslücken hingewiesen. So stehen in Sierra Leone statt der benötigten 1864 nur 288 Betten zur Verfügung. Doch das ist nicht das einzige Defizit: In dem einzigen Ebola-Behandlungszentrum im Süden von Sierra Leone, in Bandajuma (60 Betten) traten jüngst 400 Mitarbeiter in den Streik, weil die Regierung die vereinbarten Risikozuschläge nicht zahlt.

Suicide bei Soldaten

10-09-2014: Immer häufiger erkranken Soldaten bei Kriegseinsätzen psychisch – und die Suizidrate steigt. In der Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS; n = 40 820) wurden 5% der stationär psychiatrisch behandelten Soldaten einer Hochrisikogruppe zugeordnet, aus der heraus 53% der 68 Selbsttötungen (im Laufe eines Jahres nach Klinikentlassung) begangen wurden. Größte Risikofaktoren sind u. a. männliches Geschlecht, Alter > 27 Jahre, vorherige psychiatrische Behandlung, Suizidversuche und die Anzahl besessener Handfeuerwaffen.

UN gegen Konversionstherapien

02-10-2014: Das Komitee gegen Folter (CAT) der UN kritisiert, dass in 48 Staaten der USA bei homo-, bi- und transsexuellen Jugendlichen immer noch so genannte Konversionstherapien durchgeführt werden. Diese traumatisierenden „Behandlungen“ sind bislang nur in zwei Bundesstaaten gesetzlich verboten. Viele medizinische Fachgesellschaften lehnen die Konversionstherapien, die die Betroffenen in Depression, Drogenkonsum und Suizid treiben können, kategorisch ab.

Multimodal wirksames Antidepressivum

Verbesserung der Kognition im Rahmen der Depression

Kognitive Defizite im Rahmen einer Depression können die Funktionalität massiv beeinträchtigen. In klinischen Studien verbesserte das multimodale Antidepressivum Vortioxetin neben der depressiven Symptomatik auch wichtige Bereiche der Kognition.

Kognitive Dysfunktionen treten bei 25 bis 40% aller Patienten mit Depression unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten auf. Die kognitiven Dysfunktionen können unabhängig von einer Verbesserung der depressiven Stimmung zu den funktionellen Beeinträchtigungen im Alltag und Beruf beitragen und können der Entwicklung einer vollständigen Recovery entgegenstehen, berichtete *Prof. Dr. Bernhard Baune*, Adelaide/Australien. Bislang wurde eine Veränderung der kognitiven Defizite unter einer antidepressiven Therapie in klinischen Studien häufig nicht gezielt untersucht. Umso wichtiger sind daher die Ergebnisse der FOCUS-Studie mit Vortioxetin, der ersten randomisierten, kontrollierten Vortioxetin-Studie mit einer Veränderung der kognitiven Beeinträchtigungen als primärem Endpunkt. In einer Dosis von 10 und 20 mg führte das multimodale Antidepressivum zu einer gegenüber Placebo signifikanten Verbesserung sowohl der Depressionssymptome (MADRS) als auch der mit dem DSST (Digit Symbol Substitution Test) und dem RAVLT (Rey

Auditory Verbal Learning Test) erfassten kognitiven Dysfunktionen ($p < 0.0001$). Die Wirkung auf die Kognition sei wohl unabhängig von der antidepressiven Wirkung von Vortioxetin, berichtete *Dr. Julia Jaeger*, New York/USA.

Wie bereits in der FOCUS-Studie zeigte Vortioxetin auch in der CONNECT-Studie direkte Effekte auf kognitive Dysfunktionen. Es führte zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion im DSST ($p < 0,05$ vs. Placebo). Signifikante Vorteile ergaben sich auch in der Einschätzung der kognitiven Dysfunktionen durch die Patienten selbst (Perceived Deficits Questionnaire, $p < 0,01$) und im klinischen Gesamteindruck (Clinical Global Impression – Improvement, $p < 0,05$), was laut *Jaeger* die klinische Relevanz der Veränderung im DSST belegt. **AAA**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Addressing more than mood in depression“ und „Linking neurocircuitries and imaging to cognitive function in depression“, ECNP, Berlin, 18.10.2014.
Veranstalter: Lundbeck
Vortioxetin: Brintellix®



Gezielte Bewegungen ...



Madopar®

Ein breites Spektrum für die individuelle Parkinsontherapie.

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



Madopar®, Wirkstoffe: Levodopa u. Benserazid. **Zusammensetzung:** - 62,5 mg (blau-grau): 50 mg Levodopa + 12,5 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Eisen(III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Titandioxid (E171); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid, -125 mg (blau-rosa): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Titandioxid (E171); Eisen(III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid, -125 mg (hellrot): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Voverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid; hochdispers; Doxosa-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(III)-oxid (E172); -250 mg (hellrot): 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Voverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid; hochdispers; Doxosa-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(III)-oxid (E172); -Depot (grün-hellblau): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat; Hydroxymellose; Pflanzenöl, hydriert; Povidon K30; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Eisen(III)-oxid (E172); Titandioxid (E171); Indigocarmin (E132); Gelatine; Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid, -11 (weiß): 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Voverkleisterte Stärke (Mais); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Citronensäure, wasserfrei (Ph. Eur.). **Anwendungsgebiete:** Madopar: idiopathisches Parkinson-Syndrom (Parkinson-Krankheit), symptomatisches Parkinson-Syndrom - Depot; Zusatzbehandlung von Morbus Parkinson bei Patienten, die bereits Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer erhalten. **Hinweis:** Madopar ist nicht indiziert beim medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom und bei der Huntington-Krankheit. **Gegenanzeigen:** Patienten unter 25 Jahren; Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Benserazid oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels; Schwere endokrine Funktionsstörungen, wie z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom; schwere Stoffwechsel-, Leber-, Nieren- und Knochenmarkkrankungen; schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen; endogene und exogene Psychosen; Ergwinkelglaukom; Medikation mit Reserpin, nicht selektiven MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern. Schwangerschaft und Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Empfängnischutz. **Nebenwirkungen:** **Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, vor allem initial; Verfarbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut; Anorexie, Dopamin-Fehlregulationssyndrom, Verwirrtheit, Depressionen, die jedoch auch Teil des Krankheitsbildes sein können; innere Unruhe, Angstlichkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Wahrnehmungen, zeitliche Desorientierung, pathologische Spielsucht, Libidoerhöhung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkäufen, Essattacken, Essszwang, Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung, Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen (freezing, End-of-dose- und -On-Off-Phänomene) nach Langzeitbehandlung, Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmacksempfindens, Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Arrhythmien, hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, Schnupfen, Bronchitis, fiebrhafte Infektionen, allergische Hautreaktionen (Pruritus, Rash), hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie; Erhöhung der Lebertransaminasen, der alk. Phosphatase und der -Glutamyltransferase; Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte, Urinverfärbungen. Psychische Störungen treten insbes. bei älteren Patienten oder entsprechender Anamnese auf. Kreislaufbeschwerden sowie unwillkürliche Bewegungen können durch Dosisreduktion verbessert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen können durch Einnahme mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder langsamere Dosissteigerung beherrscht werden. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Stand der Information: Dezember 2013

Depression und Angst

Eine Infusion gegen Suizidgedanken

Patienten, die sich Selbstmordhandlungen ausmalen, sind oft ein Fall für psychiatrische Notfall-Interventionen. Allerdings gibt es kaum Medikationen, die prompt und wirksam diese Ideen verschwinden lassen.

Suizidgedanken führen oft auch zu Suizidversuchen. Viele dieser Patienten leiden an einer Depression oder weisen affektive Störungen in ihrer Anamnese auf. Wie kann man ihnen helfen? Lithium oder Clozapin wirken gut antiaggressiv oder antiimpulsiv, aber damit kann man allenfalls Suizidversuchen entgegenwirken; gegen die schwarzen Phantasien richtet man wenig aus. Antidepressiva brauchen Wochen bis Monate, um entsprechende Wirkungen zu entfalten.

Experten der National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, griffen Erkenntnisse (zum Teil aus der eigenen Arbeitsgruppe) auf, wonach man mit einer einzelnen Infusion subanästhetischer Dosen von Ketamin bei Patienten mit Major Depression Suizidgedanken, Angst und Hoffnungslosigkeit zum Verschwinden bringen kann. In psychiatrischen Notaufnahmen hat man ähnliche Erfahrungen gemacht.

Die Autoren wollten nun die Frage klären, ob Ketamin eine eigenständige Wirkung gegen Suizidgedanken entfaltet oder

ob diese Wirkung unabhängig von der Beeinflussung von Depression und Angst ist. Ihre Studie basierte auf den Daten von 133 Patienten, die an therapieresistenter Major Depression oder an bipolarer Störung I oder II litten. Sie hatten eine Ketamin-Infusion (0,5 mg/kg KG über 40 min) erhalten. Für den Zeitpunkt 230 min nach der Infusion hatte man die Zusammenhänge zwischen Suizidgedanken und Symptomen von Depression und Angst (verifiziert mittels der Skalen HAMD und HAMA) evaluiert.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen Veränderungen bei den Suizidideen und Depression



rangierten zwischen 0,23 und 0,44 ($p < 0,05$) und waren für bis zu 19% der Varianz der bösen Gedanken verantwortlich. Bezüglich Angst betrug die Korrelationskoeffizienten 0,23 bis 0,40 ($p < 0,05$); der Beitrag zur Varianz war ähnlich. Gegenüber Placebo-Gabe war die Ketamin-Infusion mit einer signifikanten Verminderung von Selbstmordgedanken verbunden, wenn man die Einflüsse auf Depression und Angst berücksichtigt.

Demzufolge besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen der Dämpfung von Suizidideen durch Ketamin und der Besserung von Depression und Angst; der Effekt wird aber nicht komplett damit erklärt.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Angststörungen für das Suizidrisiko. Mehr als eine Depression sind Angst und Agitation treibende Kräfte für die Transition von Suizidgedanken zur tatsächlichen Verübung der Selbsttötung. Die Zusammenhänge müssen unbedingt weiter untersucht werden. Die weitere Aufklärung der Wirkmechanismen von Ketamin kann helfen, die Neurobiologie von suizidalem Verhalten besser zu verstehen und wirksamere Gegenmaßnahmen zu entwickeln. **WE**

S Ballard ED et al.: Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 2014; 58: 161-6
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141392

Bipolar-I-Störungen

In manischen Episoden auf depressive Symptome achten

Manisch-depressive Mischzustände sind mit einem ungünstigen prognostischen Outcome assoziiert. Das atypische Antipsychotikum Asenapin zeigt Effekte auf manische und depressive Symptome – auch dann, wenn der „Mixed Feature Specifier“ gemäß DSM-5 zugrunde gelegt wird.

