

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

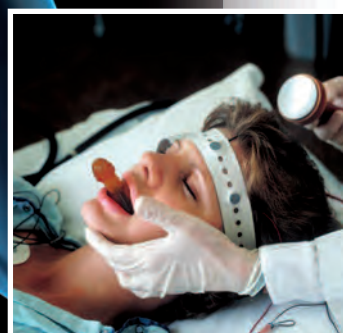


USA und Kuba: Partner statt Feinde!

Das jedenfalls fordert die Medical Education Cooperation with Cuba (MEDICC) in Gesundheitsfragen.

N Engl J Med

Seite 6



EKT im klinischen Alltag

Wie wirksam ist eine unilaterale EKT bei schwer depressiven Patienten im Behandlungsalltag? Hier die Ergebnisse einer naturalistischen Studie.

BMC Psychiatry

Seite 24



ADHS

Frühe Sprachprobleme prädisponieren ADHS-Symptome im Vorschulalter.

BMC Psychiatry

Seite 8

Multiple Sklerose

Potenzieller Biomarker? sCD163 und die Krankheitsaktivität bei KIS und RRMS.

Brain Behav

Seite 11

Demenzielle Syndrome

CAVE Benzodiazepine: Nach großer Registerstudie Demenzen klar begünstigt.

Int J Med Sci

Seite 28

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmer-Patienten[#]

„ELIQUIS®.
WEIL MIR 1-FACH
ZU WENIG IST.“^{1*}

ÜBERLEGEN:

BESSERE
WIRKSAMKEIT
vs. Warfarin^{1*}

ÜBERLEGEN:

WENIGER
BLUTUNGEN
vs. Warfarin^{1*}

ELIQUIS®
VERBINDET BEIDES

*ELIQUIS® bietet gleichzeitig eine signifikant
überlegene Reduktion von Schlaganfällen/systemischen
Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}

Eliquis®
Apixaban

^{*} Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

[†] Schwere Blutung war ein wichtiger sekundärer Endpunkt in der ARISTOTLE-Studie und wurde entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten.

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. **Eliquis 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn- o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation von o. auf Apixaban o. unfractioniertes Heparin in Dosen, um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome; Epistaxis; Übelkeit; Gastrointestinale Blutung; Rektalblutung, Zahnfleischblutung; Hämaturie; Kontusion. **Gelegentlich:** Thrombozytopenie; Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion; Pruritus; Gehirnblutung; Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Blutung im Mundraum, Hämatochezie; Erhöhung der Transaminasen, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte γ-Glutamyltransferase, abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Hautausschlag; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle); Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung; Traumatische Blutung, Blutung nach einem Eingriff, Blutung an einer Inzisionsstelle. **Selten:** Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung; Muskelblutung. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH Vereinigtes Königreich. **Stand:** Q1/2016



Bristol-Myers Squibb



Gegeneinander oder miteinander?

Liebe Leserin, lieber Leser,

nach dem Tod des „Massimo leader“ Fidel Castro im November war Kuba in den Medien allgegenwärtig. Schon zuvor war die Annäherung zwischen den USA und dem karibischen Inselstaat ein medialer Dauerbrenner, vor allem, weil diese durch die Wahl von Mister Donald J. Trump zum US-Präsidenten ernsthaft gefährdet scheint. Dies betrifft auch die geplante Zusammenarbeit auf dem Gesundheitssektor, deren Einzelheiten – beispielsweise das „Memorandum of Understanding“ – in Europa wenig bekannt sind. Zu dem geplanten gegenseitigen Austausch in Gesundheitsfragen wurde im renommierten *New England Journal of Medicine* eine Stellungnahme der Medical Education Cooperation with Cuba (MEDICC) veröffentlicht, dessen wesentliche Inhalte wir auf unserer „Dritten Seite“ (S. 6) wiedergeben. Gleich darunter finden Sie übrigens einen zweiten Beitrag, der die Konsequenzen politischer Entscheidungen für die medizinisch-wissenschaftliche Kooperation thematisiert: Die europäische Neurologie nach dem Brexit (so er denn kommt ...).



In eigener Sache: Nächstes Jahr feiert die Neuro-Depesche ihren 20. Geburtstag, und wir planen zum DGN-Kongress im September 2017 eine illustre Jubiläumsausgabe mit interessanten Rück- und Ausblicken. Die nächste Print-Ausgabe der „ND“ erscheint am 22. Februar, bis dahin stehen Ihnen die aktuellen Entwicklungen in der Neurologie und Psychiatrie jederzeit online auf www.neuro-depesche.de zur Verfügung. In unseren Newslettern erlauben wir uns weiterhin, Sie per E-Mail auf ausgewählte Beiträge zur Online-Lektüre hinzuweisen.