Patienten mit Mischzuständen erleiden im Vergleich zu Patienten ohne Mischzustand mehr Krankheitsepisoden und werden häufiger hospitalisiert. Sie haben ein höheres Rezidivrisiko und ein höheres Suizidrisiko als Patienten mit rein manischen oder depressiven Episoden, berichtete *Prof. Dr. Alan Swann*, Houston/USA. Im klinischen Alltag sei es schwierig, während einer akuten manischen Phase depressive Symptome zu identifizieren. Im DSM-5 wurde die diagnostische Schwelle gesenkt und die Definition von Mischzuständen breiter gefasst.

Der „Mixed Feature Specifier“ für Manie sowie Hypomanie und Depression soll es dem Arzt erleichtern, das gesamte Kontinuum gleichzeitig auftretender, nicht überlappender Symptome verschiedener Polarität frühzeitig zu erkennen.

Mischzustände sind schwierig zu behandeln, erläuterte *Prof. Dr. Andrea Fagiolini*, Siena/Italien. Nur wenige Substanzen haben sich bislang als wirksam erwiesen. Vorsicht gelte in dieser komplexen Situation insbesondere dem Einsatz von Antidepressiva, warnte der Experte. Eine

vielversprechende Substanz sei der Multirezeptor-Antagonist Asenapin. Eine post-hoc-Analyse zweier randomisierter, placebo- und Olanzapin-kontrollierter Studien ergab, dass Asenapin bei einer nach DSM-5 definierten akuten manischen Episode mit depressiven Symptomen sowohl den YMRS-Score als auch den MADRS-Score signifikant ($p < 0,01$) im Vergleich zu Placebo reduziert. Rund zwei Drittel der Patienten erreichten während der dreiwöchigen Therapie mit Asenapin eine Remission ($MADRS \leq 12$; $p \leq 0,05$ vs. Placebo). In der mit Olanzapin behandelten Kontrollgruppe wurde während der dreiwöchigen Studie hingegen kein gegenüber Placebo signifikanter Effekt auf die depressive Symptomatik beobachtet. **AAA**

SATELLITENSYMPOSIUM
 Satellitensymposium „Recognising, understanding and treating bipolar mania with depressive symptoms“, ECNP-Kongress, Berlin, 18.10.2014. Veranstalter: Lundbeck
 Asenapin: Sycrest®

Bipolare Störung

Seltene Komplikation nach Apoplexie

Eine bipolare Störung (BS) entwickelt sich typischerweise im frühen Erwachsenenalter. Die Prävalenz bei älteren Menschen liegt unter 1%. Tritt die BS bei Senioren auf, muss man eine sekundäre Form in Betracht ziehen.

Als sekundäre Manien wurden in der Literatur 17 bis 43% der Manie-Fälle älterer Patienten angegeben. Damit verbunden war eine höhere Prävalenz organischer Hirnschäden wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, Raumforderungen, Infektionen und Kopfverletzungen. Andererseits sind Gefäßschäden im Alter häufig und BS trotzdem selten.

In der Bildgebung findet man bei Late-onset-Manie oft stumme Hirninfarkte und subkortikale Läsionen. Neben vaskulären Faktoren vermutet man metabolische Anomalien und systemische Entzündungsprozesse in der Pathophysiologie der späten BS. Offen ist u. a. auch die Frage, ob

ein Hirninfarkt ein eigenständiger Auslösefaktor einer BS sein kann oder nur die Neurodegeneration beschleunigt, die zur BS führt.

Einen Fall von BS nach Apoplexie beschreiben portugiesische Autoren. Der 65-jährige Mann ohne psychiatrische Anamnese war in seiner Familie mit abnormem Verhalten unangenehm aufgefallen. Innerhalb eines Monats hatten sich Hochstimmung, verringerter Schlafbedarf, gepresste Sprache, Gedankenrasen, Umtriebigkeit und Enthemmung entwickelt. Er verschwendete Geld, trank zu viel und legte sich mit seinen Verwandten an.

Sechs Monate vor dem Beginn dieser Symp-

tome hatte der Patient einen Hirnschlag erlitten. Die Bildgebung zeigte eine generalisierte Hirnatrophie mit subkortikalen biparietalen lakunären Infarkten, einen lakunären Infarkt im linken Putamen und eine ischämische Läsion im Hirnstamm. In der Neurologie begann man mit der Medikation von ASS 100 mg/d und Antihypertensiva; eine Simvastatin-Gabe war bereits etabliert. Bei der psychiatrischen Untersuchung stellte man typische BS-Verhaltensweisen fest. Der Patient zeigte keine Einsicht in seine Situation. Die neurologische Untersuchung ergab eine leichte Hepiparese rechts. Die kognitiven Funktionen waren normal.

Man begann eine Pharmakotherapie mit Diazepam 10 mg/d, Olanzapin 10 mg/d und Natrium-Valproat 1000 mg/d (mit Spiegelbestimmungen). Nach einem Monat war der Patient asymptomatisch. Nach vier Monaten wurden die Dosen wegen hypomanischer Symptome etwas erhöht. Nach weiteren sechs Monaten kam es zu psychomotorischer Hemmung, Anhedonie, Depression und Todesgedanken. Man stellte die Medikation um (zusätzlich Bupropion 150 mg/d) und erreichte eine Besserung des Krankheitsbildes.

Die Zusammenhänge zwischen Hirnläsionen und späterer Erkrankung an BS bleiben weiter spekulativ. Es wäre hilfreich, klinische Biomarker einer solchen Entwicklung nach Apoplexie zu identifizieren. **WE**

F de Melo RC et al.: Bipolar disorder after stroke in an elderly patient. *Case Rep Psychiatry* 2014; ID 741934 (Epub)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141393

Agomelatin bei Depression

Frühe Effekte auf Motivation, Emotionen und Funktionalität

Agomelatin weist aufgrund seines spezifischen Rezeptorprofils eine breite antidepressive Wirksamkeit auf, die sich nicht nur gegen die depressive Stimmung richtet, sondern auch gegen emotionale und funktionelle Beeinträchtigungen.

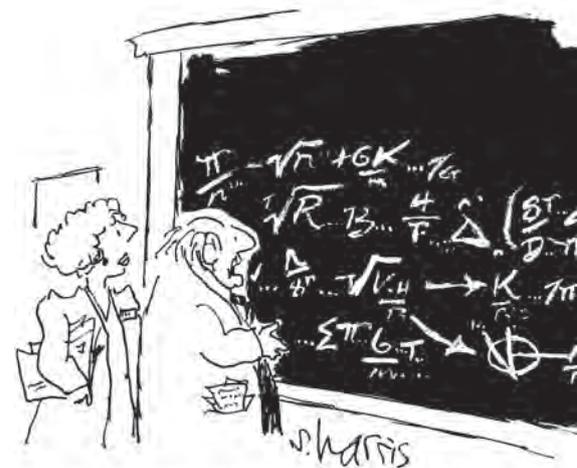
Anhedonie ist ein Kernsymptom der Depression. Für die betroffenen Patienten ist sie mit Beeinträchtigungen im täglichen Leben verknüpft, berichtete Prof. Dr. Koen Demyttenaere, Leuven/Belgien. Um die Patienten in Remission zu bringen und das Risiko für Rückfälle zu vermindern, sei es wichtig, bei der Auswahl der antidepressiven Medikation auch diese von Ärzten häufig unterschätzten Aspekt der Depression zu berücksichtigen. Aus Befragungen bei depressiven Patienten ist bekannt, dass eine Normalisierung des emotionalen Erlebens und die Wiederherstellung der Funktionalität in Beruf, Familie und im sozialen Umfeld für die Betroffenen einen noch höheren Stellenwert haben als die Verbesserung der Stimmung.

Eine aktuelle Metaanalyse der publizierten und nicht publizierten Studien mit Agomelatin belegen eine mit konventionellen Antidepressiva mindestens vergleichbare antidepressive Wirksamkeit bei zugleich besserer Verträglichkeit von Agomelatin. Ein wesentlicher Vorteil von Agomelatin gegenüber SSRIs und SNRIs besteht laut

Demyttenaere in der umfassenderen Wirkung auf das breite Symptomspektrum der Depression. So verbessert die Substanz auch Anhedonie und funktionelle Beeinträchtigungen, wie der Experte anhand der aktuellen Ergebnisse einer „Real-Life“-Studie aus Frankreich belegen konnte. Im Rahmen der Studie wurden 1513 Patienten mit einem mittleren MADRS-Wert von 32,7 über zwölf Wochen mit Agomelatin behandelt. Unter dieser Therapie wurde der MADRS signifikant auf 11,4 reduziert. Zugleich nahmen auch der SHAPS- und der SDS-Score signifikant ab. Eine Reduktion des SHAPS-Scores repräsentiert eine Verbesserung der Anhedonie, eine Reduktion des SDS-Scores eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsstatus. Dabei ergab sich eine starke Korrelation ($r = 0,642$; $p < 0,0001$) zwischen dem SHAPS und dem SDS-Score. **AAA**

SATELLITENSYMPOSIUM

Satellitensymposium „Depression and motivation: a translational approach“; ECNP-Kongress; Berlin, 19.10.2014. Veranstalter: Servier
Agomelatin: Valdoxan®



"THE RESULT OF ALL THIS IS THAT THE MEDICAL CENTER WANTS ME TO LEAVE THEM MY BRAIN."



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



1) Spanagel & Kiefer, Psychopharmakotherapie, 2013; 20:199-208 2) ESENSE 1/2: Van den Brink et al., Alcohol and Alcoholism 2013; 48:550-578 3) SENSE: Van den Brink et al., J Psychopharmacol 2014; 28(8): 733-744
4) Rehm et al., Addiction 2011; 106 (Suppl 1): 11-19 5) Kristenson et al., Alcoholism 1983; 7(2):203-209

Selincro® 18 mg Filmtabletten ATC-Code: N07BB05 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 18,06 mg Nalmefen (als Hydrochlorid-Dihydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 60,68 mg Lactose. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden. Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die Opioid – Analgetika einnehmen. Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit. Patienten mit akuten Opioid – Entzugssymptomen. Patienten, bei denen eine kürzliche Anwendung von Opioiden vermutet wird. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

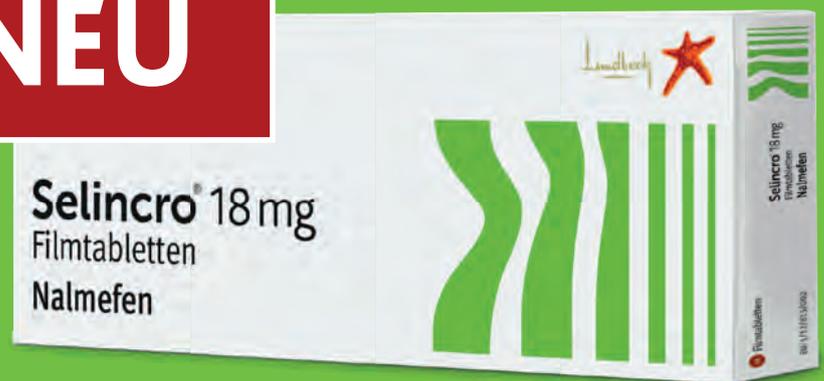
Nicht mehr trinken. Sondern weniger.

Selincro® **stoppt** das Weiter¹

Selincro® **reduziert** den Alkoholkonsum – schnell und dauerhaft^{2,3}

Alkoholreduktion **verbessert** die Gesundheit^{4,5}

NEU



Selincro®
Nalmefen



(Child-Pugh-Klassifizierung). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m²). Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugserscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens). **Nebenwirkungen:** Stoffwechsel- u. Ernährungsstör.: Häufig: Vermind. Appetit; Psychiatrische Erkrank.: Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Häufig: Schlafstörungen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, vermind. Libido (einschl. Libidoverlust), Nicht bekannt: Halluzinationen (einschl. akustischer, taktiler, visueller u. somatischer Halluzinationen), Dissoziation; Erkrank. d. Nervensystems: Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Häufig: Somnolenz, Tremor, Aufmerksamkeitsstör., Parästhesie, Hypoästhesie; Herzerkrank.: Häufig: Tachykardie, Palpitationen; Erkrank. d. Gastrointestinaltr.: Sehr häufig: Übelk., Häufig: Erbrechen, trockener Mund; Erkrank. d. Haut u. d. Unterhautzellgew.: Häufig: Hyperhidrose; Skelettmusk.- u. Bindegewebs- u. Knochenkrank.: Häufig: Muskelspasmen; Allg. Erkrank. u. Beschw. a. Verabreichungsort: Häufig: Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein, Gefühl anomal; Untersuchungen: Häufig: Gewicht erniedrigt. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. **Deutschland Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen siehe Fachinformation. Örtl. Vertreter: Lundbeck GmbH, Ericusspitze 2, D-20457 Hamburg. **Österreich Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtl. Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Dresdner Straße 82, A-1200 Wien. **Stand der Information:** Dezember 2013.



Bedarfsmedikation bei sozialer Phobie?

US-Forscher untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit des intranasal als Aerosol verabreichten neurosteroidalen Wirkstoffs PH94B bei 91 Patienten (19–60 Jahre) mit sozialer Phobie. Nach im Wochenabstand wiederholter Gabe einer Einzeldosis PH94B war der Distress-Score in der anschließenden Exposition (Reden vor Publikum, soziale Interaktion) signifikant geringer als nach Placebo-Aerosol. Mit 75% vs. 37% reagierten auf PH94B signifikant mehr Patienten im zweiten Test mit einer Besserung/starken Besserung. Bei benignem Verträglichkeitsprofil sehen die Autoren PH94B als eine potenzielle Akut-Bedarfsmedikation bei sozialer Phobie an.

Liebowitz MR: Am J Psychiatry 2014; 171: 675-82

Beendigung des Status epilepticus

sec-Butyl-propylacetamid (SPD) ist ein Carbon-Homologon von Valnoctamid, einem ZNS-aktiven Verwandten von Valproat, das jetzt im Tiermodell des Status epilepticus (SE) getestet wurde. Sowohl die Gabe des Razemats SPD als auch seiner Enantiomere 2S und 3S verringerte signifikant die Dauer des Organophosphat-induzierten SE der Ratte und verminderte darüber hinaus die pathologische epileptiforme Aktivität nach Beendigung des SE. 2S- und 3S-SPD war dem Razemat überlegen. Damit könnte SPD eine effektive Medikation zur Unterbrechung eines SE sein und auch dessen Langzeitfolgen verringern.

Bar-Klein G et al.: Epilepsia 2014 (Epub 6.11.2014; doi: 10.1111/epi.12838)

RAGE-Hemmer bei Alzheimer-Demenz?

Gemischte Resultate hatte eine Doppelblindstudie an 399 Alzheimer-Patienten, die über 18 Monate PF-04494700, einen Hemmstoff des Rezeptors für Advanced Glycation End Products (RAGE), in verschiedenen Dosierungen oder Placebo erhielten: Die Hochdosis von 20 mg/d ging mit einer hohen Nebenwirkungsrate und kognitiven Einbußen einher. 5 mg/d PF-04494700 jedoch zeigten eine gute Verträglichkeit – und am Ende war der kognitive Abbau in dieser Patientengruppe signifikant geringer. Allerdings sind die Therapieeffekte aufgrund vieler Studienabbrüche mit Vorsicht zu interpretieren (nur Klasse-IV-Evidenz).

International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies: Lancet Neurol 2014; 13: 893-903

Unter Rauchern

Unterschiede in der grauen Substanz bei Männern und Frauen

Die im Zigarettenrauch enthaltenen toxischen Substanzen und das Nikotin selbst könnten relevante neurochemische und sogar anatomische Hirnveränderungen zur Folge haben. US-Mediziner führten nun bei Rauchern und Nichtrauchern eine Voxel-basierte Morphometrie (VBM) durch, um die Einflüsse des Rauchens auf verschiedene Hirnstrukturen aufzuspüren. Sie stellten fest, dass es zwischen den Geschlechtern zu ganz unterschiedlichen Effekten auf die graue Substanz kommt.

Dazu unterzogen sich 80 körperlich gesunde Nikotinabhängige und 80 nichtrauchende Kontrollen (jeweils 41 Männer und 39 Frauen) der VBM. Von allen wurden zur Feststellung des Volumens der grauen Substanz (GMV) verschiedener Hirnareale hochaufgelöste T1-Bilder mit einem 3-Tesla-MRT (3D-MPRAGE) angefertigt. Auf ihren Einfluss untersucht wurden Alter, Zigarettenmenge und dem GMV des Gesamthirns insbesondere die Effekte des Geschlechts.

Erwartungsgemäß war das Gesamthirn-GMV bei den Männern generell größer als bei den Frauen – sowohl bei den Rauchern als auch bei den Nichtrauchern, aber es unterschied sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht signifikant (591,50 mm³ vs. 603,67 mm³; p = 0,27). Gegenüber den nichtrauchenden Kontrollen war das auf Alter und andere Variablen adjustierte GMV bei den Nikotinabhängigen signifikant verringert. Dies betraf insbesondere den Thalamus, der im Gehirn die höchste Dichte an nikotineren Acetylcholin-Rezeptoren aufweist, und das Zerebellum bilateral. Ein signifikant größeres GMV fand sich bei den Rauchern bilateral im Putamen und im rechten Parahippokampus.

Die Betrachtung nach Geschlecht ergab, dass im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei nikotinabhängigen Männern und Frauen eine verringerte GMV des Thalamus bestand. Bei den Frauen wurden aber zudem regional niedrigere GMV festgestellt als bei den weiblichen Kontrollen, so im linken Zerebellum-Anteil und in den ventralen medialen und orbitofrontalen Kortizes. Bei den männlichen Rauchern fand sich ein niedrigeres GMV als bei den männlichen Nichtrauchern nur bilateral im Zerebellum.

Interessanterweise wiesen nur die Männer gegenüber den jeweiligen nichtrauchenden Kontrollen in verschiedenen Hirnarealen größere GMV auf. Dies betraf den Parahippokampus, eine Region, die auf Suchtreize mit einer Aktivierung reagiert, bilateral (p < 0,00) und das linke Putamen (p < 0,00). Die Putamen-Veränderung korrelierte signifikant mit der Anzahl der

KOMMENTAR

Während Geschlechterunterschiede im Verhalten von Rauchern gegenüber Nichtrauchern in der Literatur bekannt sind, lagen zum Einfluss des Geschlechts auf die Hirnmorphologie bisher keine Studien vor. In dieser Bildgebungsstudie zeigten sich einige deutliche Unterschiede, die z. B. zu der größeren Schwierigkeit von Frauen, abstinenz zu werden, beitragen könnten. Indirekt könnten die Ergebnisse zur unterschiedlichen Vulnerabilität bei nikotinabhängigen Männern und Frauen dazu beitragen, stärker personalisierte Therapien zu entwickeln.

über die Jahre gerauchten Zigaretten („Pack years“) (r = 0,38; p < 0,018). JL

Franklin TR et al.: The effects of chronic cigarette smoking on gray matter volume: influence of sex. PLoS One 2014; 8 e104102. (Epub: 4.08.2014; doi: 10.1371/journal.pone.0104102; eCollection 2014) Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141394

Zertifizierungsfrage 4: Die Putamen-Größe korrelierte bei den Männern signifikant mit

- A dem Alter
- B dem GMV des Gesamthirns
- C der Putamen-Größe
- D den „Pack years“
- E keine Angabe stimmt

Zertifizierungsfrage 5: Was stimmt nicht (!)?: Signifikante GMV-Vergrößerungen lagen in dieser Studie

- A im Alter
- B im GMV des Gesamthirns
- C in der Putamen-Größe
- D in den „Pack years“
- E keine Angabe stimmt

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

Das erste melatonerge Antidepressivum

Zurück ins Leben.

- Effektive und anhaltende Wirkung^{1,2,3}
- Sicher in der Anwendung^{4,5,6,7,8}
- 1x täglich beim Zubettgehen⁶



1. Goodwin G. M. et al., 2013; Int Clin Psychopharmacol, 28 (1): 20–28 2. Kennedy S. H., 2009; CNS Drugs, 23 Suppl 2: 41–47 3. Kasper S. et al., 2009; World J Biol Psychiatry, 10 (2): 117–126 4. Benkert O., Hippus H., 2013, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 62. 5. Bauer M. et al., 2008; Psychopharmakotherapie, 15: 239–264. 6. Fachinformation Valdoxan® 25 mg; Stand: Juni 2014. 7. Kennedy S. H., Rizvi S. J., 2010; CNS Drugs, 24: 479–499. 8. Schmaub M., Messer T., September 2012; Therapietabellen Neurologie/Psychiatrie, Nr. 52, 7. Auflage, Westermayer Verlag.