Dem Team der Neuro-Depesche bleibt nun, Ihnen, sehr geschätzte Leserinnen und Leser, friedvolle Feiertage, einen tollen Jahresausklang und natürlich ein wunderschönes neues Jahr zu wünschen. See you!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

www.neuro-depesche.de



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

&



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

Hier registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

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





Seit der AVERT-Studie herrscht eine gewisse Unsicherheit über die sehr frühe Reha nach Schlaganfall. Wie ist hierzulande die gängige klinische Praxis?

Seite 21

Reuter B et al.: Access, timing and frequency of very early stroke rehabilitation – insights from the Baden-Wuerttemberg stroke registry. BMC Neurol 2016; 16: 222 [Epub 16. Nov.; doi: 10.1186/s12883-016-0744-7]



Die 1921 „erfundene“ ketogene Diät senkte bei therapierefraktären Kindern mit Epilepsie Notaufnahmen und Klinikaufenthalte – und damit auch die Kosten.

Seite 30

Kayyali HR et al.: Ketogenic diet decreases emergency room visits and hospitalizations related to epilepsy. Epilepsy Res Treat 2016; 5873208 [Epub 26. Sept.; doi: 10.1155/2016/5873208]

DIE DRITTE SEITE

USA und Kuba: Von Feindschaft zu Partnerschaft – jedenfalls in Gesundheitsfragen

6

Die europäische Neurologie nach dem Brexit: Den Schaden für beide Seiten abwenden

6

ADHS

► **CME:** Beziehungsstörung, Angst und Depression: Spezielle psychiatrische Komorbidität bei den Mädchen

8

Signifikanter Zusammenhang? Frühe Sprachprobleme und ADHS-Risiko im Vorschulalter

8

MULTIPLE SKLEROSE

Aktuelle und zukünftige Behandlungen der MS: Patienten-zentrierte Faktoren stärker berücksichtigt

10

sCD163 und andere Biomarker: MS-Aktivität bei KIS und RRMS vorhersagbar?

11

Langzeiterfahrungen mit Fingolimod: Umfangreiche Besserungen erzielt – einschließlich NEDA-4

11

PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** Pilotstudie: Korreliert die Kognition mit Gang und Gleichgewicht?

14

MAO-B-Hemmer lindert auch Schlafstörungen

16

MIBG-Szinti, Riechtest und TCS: Idiopathische und atypische Parkinson-Syndrome unterscheiden

16

ZEREBROVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Sehr frühe Rehabilitation nach Schlaganfall: Wie ist heute die gängige Praxis in Deutschland?

21

Schlaganfall: Spezifisches Dabigatran-Antidot: Akutmanagement im Notfall verbessert

21

SCHLAF

Umfangreiche Metaanalyse: Wie häufig ist ein Somnambulismus wirklich?

22

Neuer dualer Melatoninrezeptor-Agonist bei „Non-24“: Wenn die innere Uhr nicht synchron läuft ...

22

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Hartnäckige Depression: Die unilaterale EKT im klinischen Alltag

24

Diffusion tensor imaging der Weißen Substanz bei Depressiven: Veränderungen auch bei unbehandelten Patienten?

24

KOPFSCHMERZ

► **CME:** Prophylaxe bei chronischer Migräne: Wie sicher und verträglich ist die nicht-invasive VNS?

26

DEMENZIELLE SYNDROME

► **CME:** Große Registerevaluation: CAVE – BZD erhöhen das Demenzrisiko

28

► **CME:** Alzheimer, DBL, VaD und FTLD: Psychische und Verhaltensprobleme bei den vier häufigsten Demenzen

28

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

A Anwendungsbeobachtung

G Fall-Kontroll-Studie

F Fallbericht

K Kohortenstudie

M Metaanalyse

R Randomisiert-kontrollierte Studie

S Sonstige Studienarten

U Übersicht



Mittels hochauflösender 7-Tesla-MRT-Scans und QSM-Auswertung fanden sich bei RLS-Patienten in mehreren Hirnregionen stark verringerte Eisenkonzentrationen.

Seite 32

Li X et al.: Brain iron deficiency in idiopathic restless legs syndrome measured by quantitative magnetic susceptibility at 7 tesla. Sleep Med 2016; 22: 75-82

SCHIZOPHRENIE

- **CME:** Deutsche Studie: Massiver Vitamin-D-Mangel auch bei Schizophrenie und Autismus? **29**

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Adhärenz: Atypika bei psychotischer Erstepisode **29**

EPILEPSIE

- **CME:** Ketogene Diät bei Kindern: Weniger Notaufnahmen und weniger Klinikaufenthalte **30**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

- **CME:** Eisenmangel im Gehirn auch bei RLS? Mit 7-Tesla-Aufnahmen quantifiziert **32**

STENO **10**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **14**

SITE-SEEING **26**

IM FOKUS **30**

IMPRESSUM **32**

MED-INFO **33**

BESTELLCOUPON **34**

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

Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche

erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die

größte deutschsprachige Datenbank

von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews

im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



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

Name _____
 Anschrift _____
 E-Mail _____
 Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon:
oder online:

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

USA und Kuba

Von Feindschaft zu Partnerschaft – jedenfalls in Gesundheitsfragen

Wie könnte sich die Annäherung der USA an Kuba auf die Zusammenarbeit in Gesundheitsfragen auswirken? Dazu nimmt ein US-Arzt der 1997 gegründeten Non-profit-Organisation Medical Education Cooperation with Cuba (MEDICC) Stellung.