Valdoxan® 25 mg Filmtabletten Wirkstoff: Agomelatin **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs; gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). **Nebenwirkungen:** Erkrankungen des Nervensystems: häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne; gelegentlich: Parästhesie, Restless leg Syndrom. Psychiatrische Erkrankungen: häufig: Angst; gelegentlich: Agitiertheit und damit verbundene Symptome (Gereiztheit, Unruhe), Aggression, Alpträume, ungewöhnliche Träume; selten: Manie/Hypomanie (können auch durch Grunderkrankung bedingt sein), Halluzinationen; m. nicht bekannter Häufigkeit: Suizidgedanken od. suizidales Verhalten. Augenerkrankungen: gelegentlich: verschwommenes Sehen. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: gelegentlich: Tinnitus. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: häufig: vermehrtes Schwitzen; gelegentlich: Ekzem, Pruritus, Urtikaria; selten: erythematöser Ausschlag, Gesichtsoedem und Angioödem. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: häufig: Rückenschmerzen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: häufig: Müdigkeit. Leber- und Gallenerkrankungen: häufig: erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen >3-fach höher als der obere Normbereich [$>3 \times \text{ULN}$] bei 1,4% der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,5% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,6% unter Placebo beobachtet); selten: Hepatitis, erhöhte $\gamma\text{-GT}$ ($>3 \times \text{ULN}$), erhöhte alkalische Phosphatase ($>3 \times \text{ULN}$), Leberinsuffizienz (wenige Ausnahmefälle mit tödli. Ausgang od. Lebertransplant. bei Pat. mit Risikofaktoren für Leberschädigung), Ikterus. Untersuchungen: selten: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Eisenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel. +49 (0)89 57095 01 Stand: Juni 2014



**Bulimia nervosa: CBT vs. Analyse I**

In einer randomisierten Studie (n = 70) zeigte sich die Cognitiv-behaviorale Therapie (CBT) in der Behandlung der Bulimia nervosa einer psychoanalytisch orientierten Psychotherapie überlegen. Die 20 CBT-Sitzungen über fünf Monate brachten das Binge eating und das Erbrechen (nach der Eating Disorder Examination) über zwei Jahre signifikant häufiger zum Verschwinden als die wöchentlichen analytischen Sitzungen über zwei Jahre (44% vs. 15%; Odds Ratio: 4,34; p = 0,02). Nach den ersten fünf Monaten war der Unterschied noch gravierender gewesen (42% vs. 6%; OR: 13,40; p < 0,01).

R Poulsen S et al.: A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2014, 71: 109-16

VPA bei Glioblastom

In einer Metaanalyse fanden chinesische Forscher heraus, dass die Gabe von Valproat (VPA) die Überlebensdauer von Erwachsenen mit Glioblastoma multiforme (GBM) – durchschnittlicher Zeitraum 14,6 Monate – deutlich verlängert: Die Survival-Analyse der in den geeigneten Studien untersuchten Zeiträume ergab für ein Versterben unter VPA-Einnahme eine signifikante Hazard Ratio (HR) von 0,56 (95%-KI: 0,44 – 0,71). Subgruppenauswertungen bestätigten dies.

M Yuan Y et al.: Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: A meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure* 2014, 23: 830-5

Parkinson-Patienten mit RLS

Zur Feststellung der Prävalenz eines RLS und dessen Auswirkungen wurden 108 Patienten mit Morbus Parkinson mit 424 gematchten Kontrollen verglichen. Ein RLS war bei den Patienten mit 14,8% vs. 7,5% signifikant häufiger (Odds Ratio: 2,1). Zudem wiesen die Betroffenen signifikant höhere Angst-Scores (p = 0,003), einen schlechteren Ernährungsstatus (p = 0,008) und eine deutlich geringere Lebensqualität auf (p = 0,006). Interessanterweise stand die Zahl der erfüllten IRLSSG-Kriterien in einer direkten, signifikanten Beziehung mit der Unvorhersehbarkeit von Off-Phasen und dem Vorliegen einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie, nicht aber mit der allgemeinen Parkinson-Schwere und auch nicht mit der Fatigue der Patienten.

G Fereshtehnejad SM et al.: Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand* 2014 [Epub: 28.09.2014; doi: 10.1111/ane.12307]

Alzheimer-Risiko

Vor Benzodiazepinen wird gewarnt ...

Es gibt keine kurative Behandlung des Morbus Alzheimer. Um so wichtiger wären prophylaktische Maßnahmen. Und dazu müsste man beeinflussbare Risikofaktoren für dieses Demenzleiden kennen.

Schätzungsweise wird es 2050 auf der Welt bis zu 115 Millionen Alzheimer-Patienten geben. Die Entwicklung zieht tragische menschliche Konsequenzen und enorme soziale Kosten nach sich, so französische und kanadische Experten.

Auf der Suche nach beeinflussbaren Kausalfaktoren kamen die Benzodiazepine ins Gespräch. Diese Substanzklasse wird oft zur Behandlung von Angst und Schlaflosigkeit eingesetzt. In westlichen Ländern werden sie älteren Patienten häufig, aber mit einer weiten Spanne der Angaben (von 7 bis 43%) verabreicht. Einschlägige Richtlinien legen nahe, Benzodiazepine nur für kurze Zeit zu geben, vor allem weil das Absetzen wegen Entzugssymptomen schwierig sein kann. Dessen ungeachtet und obwohl ihr Langzeitnutzen bei Insomnie

unbewiesen und bei Angst fraglich ist, werden sie regelmäßig chronisch verabreicht.

Die akut ungünstigen Wirkungen der Benzos auf Gedächtnis und Kognition sind wohl bekannt; ob sie das Risiko einer Demenzentwicklung erhöhen, ist aber umstritten. Die Störungen, gegen die sie meist verschrieben werden, nehmen in den Jahren vor der Manifestation einer Alzheimer-Erkrankung zu. Das könnte bedeuten, dass diese Substanzen sie nicht verursachen, sondern man mit ihnen nur die Vorläufer von Alzheimer behandelt. Die Erkennung einer solchen „umgekehrten Kausalität“ ist in Beobachtungsstudien schwierig.

Die Autoren konzipierten eine Fall-Kontroll-Studie anhand der Daten einer kandinischen

weiter Seite 27

Folge der Adipositas-Epidemie

Mehr Dicke, mehr Dumme

Neben dem Alter gibt es noch eine Reihe anderer Faktoren, die mit dem Demenzrisiko eng korrelieren. Besonders interessant ist die Gewichtsentwicklung der Bevölkerung.

Dass nicht nur das Alter, sondern auch Fett sucht das Demenzrisiko erhöht, wird erst in letzter Zeit vermehrt beachtet. Dabei ist es offenbar die Gewichtszunahme in mittleren Lebensjahren, nicht die späte, die den geistigen Abbau beschleunigt. An einer Prognose versuchten sich nun australische Experten.

Man stellte zunächst Zusammenhänge zwischen BMI mit 50 Jahren und Demenzprävalenz her. Der BMI wurde in vier Kategorien unterteilt. Dann wurden Projektionen der Demenzentwicklung unter der Annahme einer Fortsetzung der Adipositas-Zunahme aufgestellt. Schließlich wurden Interventionsszenarios für verschiedene zukünftige Entwicklungen, einschl. solcher, die eine Stabilisierung der Körpergewichtsentwicklung oder gar eine Regression zu gesünderen BMI-Werten zugrunde legten.

Man kam zu dem Ergebnis, dass bei einer Fortsetzung der Entwicklung mit Zunahme des BMI in mittleren Lebensjahren wie abzusehen im Jahre 2050 um 14% mehr Menschen im Alter von 65 Jahren oder mehr dement sein wür-

den, als es nur durch die Altersentwicklung zustande käme. Würde es gelingen, im Zeitraum 2015 bis 2050 die Adipositas im mittleren Alter um 20% zu senken und den Anteil Normalgewichtiger auf 40% zu erhöhen, könnte man bei Menschen der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre der einst mit einem Rückgang der Demenz-Häufigkeit um 10% rechnen.

Die traurige Erkenntnis: Selbst wenn Interventionen wirken würden, mit denen der BMI in mittleren Jahren gesenkt wird, dauert es etwa zwei Jahrzehnte, bis sich dies in der Entwicklung der Demenz-Prävalenz nennenswert niederschlägt.

Es gibt noch eine Reihe anderer Demenz-Risikofaktoren. Sie konnten in dem Modell nicht berücksichtigt werden. Aber auch so wird deutlich, dass es schwer sein wird, sich gegen die Demenz-Welle zu stemmen. **WE**

S Nepal B et al.: Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PLoS One* 2014; 9(9): e99305

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141395

Fortsetzung von Seite 26

Krankenversicherungsstatistik. Sie schloss 1796 ältere Patienten (über 66 Jahre) mit frisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz ein und 7184 Kontrollpersonen. Man hielt fest, ob jemals Benzodiazepine eingenommen wurden und ggf. die kumulativen Dosen (1 bis 90, 91 bis 180 oder über 180 Tagesdosen), außerdem die Eliminationshalbwertszeit der Präparate.

Die Benzo-Einnahme irgendwann war mit einem signifikant erhöhten Alzheimer-Risiko assoziiert (adjustierte Odds ratio 1,51). Der Zusammenhang blieb auch nach Berücksichtigung von Angst-, Insomnie- oder Depressions-Diagnosen etwa gleich. Keine Assoziation ergab sich, wenn man nur Einnahmedosen unter 91 berücksichtigte. Die Stärke der Assoziation stieg mit Expositionshöhe und Halbwertszeit des Präparates.

Die Autoren sehen den Verdacht gestärkt, dass eine direkte Assoziation zwischen Benzodiazepin-Einnahme und Alzheimer-Erkrankung besteht. Dafür gibt es auch plausible biologische Argumente. Dennoch kann die Alternativhypothese, dass man nur Vorläufer des Alzheimer mit den Substanzen behandelt, nicht ganz ausschließen.

Es bleibt die Empfehlung, dass diese Substanzen für den kürzest möglichen Zeitraum verschrieben und Präparate mit kurzer Halbwertszeit verwendet werden sollten. **WE**

G Billioti de Gage S et al.: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349: g5205
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141396

Herpes simplex

Erhöht eine reaktivierte Infektion das Alzheimer-Risiko?



Vorangegangene Studien haben Hinweise darauf geliefert, dass zwischen einer Infektion mit dem Herpes simplex virus Typ 1 (HSV) und der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (AD) eine Verbindung besteht. Schwedische Wissenschaftler untersuchten nun an einer großen Kohorte älterer Menschen, ob eine (reaktivierte) HSV-Infektion das Alzheimer-Risiko erhöht.