Im Juni 2016 haben das U.S. Department of Health and Human Services (HHS) und das kubanische Ministerium für Öffentliche Gesundheit eine Schirmvereinbarung unterzeichnet, nach der die Gesundheit ein Eckpunkt der neuen Ära der Kooperation der beiden Länder sein soll. Dieses Memorandum of Understanding (MOU) betrifft ein breites Spektrum an Themen. U. a. soll die bilaterale Zusammenarbeit der Prävention und Kontrolle von Krankheiten wie Zika und Krebs sowie dem Austausch von neuen Informationstechnologien dienen.

Der Autor hebt hervor, dass Kuba trotz seiner begrenzten Ressourcen (sprich Armut) eine effektive präventionsbasierte Primärvorsorgung etabliert hat, und dass auch die Sekundär- und Tertiärvorsorgung allen Einwohnern zugänglich

ist. Bestimmte Indikatoren der öffentlichen Gesundheit fallen in Kuba sogar vorteilhafter aus als in den USA, z. B. ist die Ungleichheit zwischen Stadt und Land geringer. So können die Nordamerikaner von den kubanischen Erfahrungen in der Organisation der Errichtung gemeindebasierter Gesundheitsprogramme sowie in Ausbildung und Einsatz medizinischen Personals profitieren.



Bedingt durch das US-Embargo (s. Textkasten) hat Kuba erfolgreich in die Biotechnologie investiert, so der Autor. Kubanische Forscher haben neue Therapien (z. B. Heberprot-P, das die diabetesbedingte Fußamputationsrate um 70% reduzieren kann), Impfstoffe (z. B. CIMAvax, das das Leben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungen-Ca verlängern und verbessern kann)

KOMMENTAR

Die Umsetzung der MOU-Vereinbarungen wird stark beeinträchtigt durch das seit 60 Jahren bestehende US-Embargo gegenüber Kuba, das auch Medikamente und medizinische Geräte einschließt. Trotz der von Noch-Präsident Barack Obama in Gang gesetzten Öffnung ist das Embargo noch in Kraft, denn nur der US-Kongress kann es formell beenden – was seit der Wahl von Donald Trump allerdings immer unwahrscheinlicher wird. Veröffentlicht wurde der optimistische Beitrag am 20. Okt. 2016, also knapp 3 Wochen vor der Wahl Trumps.

und medizinische Geräte entwickelt, an denen auch US-Biotech-Unternehmen Interesse zeigen.

Doch noch bestehen für kubanische Medikamente außerordentlich hohe behördliche Hürden, in den Zulassungsprozess der FDA einzutreten. Die gleichen Embargo-Bestimmungen begrenzen natürlich auch die Möglichkeit von US-Forschern, auf Kuba Studien durchzuführen. Nur wenige US-Studenten dürfen an der renommierten Latin American Medical School (ELAM) in Havanna studieren, die bevorzugt Ärzte aus unterversorgten Gebieten aufnimmt.

Der Autor plädiert für eine Zusammenarbeit, die den Bevölkerungen beider Länder nutzen kann. **JL**

Keck CW: The United States and Cuba – turning enemies into partners for health. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1507-09
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161596

Die europäische Neurologie nach dem Brexit

Den Schaden für beide Seiten abwenden

Das Referendum für den Brexit am 23. Juni 2016 wird sich auch auf die medizinische Zusammenarbeit in Europa auswirken. In einem Editorial befasst sich die Redaktion des *Lancet Neurology* mit den möglichen, bereits spürbaren Folgen für die neurologische „Community“ und den künftigen Herausforderungen.

Der Austritt aus der EU wirft seine Schatten voraus. Zentraler Aspekt ist die bisher unproblematische Freizügigkeit, die u. a. jungen Wissenschaftlern erlaubt, Ausbildungsabschnitte in anderen Ländern zu absolvieren. Es betrifft explizit auch die Zukunft von ca. 130 000 Personen aus dem Rest der EU, die für den National Health Service (NHS) arbeiten. Viele Neurologen mit festen Stellen erwägen bereits, nach Kontinentaleuropa zurückzukehren, so die Autoren. Die Langzeiteffekte eines solchen Verlustes wären „unermesslich“.

Der Brexit wird nicht zuletzt auch den Zu-

gang britischer Forscher zu EU-Geldern einschränken. Dies betrifft z. B. das bislang größte, 2014 angelaufene EU-Innovationsprogramm Horizon 2020, das nahezu 80 Mrd. Euro umfasst, davon 8 Mrd. für biomedizinische und Gesundheitsforschung. UK ist der größte Empfänger entsprechender EU-Förderungen.

Gerade die Therapie seltener Krankheiten profitiert von der Zusammenarbeit. Dies zeigen z. B. jüngste Fortschritte, die auf den Aktivitäten des European Huntington's Disease Network (EHDN) und dem TREAT-NMD Neuromuscular Network basieren.

Doch auch die Rest-EU könnte Schaden nehmen. So ist die Zukunft der europäischen Zulassungsregulierung offen. 2015 arbeiteten 23 UK-Experten als Co-Leader in der EMA an der Bewertung neuer Medikamente, mehr als aus jedem anderen EU-Land. Eine Beendigung der EU-Mitgliedschaft könnte zur Fragmentierung der Zulassungspraxis in Europa führen und den europäischen Einfluss schwächen.

Britische Neurologen und Wissenschaftler haben bereits ihre Besorgnis gegenüber dem Science and Technology Committee des britischen Parlaments bekundet. Die Autoren betonen, dass die Neurologen-Community nun zusammenstehen, die historisch gewachsenen Beziehungen schützen und über die Ländergrenzen hinausschauen muss. Es gehe nicht zuletzt auch um die europäischen Ideale. **JL**

Neurology in the aftermath of Brexit. Editorial in *Lancet Neurol* 2016; 15(10): 995
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161597

SIE VERDIENST TECFIDERA



über **215.000** behandelte Patienten weltweit!¹ (Stand: Juni 2016)

TECFIDERA® bei erwachsenen Patienten mit RRMS²

¹ Fox R et al.,ECTRIMS 2016, P716 | ² TECFIDERA® Fachinformation, Stand Juli 2016

TECFIDERA® 120/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. **Wirkstoff:** Dimethylfumarat. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enthält 120/240 mg Dimethylfumarat. *Sonstige Bestandteile:* mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Simeticon, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Gelatine, Titandioxid (E 171), Brillantblau FCF (E 133), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dimethylfumarat oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hitzegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Ketonkörper im Urin; Häufig: Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Brennen, Hitzewallung, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, Gastrointestinale Erkrankung, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Wärmegefühl, Albumin im Urin nachweisbar, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt; Gelegentlich: Überempfindlichkeit; Nicht bekannt: Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Dezember 2015.

TF-GER-0870b



Biogen GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6 • 85737 Ismaning • www.biogen.de

 **Tecfidera®**
(Dimethylfumarat)
Magensaftresistente Hartkapseln 120 mg | 240 mg

**MORGEN ZÄHLT
SCHON HEUTE**

Beziehungsstörung, Angst und Depression



Spezielle psychiatrische Komorbidität bei den Mädchen

Leiden Kinder mit einer ADHS unter weiteren psychiatrischen Störungen, können diese die Psychopathologie und Prognose stark beeinflussen. In einer Metaanalyse nahmen US-Psychologen jetzt die Muster komorbider psychiatrischer Erkrankungen speziell bei den angeblich „eher stillen“ Mädchen mit einer ADHS unter die Lupe.

Die Literaturrecherche ergab 18 geeignete Studien mit insgesamt 1997 Teilnehmern. Bei der Komorbidität wurde unterschieden zwischen internalisierenden (Angst, Depression) und externalisierenden Störungen (Störung des Sozialverhaltens [CD], Störung mit oppositionellem, aufässigem Verhalten [ODD]) nach DSM-IV. Für jede komorbide Erkrankung wurde die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio, OR) für die Mädchen mit vs. ohne ADHS errechnet.

42% der Mädchen mit einer ADHS litten unter einer ODD, aber nur 5% der Mädchen ohne ADHS. Bei der CD betrug das Verhältnis 12,8% zu 0,8%, bei Angst 37,7% zu 13,9% und bei Depression 10,3% zu 2,9%. Den Autoren zufolge war die Prävalenz komorbider Angststörungen mit fast 38% unerwartet hoch, die einer komorbiden CD mit knapp 13% aber relativ gering.

Nach Adjustierung auf Alter und Ethnie sowie auf Studienqualität, -größe und -heterogenität sowie entsprechende verzerrende Faktoren wiesen die Mädchen mit einer ADHS für jede komorbide Störung eine signifikant um das Mehrfache erhöhte Wahrscheinlichkeit auf: Dabei



waren die OR für externalisierende Störungen mit einem um mehr als das Fünf- bzw. Neunfache erhöhten Risiko (ODD: 5,6; CD: 9,4) sehr viel größer als die OR für internalisierende Störungen mit einem um den Faktor 3 bzw. 4 erhöhten Risiko (Angst: 3,2; Depression: 4,2). **JL**

S Tung I et al.: Patterns of comorbidity among girls with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 138(4): pii: e20160430 [Epub 21. Sept.; doi: 10.1542/peds.2016-0430]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161583

Zertifizierungsfrage 1: Welche komorbide Störung war bei den ADHS-Mädchen am häufigsten?