Ausgewertet wurden die Daten von 3432 Personen (53,9% Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter bei Studieneinschluss von 62,7 (± 14,4) Jahren, die über durchschnittlich 11,3 Jahre nachbeobachtet wurden. 28,3% trugen mindestens ein APOEε4-Allel. Alle wurden umfassend neuropsychologisch und klinisch-neurologisch getestet. 430 Teilnehmer (12,5%) erkrankten an einer Demenz, 245 (7,1%) an einer Alzheimer-Demenz. Die Baseline-Blutproben wurden mithilfe von Enzyme-linked immuno-

sorbent assays (ELISA) auf IgG- und IgM-Antikörper (AK) gegen HSV untersucht. Letztere gelten als Marker für die Reaktivierung einer älteren HSV-Infektion.

Trotz einer erhöhten Erkrankungsrate (7,6% vs. 3,4%) war das initiale Vorliegen von anti-HSV-IgG-Ak in einer auf Alter und Geschlecht kontrollierten Regressionsanalyse nicht mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Alzheimer-Demenz korreliert: Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,993 ($p = 0,979$). Dem gegenüber gingen nachweisbare anti-HSV-IgM-Ak zu Baseline mit einer deutlichen Erhöhung des Risikos für eine Alzheimer-Demenz (15,0% vs. 6,9%) einher (HR: 1,959; $p = 0,012$). Adjustiert auf Alter und Geschlecht betrug die HR noch 1,693 ($p = 0,049$). Hierbei erwies sich keine der verschiedenen Variablen einschließlich des APOEε4-Allel-Status als maßgebend. **JL**

K Lövheim H et al.: Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014 pii: S1552-5260(14)02421-2, (Epub: 17. Juli 2014; doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.522)
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141409

Zertifizierungsfrage 6: Die Rate an Alzheimer-Erkrankungen war bei zu Baseline vorliegenden anti-HSV-IgG-Ak etwa

- A** fünfmal so hoch
- B** dreimal so hoch



- C** doppelt so hoch
- D** um ein Drittel geringer
- E** um die Hälfte geringer

Zertifizierungsfrage 7: Was trifft für die Alzheimer-Wahrscheinlichkeit bei initialen anti-HSV-IgG-Ak zu? Sie war/wurde

- A** signifikant verringert
- B** nicht signifikant beeinflusst
- C** unabhängig von anderen Faktoren signifikant erhöht
- D** nur bei gleichzeitigen anti-HSV-IgG-Ak signifikant erhöht
- E** nur bei mindestens einem APOEε4-Allel signifikant erhöht

Zertifizierungsfrage 8: Die Wahrscheinlichkeit für eine Alzheimer-Demenz war bei anti-HSV-IgM-Ak zu Baseline

- A** signifikant verringert
- B** nicht signifikant verändert
- C** unabhängig von anderen Faktoren signifikant erhöht
- D** nur bei gleichzeitigen anti-HSV-IgM-Ak signifikant erhöht
- E** nur bei mindestens einem APOEε4-Allel signifikant erhöht

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

KOMMENTAR

In dieser aktuellen, epidemiologisch repräsentativen Kohortenstudie war das Risiko für eine Alzheimer-Demenz bei Vorliegen von anti-HSV-IgM-Antikörpern acht bis zehn Jahre vor der Demenzdiagnose praktisch verdoppelt. Dies deutet auf einen Effekt der HSV-Reaktivierung, aber nicht der Infektion an sich hin. Das neurotrope HSV1 hat eine sehr hohe Durchseuchungsrate und zeigt eine lebenslange Latenz im Körper. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass es bei einem im Alter nachlassenden Immunsystem zu einer Reaktivierung des Virus kommt, der eine niedriggradige Infektion des Hirngewebes bewirkt. Inflammation und zelluläre Veränderungen könnten die Amyloid-beta-Produktion, die tau-Hyperphosphorylierung und andere Prozesse fördern, die zu einer Alzheimer-Demenz führen.

Kommunikation

Die Signale des Schmerzes verstehen

Je genauer der Patient über seinen Schmerz berichtet, desto besser kann ihm der Arzt helfen. Gesten können über die verbale Information hinaus wertvolle Informationen liefern – für den, der sie versteht.

Relevant für die Therapie können viele Aspekte des Schmerzes sein, wie beispielsweise Intensität und Lokalisation des Schmerzes, Schmerzart und individuelle Empfindung, Beginn und Dauer, bisherige Schmerztherapien, Begleitsymptome und Ausmaß der Beeinträchtigung des Lebens.

Psychologen und Psycholinguisten aus Manchester, Leeds und Nijmegen unterteilen die Verständigung über Schmerz in drei Stadien: (A) das Schmerzempfinden als solches, (B) die Botschaft des Betroffenen darüber und (C) die Information, die der Empfänger (Arzt) daraus ableitet. Für die Schmerzbotschaft nutzen die Patienten verschiedene Modalitäten, zu denen nicht nur das Reden darüber (sozusagen der Goldstandard der Schmerzkommunikation), sondern auch Verhaltensweisen (z. B. Lageänderungen) und das Reden begleitende Gesten (etwa die Mimik) gehören.

Studien der letzten Zeit zeigten, dass das Ausmaß der verbalen und der nonverbalen Äußerungen über Schmerz mit der Schmerzintensität korreliert (mehr Schmerz – mehr Wörter und Gesten). Diesen Zusammenhang untersuchte die britisch-holländische Arbeitsgruppe genauer. Dazu diente ein Experiment mit induziertem Schmerz (Druck auf das Fingernagelbett) in hoher bzw. niedriger Intensität bei 26 freiwilligen Probanden. Diese drückten ihre Empfindungen in einem semistrukturierten Interview aus, das als Video aufgezeichnet wurde.

Die Probanden fanden es schwierig, stärkeren Schmerz adäquat zu kommunizieren; es zeigte sich jedoch eindeutig, dass sie in diesem Fall mehr Wörter gebrauchten und mehr die verbalen Äußerungen begleitende Gesten produzierten.

Die Unterschiede in den Äußerungen zwischen leichtem und starkem Schmerz waren sig-

nifikant, aber doch relativ geringgradig, sodass die Autoren nicht sicher sind, dass ein normaler Beobachter (Arzt) sie eindeutig erkennen würde. Weitere Einschränkungen der Ergebnisse resultieren aus der Tatsache, dass die meisten Probanden und die Untersucher weiblich waren (Frauen vertrauen Frauen mehr über ihren Schmerz an als Vertretern des anderen Geschlechts).

Noch wichtiger dürfte der Unterschied zwischen der experimentellen Situation und der medizinischen Realität sein: Wirkliche Schmerzpatienten sind oft in ihren verbalen und nonverbalen Ausdrucksmöglichkeiten beeinträchtigt, sodass sie sich anders oder gar nicht äußern. Die Eloquenz über Schmerz ist dann kein Maßstab für dessen Intensität. Offen blieb auch die Frage, ob die vermehrten Äußerungen bei stärkerem Schmerz auch ein Mehr an Informationen transportieren. Über die Schmerzkommunikation gibt es offensichtlich immer noch sehr viel zu lernen.

WE

■ Rowbotham S et al.: Increased pain intensity is associated with greater verbal communication difficulty and increased production of speech and co-speech gestures. PLoS One 2014; 9(10): e110779

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141397

... diese Seite per Fax an

Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

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

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

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

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

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

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

Name, Anschrift

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

- Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Schicken Sie mir eine Rechnung über 64 € zzgl. 11,00 € Inlandsporto; Auslandsporto: 21,50 €. Dafür erhalte ich für ein Jahr alle Ausgaben der **Neuro-Depesche** und eine Originalarbeit je Ausgabe kostenlos. Das Abonnement verlängert sich um ein Jahr, wenn ich es nicht drei Monate vor Ablauf kündige.

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

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

Datum, zweite Unterschrift

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

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

E-Mail: info@gfi-online.de

Ärztemuster
Serviceartikel
Praxisbedarf
Medizintechnik

Die PraxisSchecks

Curationes mirabiles
per Fax Alles für die tägliche Praxis

► Für Ihre Ärztemuster und Informationen kreuzen Sie auf dem Formular auf der Rückseite einfach an, was Sie wünschen und schicken Sie Ihre Anfrage per Fax (14 ct dt. Festnetz)

Keltican[®] FORTE

Nervengeneration – Da gibts nur Eins!

Geschädigte Nerven regenerieren

- kausal
- regenerierend
- nur 1 x 1 täglich

Keltican. Trifft den Nerv.

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (ergänzende bilanzierte Diät)

Serviceartikel / Warenproben ►

Levodopa/Carbidopa/ Entacapon Actavis

NEU

- Bioäquivalent zum Erstanbieter Stalevo[®]
- In 7 Wirkstärken und je 3 Packungsgrößen
- Unser Service: Bewegungsposter und Notfallausweise für Ihre Parkinsonpatienten

AUROBINDO
Committed to healthier life!

Ärztemuster / Serviceartikel ►

Das ultimative Anti-Aging Lehrbuch gratis anfordern!

Hormone

Leitfaden für die Anti-Aging Sprechstunde

GRATIS!
im Wert von € 39,99

Aus dem Inhalt des Buches:

- Androgene und anabole Hormondefizite
- Sexualhormone Östrogene und Gestagene
- Tryptophan-Serotonin-Melatonin-System
- Sonderthemen und Kasuistiken

VitaBasix
www.vitabasix.com

Leitfaden ►

Wirksame Allergitherapie

mit der BICOM[®] Bioresonanzmethode

Übrigens, Allergien spielen bei vielen chronischen Erkrankungen eine zentrale Rolle:

Haut-Organ
Neurodermitis, Psoriasis
Akne, Ekzeme, Alopezie

Atmungs-Organ
Asthma, Pollinosis,
chronische Bronchitis,
rezidivierende Infekte,
Sinusitis

Neural-Organ
Migräne, Neuralgien,
Tinnitus,
Rückenschmerzen

Verdauungs-Organ
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn,
Gastritis, Colitis, Colon irritabile,
Nahrungsmittelallergie, Zöliakie

Allergischer Formenkreis

Modell nach Dr. med. Rasmann

Informationen ►

Damit wir Ihre Anforderung auch bearbeiten können, benötigen wir Ihre Zustellnummer für die Praxis-Depesche (die fettgedruckte auf dem Adress-Etikett)