- ☐ **A** ODD
- ☐ **B** CD
- ☐ **C** Angst
- ☐ **D** Depression
- ☐ **E** Keine Antwort (A-D) trifft zu

Zertifizierungsfrage 2: Die Odds Ratio der Mädchen mit ADHS vs. den Gesunden betrug für die

- ☐ **A** ODD 9,4
- ☐ **B** CD 5,6
- ☐ **C** Angst 4,2
- ☐ **D** Depression 3,2
- ☐ **E** Keine Antwort (A-D) trifft zu

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Signifikanter Zusammenhang?

Frühe Sprachprobleme und ADHS-Risiko

In der prospektiven EDEN Mother-Child Cohort-Studie wurde primär versucht, verschiedene pränatale und frühe postnatale Faktoren für die spätere Entwicklung und Gesundheit der Kinder zu identifizieren. Jetzt analysierten Wissenschaftler, inwieweit zwischen der Sprachentwicklung im dritten Lebensjahr und dem Vorliegen von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-Symptomen im Vorschulalter (ggf. bidirektionale) Zusammenhänge bestehen.

1459 Kinder der EDEN-Kohorte wurden im Alter von drei und 5,5 Jahren mit den Testbatterien WPPSI-III, Evaluation du Langage Oral de L'enfant Aphasique (ELOLA) und dem NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT (NEPSY) auf ihre sprachlichen Fertigkeiten untersucht. Ihr Verhalten einschließlich Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität wurde anhand der elterlichen Angaben im Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) mit 25 Items erfasst. Relationen zwischen Sprache und Verhalten sowie mögliche vermittelnde Faktoren wurden mithilfe eines Structural Equation Modeling (SEM)-Ansatzes untersucht.

Die Auswertung ergab einen kleinen, aber signifikanten negativen Effekt der Sprachfertigkeit mit drei Jahren auf die Prävalenz von ADHS-Symptomen zweieinhalb Jahre später. Nach Adjustierung auf schon initial vorliegende Unaufmerksamkeits-/Hyperaktivitäts-Symptome lag die Korrelation bei $\beta = -0,12$ ($p = 0,002$). Unter den diversen Domänen waren Defizite der „rezeptiven Syntax“ (z. B. Verständnis von Instruktionen) im dritten Lebensjahr am stärksten mit den ADHS-Symptomen im Alter von 5,5 Jahren verbunden ($\beta = -0,13$; $p = 0,030$). Mit „Satzwiederholung“ war ein weiterer Parameter zumindest tendenziell mit der späteren ADHS-Symptomatik korreliert ($\beta = -0,09$, $p = 0,109$). Die Zusammenhänge wurden durch keinen der vielen möglichen prä- und postnatalen Einflussfaktoren einschließlich des IQ maßgeblich mediert; entgegen der Erwartung der Autoren auch nicht durch interpersonelle Schwierigkeiten. **JL**

S Peyre H et al. für die EDEN Mother-Child Cohort Study Group: Relationship between early language skills and the development of inattention/hyperactivity symptoms during the preschool period. *BMC Psychiatry* 2016; 16(1): 380 [Epub 8. Nov.; doi: 10.1186/s12888-016-1091-3]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161584

KOMMENTAR

Mädchen mit einer ADHS weisen bekanntlich häufiger internalisierende Störungen auf als Jungen, die sich häufiger mit einer externalisierenden Psychopathologie präsentieren. Dessen ungeachtet zeigt diese Metaanalyse, dass Mädchen gegenüber Gesunden ebenfalls deutlich häufiger unter externalisierenden als internalisierenden Störungen leiden – darin den Jungen also eher ähneln. Die Autoren weisen auf Studien hin, nach denen Mädchen mit einer ADHS plus komorbiden ODD- und/oder CD-Symptomen gesundheitlich und verhaltensmäßig besonders gefährdet sind, vor allem aufgrund eines häufigeren sexuellen Risikoverhaltens. Sie plädieren daher bei den Mädchen für eine sorgfältige Diagnostik, sowohl im Hinblick auf eine komorbide externalisierende Symptomatik als auch auf eine – bei ihnen offenbar immer noch sehr häufig übersehene – ADHS an sich.

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit **XADAGO**¹⁻³



XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- erhöht die tägliche On-Zeit signifikant²
- kontrolliert Dyskinesien signifikant³
- verbessert motorische Funktionen signifikant²

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

**Tägliche
Einmalgabe!**

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbli. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetracykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt; Basalzellenkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradikardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung, Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythrope, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoider Kratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste, Harnträng, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatatypyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen, vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettleibigkeit, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** März 2016. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Fraunhoferstr. 18b, 82152 Planegg.