7							
---	--	--	--	--	--	--	--

Ich bin niedergelassene/r praktische/r Neurologe/in. Bitte senden Sie mir*

- | | | |
|---|--|-------------|
| ▶ Keltican forte | 30 <input type="checkbox"/> Empfehlungsblock
31 <input type="checkbox"/> Warenproben
32 <input type="checkbox"/> Ja, ich möchte vom Keltican® Außendienst besucht werden | Trommsdorff |
| <hr/> | | |
| ▶ Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis | 70 <input type="checkbox"/> Ärztemuster***
71 <input type="checkbox"/> Ärztemuster***
72 <input type="checkbox"/> Ärztemuster***
73 <input type="checkbox"/> Ärztemuster***
74 <input type="checkbox"/> Serviceartikel***
75 <input type="checkbox"/> Serviceartikel*** | Actavis |
| <hr/> | | |
| ▶ Hormone – Leitfaden | 05 <input type="checkbox"/> Leitfaden für die Anti-Aging Sprechstunde | VitaBasix® |
| <hr/> | | |
| ▶ BICOM® Bioresonanzmethode | 06 <input type="checkbox"/> Informationen
<input type="checkbox"/> unverbindliche Beratung über die Einsatzmöglichkeiten in meiner Praxis
<input type="checkbox"/> Ich habe Fragen, bitte rufen Sie mich an
Tel | Regumed |

▶ **80** Möchten Sie Ärztemusterangebote künftig auch per E-Mail erhalten?
 Ihre E-Mail-Adresse: _____

Datum _____ Praxisstempel _____ Unterschrift _____

Die Angebote wurden ebenfalls veröffentlicht im PraxisScheckheft Curationes mirabiles / Nach § 47, Abs. 3/4 AMG dürfen je Präparat und Darreichungsform maximal zwei Ärztemuster pro Jahr abgegeben werden. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir Ihnen diese Muster nur dann schicken können, wenn diese Menge noch nicht überschritten wurde. **Gültig bis 16.12.2014**
GFldirekt

* Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten im Rahmen der Mustersdokumentation und Bestellabwicklung an verbundene Unternehmen weitergegeben werden.
 ** Gebühren aus dem dt. Festnetz
 *** Abgabe solange Vorrat reicht.

- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten
- Levodopa/Carbidopa/Entacapon Actavis 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Levodopa/Carbidopa und Entacapon. Verschreibungspflichtig. Zus.: Jede Filmtbl. enth. 50 mg/75 mg/100 mg/125 mg/150 mg/175 mg/200 mg Levodopa, 12,5 mg/18,75 mg/25 mg/31,25 mg/37,5 mg/43,75 mg/50 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon. Enthält (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen). Sonst. Bestandt.: Tblkern.: Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Cellulosepulver, Natriumsulfat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Eisen(III)-oxid (E172), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172). Anw.: Bei Erwachs. mit M. Parkinson und „end-of-dose“-Fluktuationen, die mit Levodopa u. einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind. Gegenanz.: Überempfindlich. gg. die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss od. einem der sonst. Bestandt., schwere Leberinsuffizienz, Engwinkelglaukom, Phäochromozytom. Gleichzeit. Anw. mit nichtselekt. MAO-A- und MAO-B-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin). Gleichzeit. Anw. mit einem selekt. MAO-A- und einem selekt. MAO-B-Hemmer Malignes neurolept. Syndr. (MNS) und/oder anamnest. atraumat. Rhabdomyolyse. Schwangersch.: Nicht einnehmen (Nutzen-Risiko-Abwägung) Stillz.: Nicht stillen. Geht in Muttermilch über.

Nebenw.: Sehr häufig Dyskinesien, Diarrhö, Übelk., Schmerzen v. Muskeln, Sehnen, Bindegewebe, Verfärbung d. Urins. Häufig Anämie, Gewichtsabnahme, vermind. Appetit, Depression, Halluzinationen, Verwirr. ungewönl. Träume, Angst, Schlaflosigkeit, Verstärk. der Parkinson-Sympt. (z. B. Bradykinet. Episoden), Tremor, On-off-Phänomen, Dystonie, mentale Beeinträcht. (z. B. kognitive Dysfunkt., Demenz), Somnolenz, Benommenh., Kopfschmerzen, Verschwommensehen, Sympt. KHK, außer Herzinfarkt (z. B. Angina pect.), unregelm. Herzrhythmus, orthostat. Hypotonie, Hypertonie, Dyspnoe, Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen u. -beschwerden, Mundtrockenh., Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Muskelkrämpfe, Gelenkschmerz, Harnwegsinfekt, Schmerzen i. Brustkorb, periphere Ödeme, Stürze, Gangstör., Asthenie, Fatigue, Gelegent. Thrombozytopenie, psychot. Episoden, Agitierth., Herzinfarkt, gastrointest. Blutungen, Kolitis, Dysphagie, Leberfunktionstests außerhalb d. Norm, Verfärbungen (z. B. Haut, Nägel, Haare, Schweiß), Harnverhalt, Unwohlsein. Seit. Angioödem, Krampfanfälle (Zsh. nicht gesichert). Häufig, nicht bekannt Suizidneigung, malignes neurolept. Syndr., Hepatitis mit vorwieg. cholestat. Erscheinungen, Urtikaria, Rhabdomyolyse. Impulskontrollstör.: Auftreten von Spielsucht/patholog. Spielen, Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben od. Kaufsucht sowie Ess-Sucht u. zwanghafte Nahrungsaufn. bei Pat. mit Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten. Entacapon in Komb. mit Levodopa Einzelf. mit übermäß. Schläfrigkeit während des Tages u. mit Episoden plötzl. Schlafanfälle. Wechselwirkungen, Dosierung und weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation. Stand der Information: März 2014

ADHS im Alltag

Mehr Unfälle im Straßenverkehr?

Eine erhöhte Verletzungsgefahr und ein größeres Unfallrisiko sind ein bei Menschen mit einer ADHS ein bekanntes Phänomen. Ein norwegisches Team untersuchte nun anhand einer Metaanalyse, ob das Unfallrisiko im Straßenverkehr tatsächlich massiv erhöht ist, und ob dies ggf. für bestimmte Subgruppen der Patienten besonders der Fall ist.

Eingeschlossen wurden 16 Studien unterschiedlicher Art zu der Thematik, die zwischen 1979 und 2008 durchgeführt worden waren. Nach der metaanalytischen Auswertung war das relative Risiko (RR) für einen Unfall bei Fahrern eines KFZ mit ADHS insgesamt um 36% erhöht (RR: 1,36; 95%-Konfidenzintervall: 1,18–1,57; $p < 0,05$). Wurden die Daten auf die Nicht-Veröffentlichung negativer Studienresultate („publication bias“) korrigiert, betrug das RR 29% (1,29), bei Kontrolle auf die Exposition (Anzahl der gefahrenen km/Jahr etc. in einem Teil der Studien) 23% (p jeweils $< 0,05$). Die Erhöhung des RR um 23% entspricht bei-



spielsweise genau dem Risikoanstieg für Fahrer mit kardiovaskulären Erkrankungen in anderen Studien, während für Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen aller Art sogar ein Risikoanstieg von 75% bzw. 72% gefunden worden war.

Eine Subgruppenanalyse (18 Studien) ergab für Patienten mit einer komorbiden Störung im Sozialverhalten (Oppositional Defiant Disorder, ODD) oder Beziehungsstörung (Conduct Disorder, CD) oder verwandter Probleme eine RR von 1,86 – gegenüber 1,31 bei ADHS-Patienten

ohne diese Komorbidität.

Die tradierte Auffassung, dass Fahrer mit einer ADHS häufiger Verkehrsverstöße begehen als andere Verkehrsteilnehmer muss offenbar differenzierter betrachtet werden: In der Tat kommen Geschwindigkeitsüberschreitungen und Fahren ohne Führerschein bei ihnen häufiger vor, doch sie fahren nicht häufiger betrunken und sie zeigen insgesamt kein risikoreicheres, rücksichtsloseres Verhalten im Verkehr als jene ohne ADHS. Das schnellere Fahren, vermuten die Autoren, könnte sogar die Aufmerksamkeit und die Reaktionszeiten der Patienten verbessern. Vier von sieben Studien mit entsprechenden Erhebungen ergaben ferner, dass Fahrer mit ADHS häufiger schuldhaft in Unfälle verwickelt waren, die übrigen drei zeigten darin aber keinen Unterschied. Effekte einer Medikation mit Stimulanzien oder Nicht-Stimulanzien ließen sich aufgrund fehlender Studienangaben in dieser Analyse nicht auswerten.

JL

M Vaa T et al.: ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 2014; 62: 415-25

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141398

**Zertifizierungsfrage 9: Welche Aussage stimmt für Verkehrsteilnehmer mit ADHS nicht(!)?**

- A das Unfallrisiko ist erhöht
- B häufigere Geschwindigkeitsüberschreitungen
- C häufigeres Fahren ohne Führerschein
- D häufiger Fahrten unter Alkoholeinfluss
- E kein vermehrtes rücksichtsloses Fahrverhalten

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

LITERATURDIENST

Liebe Leserinnen und Leser,

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

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

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

Ihr Literaturdienst der **Neuro-Depesche**

KOMMENTAR

Seit Erscheinen einer älteren Studie (Barkley RA et al., 1993) wird davon ausgegangen, dass Personen mit einer ADHS im Straßenverkehr ein vierfach höheres Unfallrisiko haben. Dieser enorme Risikoexzess, der aufgrund zahlreicher Zitierungen innerhalb der letzten beiden Dekaden zu einer Art Mythos geworden ist und zur Stigmatisierung der Betroffenen beigetragen hat, sollte vermutlich deutlich nach unten korrigiert werden. Die relative Risikoerhöhung um signifikante 23% könnte, betonen die Autoren, aufgrund des höheren Fahraufkommens eher noch zu hoch ausgefallen sein als zu niedrig. Erstaunlicherweise fand sich keine erhöhte Rate an Patienten, die betrunken fahren. Die Resultate legen außerdem nahe, dass der Faktor psychische Komorbidität, insbesondere an ODD und CD, für die Fahrsicherheit der ADHS-Kranken eine bedeutende Rolle spielen könnten.

Kognition nach Apoplexie

Vorschäden spielen eine wichtige Rolle

Nach ischämischem Hirnschlag entwickeln rund 30% der Patienten kognitive Einbußen oder eine Demenz. Welches Gewicht dabei dem Insult selbst und welches eventuellen Vorschäden zukommt, ist nicht einfach zu beurteilen.

Einige Studien fanden einen direkten Zusammenhang zwischen dem Volumen der ischämischen Läsionen (ILV) und dem kognitiven Status der Patienten, andere nicht. Schäden der weißen Hirnsubstanz (WML) tragen andererseits viel zur kognitiven Verschlechterung und zur Demenzentwicklung bei Überlebenden eines Hirnschlags und bei älteren Menschen bei. WML können Zeichen für eine Small-vessel-Hirnerkrankung, für Demyelinisierung oder für entzündliche Prozesse sein, kommen aber häufig bei älteren Menschen vor und werden bei bis zu 44% der Patienten nach Apoplexie oder TIA und bei 50 bis 75% derjenigen mit vaskulärer Demenz gefunden. WML stören vermutlich die Integration von Informationen aus größeren ZNS-Netzwerken und tragen so zur Entwicklung einer kognitiven Dysfunktion bei.