1 500 000 000 000 US-Dollar

07-12-2016: Dem Report der Quintiles IMS zufolge sind die weltweiten Ausgaben für verschreibungspflichtige Medikamente 2014/15 stark (ca. 9% jährlich) gestiegen, vor allem wegen neuer Hepatitis-C-Therapien. Bei geringeren Jahreswachstumsraten von 4% bis 7% in den nächsten fünf Jahren werden die Ausgaben 2021 auf 1,5 Billionen US-Dollar geschätzt. Europa wird als „Markt“ uninteressanter, die jährlichen Wachstumsraten bis 2021 werden lediglich auf 1% bis 4% geschätzt. Die Ausgaben in den USA (= höchste Verschreibungsraten und bei weitem höchste Preise) werden mit knapp 700 Mrd. fast die Hälfte der Summe betragen, für China mit dem Mehrfachen an Bevölkerung < 200 Mrd.

Obamacare jetzt im Visier

07-12-2016: Die Zukunft von „Obamacare“ ist ungewiss: Nach widerstreitenden Aussagen, welche Teile im Sinne Donald Trumps „reformiert“ oder beibehalten werden, wird sich der US-Senat dem „Affordable Care Act“ im Januar 2017 als erstem Thema widmen. Führende Mitglieder der republikanischen Partei kündigten an, die Krankenversicherungs-Regelungen Schritt für Schritt zu ersetzen. Die demokratische Partei will bei dem Abbau in keiner Weise mitwirken.

USA: Lebenserwartung sinkt

08-12-2016: In den USA ist die Lebenserwartung zum ersten Mal seit 1999 gesunken: Von 78,9 (2014) auf 78,8 Jahre im Jahre 2015 – bei Männern stärker als bei Frauen (-0,2 vs. -0,1 Jahre; Stand 2015: 76,3 bzw. 81,2 Jahre). Nach einer Studie im *Am J Public Health* leben reiche Frauen und Männer in den USA bis zu 7 bzw. 10 Jahre länger als arme; die ärmsten sterben mit durchschnittlich 76 bzw. 69 Jahren. Offenbar hat die Politik, beklagen die Autoren, nicht den Willen, die Armuts-bedingte Ungleichheit anzugehen.

Ungesunde Werbung verboten

08-12-2016: Im Vereinigten Königreich (UK) wird auf Kinder abzielende Werbung für ungesunde Lebensmittel in Fernsehen, Kino, Radio, Zeitungen, Online etc. ab Juli 2017 verboten – jedenfalls auf Sendern, Plattformen etc., bei denen mind. 25% der User Kinder sind. Dies betrifft alle Lebensmittel mit hohem Fett-, Zucker- oder Salz-Gehalt. Die Maßnahme des Committee of Advertising Practice wurde von der britischen Obesity Health Alliance und dem Royal College of Paediatrics and Child Health begrüßt. Nahezu ein Drittel der Kinder im UK ist übergewichtig.

Aktuelle und zukünftige Behandlungen der MS

Patienten-zentrierte Faktoren stärker berücksichtigen

Trotz des erweiterten Behandlungsspektrums besteht in vielen Bereichen der MS-Versorgung noch erheblicher Verbesserungsbedarf. Welche Therapie für welchen Patienten infrage kommt, und welchen Stellenwert dabei Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit und Anwenderfreundlichkeit haben, wurde auf einem von Merck unterstützten Satellitensymposium beim 89. DGN-Kongress in Mannheim erörtert.

Im zunehmend komplexeren Umfeld moderner MS-Therapien existieren zahlreiche „Unmet needs“. Diese betreffen u. a., progrediente Verläufe effektiv zu behandeln, die Risiken einer dauerhaften Immunsuppression wie Infekte und Malignitäten zu reduzieren und paraklinische Symptome wie Fatigue und Kognition sowie die Lebensqualität positiv zu beeinflussen. „Patienten-zentrierte Faktoren sind mindestens so wichtig wie die Daten zur Wirksamkeit“, betonte *Prof. Friedemann Paul*, Berlin.

Neben Wirksamkeit und (Langzeit-)Sicherheit betrifft dies auch die Erhöhung der Adhärenz durch eine seltene Einnahme und die Senkung der jeweiligen Therapielast. „Der Fokus unseres Engagements“, so *Prof. Peter Rieckmann*, Bamberg, „sollte darauf liegen, den größtmöglichen Nutzen einer Therapie für die Patienten zu erzielen und gleichzeitig die Risiken so gering wie möglich zu halten“. So kann es gelingen, die therapeutische Last im Alltag der MS-Patienten durch verträgliche Medikamente, einen geringen Monitoring-Aufwand und einfache, patientenfreundliche Darreichungsformen, z. B. mit Kurzzeit-Einnahmephase, zu reduzieren. „Im Idealfall lässt eine Therapie die Patienten ihre Krankheit im Alltag vergessen“, betonte der Neurologe in Berlin. Zukünftige immunmodulatorische Therapien sollen demnach noch stärker auf die Patientenbedürfnisse ausgerichtet sein, so sein Fazit.

Die immunologischen Wirkmechanismen neuer MS-Medikamente skizzierte *Prof. Christoph Kleinschnitz*, Essen. Für Cladribin hat die EMA den Antrag auf Zulassung zur Behandlung der schubförmig-remittierenden MS zur Prüfung angenommen. Das Purin-Nukleosid-Analogon führt zu einer „passageren und zielgerichteten Lymphozytenreduktion“.

Interessanterweise kommt es zu einer länger anhaltenden T-Zell-Reduktion, während die B-Zellen schneller wieder in ihren Normbereich zurückkehren und keinen Rebound-Effekt zeigen. Die kombinierten NEDA-Kriterien (Schubfreiheit, keine Behinderungsprogression und keine neuen Läsionen im MRT) erfüllten in der Phase-III-Zulassungsstudie CLARITY unter den Cladribin-Tabletten 47% der Patienten (versus 17% unter Placebo).

Die Sicherheitsdaten aus über acht Jahre Erfahrungen mit insgesamt 10 000 Patientenjahren lassen *Kleinschnitz* zufolge auf kein erhöhtes Malignomrisiko schließen. Schließlich käme – im Falle einer Zulassung – das orale Dosierungsschema der Cladribin-Tabletten mit lediglich zwei kurzen Behandlungszyklen in Jahr 1 und 2 auch den Patientenbedürfnissen nach einer anwenderfreundlichen Einnahme entgegen. **BZ/JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Insights Immunologie – Basis zukünftiger MS-Therapiestrategien“, 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim, 22.09.2016. Veranstalter: Merck

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161601



sCD163 und andere Biomarker

MS-Aktivität bei KIS und RRMS vorhersagbar?

In Dänemark wurde bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) oder schubförmiger MS (RRMS) nach Laborindikatoren für die Krankheitsaktivität gesucht. Wiederholt bestimmt wurden der Makrophagen-Marker lösliches (soluble) CD163 und verschiedene andere mögliche Biomarker in Liquor bzw. Serum. Wirkte sich die MS-Therapie aus?

Bei den 56 Patienten wurden klinischer Status und MRT-Befunde ein Jahr nach der Diagnose reevaluiert. Die mediane Follow-up-Dauer betrug zwei Jahre.

Mittels Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) wurden diverse Konzentrationen bestimmt: neben sCD163 in Liquor und Serum u. a. das Chemokin CXCL13, das Neurofilament light polypeptid (NLP) als Marker für Axonschäden und das Chemotaxin Osteopontin (OPN). Ihre Konzentrationen wurden mit der MS-Aktivität (Schübe, EDSS, MRT-Befunde) abgeglichen. 37 Patienten waren immunmodulatorisch behandelt worden; 27 der 56 Patienten zeigten in der Studie eine neue Krankheitsaktivität.

Es ergaben sich etliche Einzelassoziationen zwischen verschiedenen Markern und der initialen sowie späteren klinischen oder radiologischen MS-Aktivität, doch keiner hielt der Bonferroni-Korrektur stand. Allerdings ergab sich im Zeitraum bis zu einer MS-Aktivität bei den 19 unbehandelten Patienten ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,04$) mit einer hohen sCD163-Rate (Liquor vs. Serum-Werte $> 0,07$).

Bei 21 Patienten mit KIS/RRMS waren die Serum- und Liquor-Proben erneut überprüft worden. Interessanterweise waren bei den 13 immunmodulatorisch behandelten Patienten unter ihnen die Serumwerte an sCD163 signifikant von 1,336 auf 1,706 mg/l gestiegen ($p = 0,04$),

KOMMENTAR

Makrophagen finden sich in aktiven und chronischen MS-Läsionen. Das Makrophagen-spezifische Protein sCD163, auch ein Entzündungsmarker bei rheumatischen und anderen Krankheiten, könnte sich als Biomarker für die Zeit bis zu einer erneuten Krankheitsaktivität und eventuell auch als Indikator eines Therapieansprechens eignen. Interessanter veränderten sich die Konzentrationen aller untersuchten potenziellen Monozyten-assoziierten Marker unter der MS-Behandlung zum Positiven.

während die entsprechende sCD163-Rate signifikant von 0,068 auf 0,054 gestiegen war ($p = 0,026$). Auch CXCL13, CXCL13-Rate und NFL im Liquor sowie die OPN-Spiegel hatten sich unter der MS-Therapie signifikant verringert. **HL**

S Stilund M et al.: A multi-biomarker follow-up study of patients with multiple sclerosis. *Brain Behav* 2016; 6(9): e00509 [epub 11.Juli; doi: 10.1002/brb3.509]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161598

Langzeiterfahrungen mit Fingolimod

Umfangreiche Besserungen erzielbar – einschließlich NEDA-4

Langfristige Krankheitskontrolle, Erreichen der Freiheit von nachweisbarer Krankheitsaktivität (NEDA-4), Wirkung auf die Hirnatrophie, Besserung der Kognition und keine neuen Sicherheitssignale in der Langzeitanwendung – diese Attribute einer oralen Therapie der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) mit Fingolimod erläuterten deutsche Experten auf einem beim 89. DGN-Kongress von Novartis veranstalteten Pressegespräch. Es gehe darum, dass auch MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ihr Leben aktiv planen und steuern können.