Man kann WML im MRI auf T2-gewichteten Aufnahmen als hyperintense Signale darstellen. Die mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz lassen sich mit Diffusion Tensor Imaging (DTI) darstellen; sie reichen über die hyperintensiven Areale hinaus. Man erfasst damit subtile Veränderungen der Gewebe-Integrität. Damit lassen sich Verschlechterungen des kogni-

tiven Status gut vorhersagen.

Neurologen in Tel Aviv bedienten sich dieser Techniken, um den Zusammenhängen zwischen Apoplexie-Schäden und vorbestehenden WML hinsichtlich der kognitiven Entwicklung nachzugehen. Als Analyseverfahren verwendeten sie Structural Equation Modeling (SEM). Die Untersuchung bezog 142 Teilnehmer einer laufenden prospektiven Studie (TABASCO) ein, die einen ersten leicht- bis mittelgradigen Hirnschlag oder eine TIA erlitten hatten. MRI-Aufnahmen wurden innerhalb von sieben Tagen gemacht. Ein Jahr später quantifizierte man ihre Kognition mit einer neuropsychologischen Testbatterie.

Die Auswertung der Daten bestätigte die herausragende Bedeutung des Volumens vorbestehender WML und normal erscheinender Hirnsubstanz für den globalen kognitiven Zustand. Für das Volumen der neuen ischämischen Läsionen wurde kein derartiger Effekt nachgewiesen.

Aus den Ergebnissen der Studie lässt sich die Folgerung ableiten, dass Patienten mit vorbestehenden Läsionen der weißen Hirnsubstanz bei einem Hirnschlag eher zu einem kognitiven Abbau tendieren als solche ohne Vorschäden, und dies unabhängig vom Schweregrad der

neuen Läsionen. Solche Patienten eignen sich demzufolge auch gut als Probanden für Studien, in denen Formen von kognitiver Rehabilitation oder neuroprotektive Therapien erprobt werden, die den weiteren kognitiven Abbau aufhalten sollen.

WE

K Kliper E et al.: Cognitive state following stroke: The predominant role of preexisting white matter lesions. PLoS One 9(8): e105461 (Epub)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141399

Sekundärprävention nach Insult

Neue orale Antikoagulanzen erste Wahl

„Es gibt nichts, was in der Sekundärprävention des Schlaganfalls so effektiv ist wie die Antikoagulation“, betonte Prof. Hans-Christoph Diener, Essen. Für den Neurologen ist unter anderem Dabigatran hierfür erste Wahl.

Einer kanadischen Registerstudie zufolge bekommen Hochrisikopatienten mit Vorhofflimmern, die wegen eines akuten ischämischen Schlaganfalls stationär behandelt werden, zu etwa 30% überhaupt keine Antithrombotika. Weitere 30% erhalten Acetylsalicylsäure (ASS), 30% Warfarin in zu geringer und nur zu 10% in therapeutischer Dosierung. Bei vermutlich ähnlich unbefriedigender Versorgungssituation in Deutschland forderte Diener für die Sekundärprävention, dass Patienten auf jeden Fall Antikoagulanzen erhalten. Patienten, die mit Warfarin unbefriedigend eingestellt sind oder ASS erhalten, was heute nicht mehr standardgemäß ist, sollten auf ein neues orales Antikoagulans (NOAC) wie Dabigatran (Pradaxa®) umgestellt werden.

In der Sekundärprävention des Schlaganfalls waren beide Dosierungen von Dabigatran (110, 150 mg) in der RE-LY-Studie signifikant wirksamer als Warfarin und zudem auch sicherer. Damit bedeutet auch die geringere Dosis bei älteren Patienten keinen Wirkverlust. Nicht mehr rechtfertigen lässt sich der Einsatz von ASS, da dieses wesentlich weniger effektiv ist als ein Antikoagulans, aber kein geringeres Blutungsrisiko mit sich bringt.

MB

SATELLITENSYMPOSIUM

Satellitensymposium „Im Fokus: Schlaganfall“, Neurowoche 2014, München, 18.09.2014. Veranstalter: Boehringer Ingelheim





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) (verantwortl.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös 0177 / 7 31 12 54

bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler 0 89 / 43 66 30 - 203

zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung: Alfred Neudert

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

Anzeigenpreisliste: 2015 vom 1. Okt. 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medien-

service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p.a.

64 € zzgl. 11,00 € Inlandspporto; Auslandspporto:

21,50 €

ISSN: 0948-8596

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

Alle Veröffentlichungen in dieser Zeitschrift wurden mit größter Sorgfalt bearbeitet; trotzdem kann keine Haftung für die Richtigkeit übernommen werden. Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude



geprüft Studie 2014

Problemlösungsfähigkeit

Sogar kurze Nap's fördern die Leistung

Ein adäquater Nachtschlaf ist bekanntlich essentiell für die Gedächtniskonsolidierung. In einer experimentellen Studie untersuchten nun brasilianische Schlafforscher anhand eines Videospiel-Tests, ob schon ein kurzes Nickerchen („Nap“) die Gedächtnisleistung und die Problemlösungsfähigkeiten gesunder Probanden fördert.

Am Institut für Chronobiologie der Universität von Paraná wurden 29 gesunde weibliche Freiwillige mit einem Durchschnittsalter von 21,5 Jahren rekrutiert. Sie unterzogen sich der Aufgabe, im Rahmen des Videospieles „Speedy Eggbert Mania“ in einer Probession jeweils vier konsekutive Schwierigkeitsebenen (à maximal zehn Minuten) zu durchlaufen. Wurde ein Level nicht erfolgreich absolviert, wurde der Versuch gestoppt. Das Spiel testet die visuelle und räumliche Leistungsfähigkeit sowie das logische Denken.

14 Teilnehmer machten während der anschließenden 90-minütigen Ruhephase ein mehr oder weniger langes Nickerchen. Die andere Hälfte der Probanden hielt Ruhe, schlief aber nicht. Bei allen wurden in der Ruhephase eine Polysomnographie durchgeführt und relevante Schlafparameter einschließlich der Schlafstadien erhoben. Danach wurde das Spiel für erneut zehn Minuten auf jeweils dem Level fortgesetzt, an dem der Spieler zuvor gescheitert war. Bestimmt wurde am Ende die Rate an Probanden, die das Level erfolgreich absolvierten.

In der Schlaf-Gruppe wurde nach einer durchschnittlichen Latenz von etwa 13 Minuten eine durchschnittliche Schlafdauer von etwa 66 Minuten registriert. Im Einklang mit der Studienhypothese lösten in der Kontrollgruppe nur sieben der 15 Personen das Problem und absolvierten die entsprechende Spielebene, in der Schlaf-Gruppe aber zwölf der 14 Teilnehmerinnen ($X^2: 4,88; p = 0,02$). Damit wiesen die Personen mit anschließendem Nap eine nahezu doppelte Wahrscheinlichkeit wie die wach gebliebenen Teilnehmer der Kontrollgruppe auf, das vorherige Problem zu lösen.

Dabei zeigten die Schlafstadien in der Polysomnographie einen deutlichen Effekt auf das Ergebnis: Interessanterweise gelang die Problemlösung allen neun anschließenden Schlafenden, die während ihres Naps in einen Slow-wave-Schlaf (SWS) gelangten, aber nur drei von fünf Probanden ohne SWS. Wider Erwarten ergab sich für einen Rapid Eye Movement (REM) Schlaf, der vermutlich ebenfalls die Problemlösungsfähigkeiten und die Kreativität stärkt, bei diesem Versuch kein relevanter Einfluss: Sieben

von acht Probanden mit REM-Schlaf absolvierten das problematische Level, aber auch fünf von sechs ohne REM-Phasen. Auch der Umstand, ob eine Versuchsperson sich an einen etwaigen Traum erinnerte, beeinflusste die Testleistung statistisch nicht signifikant (nur ein Teilnehmer berichtete, von der Testaufgabe geträumt zu haben). Videospieelerfahrungen aus der Vergangenheit wirkten sich ebenfalls nicht maßgeblich auf das Ergebnis aus. **JL**

▣ Beijamini F et al.: After being challenged by a video game problem, sleep increases the chance to solve it. PLoS One 2014; 9: e84342 (Epub 08.01.2014; doi: 10.1371/journal.pone.0084342; eCollection 2014)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141400

Zertifizierungsfrage 10: Welcher Parameter fördert die Problemlösungsfähigkeit deutlich?

- A SWS
- B REM-Schlaf
- C NREM-Schlaf
- D Traumerinnerung
- E alle Angaben sind richtig

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

KOMMENTAR

Unabhängig von demographischen und Schlafvariablen konnten sehr viel mehr Probanden, die nach der Testaufgabe kurz schliefen, die Spielprobleme lösen als die wach gebliebenen Probanden. Dieser Versuch spricht dafür, dass auch ein kurzes Schläpfchen ein „Booster“ für die kognitive Performance sein kann. Während REM-Schlafphasen während des Nap's die Leistung wider Erwarten nicht verbesserten, hatte der Slow-wave-Schlaf (SWS) einen ausschlaggebenden positiven Einfluss. Gerade der SWS erscheint somit – über seine Funktion für die Konsolidierung Hippokampus-relevanter Gedächtnisinhalte hinaus – als essentieller Faktor für die Integration neuer Informationen und den Transfer von implizitem zu explizitem Wissen – mithin der Fähigkeit, Probleme zu lösen.

THERAPIE-OPTIONEN

MS-Therapie individuell optimieren

■ Mit dem vor einem Jahr zugelassenen Wirkstoff Teriflunomid (Aubagio®) von Genzyme – ein Unternehmen der Sanofi-Gruppe – haben sich die Möglichkeiten einer individualisierten Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) erweitert. Inzwischen liegen viele Erfahrungen für Teriflunomid aus dem Praxisalltag vor. Diese entsprechen den konsistenten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus den zwei klinischen Phase-III-Studien TEMSO und TOWER. Bisher wurden weltweit ungefähr 30 000 Patienten mit Teriflunomid behandelt. Eine Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien ergab eine signifikante Reduktion der Krankheitsschübe mit Residuen um 53,1% ($p < 0,001$) gegenüber Plazebo. Eine Subgruppenanalyse der gepoolten Daten aus TEMSO

und TOWER zeigte eine um 46% ($p = 0,004$) gegenüber Plazebo verringerte Behinderungsprogression bei Patienten, die zwei oder mehr Schübe im Jahr vor Studienbeginn erlebt hatten. In der TEMSO-Studie reduzierte sich außerdem die Zahl der Gd+-aufnehmenden Läsionen im T1-gewichteten MRT um 80,4% gegenüber Plazebo und auch die Gesamtläsionslast war verringert. In der TENERE-Studie gaben die Patienten zudem eine höhere Behandlungszufriedenheit bei Therapie mit Teriflunomid im Vergleich zu Interferon beta-1a an. Signifikant besser bewerteten sie insbesondere die Bereiche Nebenwirkungen und Einfachheit der Therapie.

Multimodale Therapie bei ADHS

■ So viel wie nötig, so wenig wie möglich. Dies gilt auch für die Therapie von der ADHS mit Methylphenidat (Medikinet®, Medikinet® retard). Das Baustein-System aus



diesen beiden Medikamenten bietet dem behandelnden Arzt im Rahmen einer multimodalen Behandlung aus Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie eine optimale Option zur Feineinstellung der Dosis. Dem Patienten ermöglicht dies einen Tagesablauf, der stärker auf seine persönlichen Bedürfnisse ausgerichtet ist, was eine bessere Adhärenz ermöglichen kann. Wird die Compliance des Patienten für die Einnahme mehrerer Dosen im Tagesablauf nicht gewährleistet oder soll eine gleichmäßigere Wirkung über den Tag erreicht werden, empfiehlt sich die Gabe von Medikinet® retard. Da sich das Medikament jeweils zur Hälfte aus einer sofort freisetzenden und einer verzögert freisetzenden Komponente zusammensetzt, wird die Wirkung über einen Zeitraum von etwa acht Stunden bis in den Nachmittag aufrechterhalten, ohne dass mittags eine Tablette eingenommen werden muss.

einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie und persistierenden Symptomen, vergesellschaftet mit anhaltenden kognitiven, funktionellen und psychosozialen Beeinträchtigungen. Wichtigste Ursache für die hohe Rückfallrate bei Schizophrenie-Patienten ist die schlechte Adhärenz über den gesamten Behandlungszeitraum. Mit modernen Depot-Antipsychotika können die Adhärenz verbessert und auf diese Weise Rezidive verhindert werden. Zu diesen gehört Aripiprazol in Depotformulierung (Abilify Maintena®; Lundbeck/Otsuka). Die gute Wirksamkeit des gut verträglichen Depot-Atypikums wurde in großen Phase-III-Studien nachgewiesen. In der ASPIRE-Studie, einer Doppelblindstudie, wurde die Rückfallrate unter Aripiprazol-Depot i.m. gegenüber Plazebo deutlich gesenkt. Dabei blieb die Symptomschwere nach PANSS anhaltend niedrig, unter Plazebo wurde dagegen eine Verschlechterung registriert. Aripiprazol weist ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf, insbesondere hinsichtlich auf metabolische Parameter, so dass es auch langfristig eine gute Therapieoption darstellt. Die neue Depot-Formulierung sollte nicht erst nach vielen Rückfällen, sondern bereits früh im Verlauf eingesetzt werden, um Rückfälle zu vermeiden.

Die nächste Neuro-Depesche

27th Congress European College of Neuropharmacology, Berlin, 18. bis 21. Oktober 2014

CME: Exekutive Funktionen: Maskiert ein hoher IQ die **ADHS-Symptome** im Erwachsenenalter?

REHACOP: Negative Symptome und Funktionsniveau bei **Schizophrenie** durch neues kognitives Rehabilitationsprogramm gebessert

CME: Tagesmüdigkeit bei **Parkinson-Patienten:** Ein noch immer ungelöstes Problem

CME: Risikofaktor: Bei Patienten mit Autoimmun-Thyreoiditis an drohenden **Schlaganfall** denken!

Pharmakotherapie und familien-fokussierte Behandlung bei Jugendlichen mit **Bipolar-I- und II-Störung:** eine randomisierte Zweijahresstudie

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

CME: Nicht-substanz-gebundene **Sucht:** Pathologische Internetnutzung unter Jugendlichen in Deutschland

Immunmodulatorisch behandelte Männer mit **Multipler Sklerose:** Gefahr für den Nachwuchs?

Idiopathisches **Restless-Legs-Syndrom:** Deutsche Doppelblindstudie zur transkutanen Rückenmarkstimulation (tsDCS)

NEUE STUDIEN

Rückfallprophylaxe mit Depot-Atypikum

■ Innerhalb der ersten fünf Tage der Behandlung tritt bei vier von fünf Schizophrenie-Patienten ein Rückfall auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es dann zu

Zertifizierte Fortbildung

Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche

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

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



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

online unter www.neuro-depesche.de/CME

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

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

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

Kennziffer dieser Ausgabe: **ND112014**

Review-Board

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

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

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

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



1 CME-PUNKT

TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Bitte deutlich ankreuzen (Einsendeschluss **30. Dezember 2014**)

	A	B	C	D	E
1. S. 8 Welches der neuropsychiatrischen ...	<input type="checkbox"/>				
2. S. 8 Wie veränderte sich die ...	<input type="checkbox"/>				
3. S. 11 Die oralen Atypika ...	<input type="checkbox"/>				
4. S. 24 Die Putamen-Größe korrelierte ...	<input type="checkbox"/>				
5. S. 24 Was stimmt nicht (!)? Signifikante ...	<input type="checkbox"/>				
6. S. 27 Die Rate an ...	<input type="checkbox"/>				
7. S. 27 Was trifft für die ...	<input type="checkbox"/>				
8. S. 27 Die Wahrscheinlichkeit für eine ...	<input type="checkbox"/>				
9. S. 31 Welche Aussage stimmt für ...	<input type="checkbox"/>				
10. S. 33 Welcher Parameter fördert ...	<input type="checkbox"/>				

Ich habe alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet.

Ihre Zustellnummer (wenn vorhanden)

(die fettgedruckte auf dem Adresseticket)

7

EFN-Barcode-Aufkleber

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

Neuro-Depesche

Nr. 11 / 2014

VNR: 2760909005439460013

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

Datum

Jörg Lellwitz (Arzt)

Chefredakteur Neuro-Depesche

GFI.

Gesellschaft für medizinische Information
Paul-Wassermann-Str. 15

81829 München

Name, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort

e-mail

Ort, Datum

Unterschrift

GFI verpflichtet sich, die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes einzuhalten.

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

Bei schubförmiger MS:

AKTIV LEBEN. GESTERN. HEUTE. MORGEN.



TEVA

Specialty Medicines

ÜBER 2 MILLIONEN
PATIENTENJAHRE ERFAHRUNG



Copaxone® 20mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Wirkstoff: Glatirameracetat. **Zus.setzung:** 1 ml Injektionslg. enth. 20 mg Glatirameracetat, entspr. 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze. **Sonst. Bestandt.:** Mannitol (Ph.Eur.), Wasser f. Injektionszw. **Anwend.:** Behandl. v. Pat. mit einer klar def. ersten klin. Episode u. e. hohen Risiko, e. klin. ges. Multiple Sklerose (MS) zu entwickeln. Red. d. Schubfrequenz b. ambulant. Pat. mit schubförm. remitt. MS. In klin. Studien war dies gekennz. durch mind. zwei Schübe m. neurolog. Funktionsstör. während d. letzt. 2 J. Copaxone® ist nicht ind. bei prim. o. sek. progred. MS. **Geg.anz.:** Überempf. gg. Glatirameracetat od. Mannitol; Schwangerschaft. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Kontraind. währ. d. Schwangerschaft. Vorsicht b. Gabe an stillende Mütter. **Nebenw.:** Häufigste sind Reakt. a.d. Inj.stelle: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entz. u. Überempf.; Post-Inj.-Reakt. (mind. eines d. folg. Sympt.): Gefäßerweiterung, Brustschm., Dyspnoe, Herzklopfen od. Tachykardie. Sehr häufig: Infektionen, Influenza, Angst, Depression, Kopfschm., Vasodilatation, Dyspnoe, Übelkeit, Rash, Arthralgie, Rückenschm., Asthenie, Brustschm., Reakt. a.d. Inj.stelle, Schmerz. Häufig: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, vag. Candidamykose, benign. Hautneoplasma, Neoplasma, Lymphadenopathie, Überempf.reakt., Anorexie, Gewichtszun., Nervosität, Dysgeusie, erh. Muskeltonus, Migräne,

Sprachstör., Synkope, Tremor, Diplopie, Funktionsstör. d. Augen, Funktionsstör. d. Ohren, Palpitationen, Tachykardie, Husten, saisonale Rhinitis, anorekt. Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen, abnormer Leberfunktionstest, Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d. Haut, Urtikaria, Nackenschm., Harn-drang, Pollakisurie, Harnretention, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Atrophie a.d. Inj.stelle einschl. lokalisierter Lipodystrophie, lok. Reakt., peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie. Gelegentl.: Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis, Hautkrebs, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie, Struma, Hyperthyreose, Alkoholintol., Gicht, Hyperlipidämie, erh. Blutnatrium, verr. Serumferritin, abnorme Träume, Verwirrth., Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motor. Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromusk. Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstör., Katarakt, Schädigung d. Hornhaut, trock. Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie, Krampfadern, Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. d. Lunge, Gefühl d. Erstickens, Koliitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür,

Parodontitis, rekt. Blutung, Vergröß. d. Speicheldrüse, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen, Arthritis, Bursitis, Flankenschm., Muskelatrophie, Osteoarthritis, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrank., Harnanomalie, Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervixabstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblut., Stör. v. Vulva u. Vagina, Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, Entzündung, Nekrose a.d. Inj.stelle, Schleimhautstör., Post-Impfungs-Syndrom. Selt. Berichte von anaphylakt. Reakt. b. m. Copaxone® behand. MS-Pat. stammen aus nicht kontr. klin. Studien u. aus d. Erfahrungen nach Markteinführung. Weit. Inf. s. Fachinformation. **Dosierung:** Erw.: 20mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze) als einmal tgl. subkutane Injektion. Es wurden keine prosp., random., kontroll. klin. Studien od. Untersuch. zur Pharmakokinetik bei Kdr. u. Jugendl. durchgeführt. Die in begrenzt. Umfang veröffentl. Daten weisen jedoch darauf hin, dass d. Sicherheitsprofil bei Jugendl. von 12-18 J., die tgl. 20 mg Copaxone® s.c. erh., mit dem v. Erw. vglb. ist. Z. Anwend. von Copaxone® bei Kdr. unter 12 J. liegen nicht genüg. Daten vor, um eine Empf. z. Anwend. geben z. können. Daher bei dieser Pat.gruppe nicht anwenden. **Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber:** Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm. Stand Mai 2014