Dass MS-Patienten langfristig keine neuen Schübe, keine Behinderungsprogression, keine neuen oder vergrößerten MS-Läsionen im MRT und eine altersentsprechende Hirnatrophie-Rate auf dem Niveau Gesunder aufweisen, sind die im zusammengesetzten Outcome-Parameter NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity) erfassten aktuellen Therapieziele, erläuterte Prof. Sven G. Meuth, Münster. Diese Freiheit von nachweisbarer Krankheitsaktivität „können mit Fingolimod auch Patienten mit (hoch)aktiver MS erreichen“. Aktuelle Post-hoc-Analysen der gepoolten Daten der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II zufolge erreichten hochaktive Patienten unter Fingolimod sechsmal häufiger den NEDA-4-Status als unter Placebo.

Der „Verlust an Gehirngewebe korreliert mit

dem zu erwartenden Krankheitsverlauf, mit der Behinderungsprogression, mit kognitiven Beeinträchtigungen und auch mit Fatigue“, schilderte Meuth in Mannheim. Fingolimod konnte die Zunahme der Hirnatrophie in mehreren Studien verringern. Damit harmonisierend zeigen die gepoolten Auswertungen, dass sich auch die Kognition der mit Fingolimod behandelten Patienten früher und anhaltend bessern kann: Die Unterschiede im Paced Audition Serial Addition Test 3 (PASAT 3) vs. Placebo fielen zugunsten

Fingolimod signifikant aus – nach sechs ($p = 0,035$), zwölf ($p = 0,015$) und 24 Monaten ($p = 0,016$).

Wie Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, zur Registerstudie PANGAEA an mittlerweile > 4000 Patienten erläuterte, bleibt Fingolimod auch unter den Bedingungen des Behandlungsalltags langfristig wirksam. Die Schubrate ging in vier Jahren um mehr als 80% zurück. In jedem einzelnen Jahr blieben 60,0% bis 73,2% der Patienten frei von einer klinischen MS-Aktivität und mehr als 40% über alle vier Jahre. Der (nach 6 Mon. bestätigte) Behinderungsgrad blieb bei mehr als 70% der Patienten in jedem Jahr stabil, bei 13,5% ergab sich sogar eine Besserung um einen EDSS-Punkt.

Eine konsistente Datenlage hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit belegen auch Langzeitstudien, darunter die noch laufende LONGTERMS-Extension mit einer mittleren Fingolimod-Exposition ≥ 7 Jahre, so Prof. Volker Limmroth, Köln. Weltweit wurden rund 155 000 Patienten über 343 000 Patientenjahre mit Fingolimod behandelt. **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„Multiple Sklerose: Sichtbare Symptome kontrollieren – unsichtbare Symptome adressieren“, 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim, 21.09.2016. Veranstalter: Novartis Fingolimod: Gileña®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161602

Neueste Studienergebnisse

tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS)

Starke und anhaltende Wirksamkeit mit Dimethylfumarat

Wie stark eine RRMS den einzelnen Patienten beeinträchtigen wird, lässt sich nicht vorhersagen, doch gerade der frühe Verlauf ist für die Langzeitprognose relevant. So besteht heute der Konsens, möglichst früh und mit einem möglichst wirksamen MS-Präparat zu behandeln.¹ Dass sich dafür das stark und langanhaltend wirksame Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®)^{2,3} eignet, zeigen klinische Studien und Beobachtungsstudien über bis zu sieben Jahre.^{3,4,5,6} Sie belegen den großen Nutzen von DMF – bei neudiagnostizierten wie bei vortherapierten erwachsenen Patienten.

Ein erweitertes Medikamentenspektrum erlaubt mittlerweile eine wirksame, auf die Krankheitsumstände und Präferenzen des Patienten eingehende Behandlung der MS. Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung über die Wahl der Therapie sollen auch die berufliche und private Situation berücksichtigt werden.⁷

Für die möglichst frühe Behandlung spricht, dass die Krankheitsaktivität für den Langzeitverlauf eine bedeutende Rolle spielt – vor allem in der Frühphase der MS. Da jeder einzelne Schub anhaltende Behinderungen zur Folge haben kann, erhöht eine starke Schubaktivität in den ersten Krankheitsjahren insgesamt das Risiko für

eine rasch fortschreitende Behinderungs-
zunahme.⁸

DMF in klinischen Studien

Die oral eingenommene Therapie mit DMF wirkte in klinischen Studien auf die wichtigen MS-Parameter. Seine starke und langanhaltende Wirksamkeit ist sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienativen Patienten belegt.^{2,3,9} In die beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM waren Patienten mit unterschiedlichen Behinderungsgraden eingeschlossen worden.^{10,11} In einer gemeinsamen Auswertung der beiden Stu-

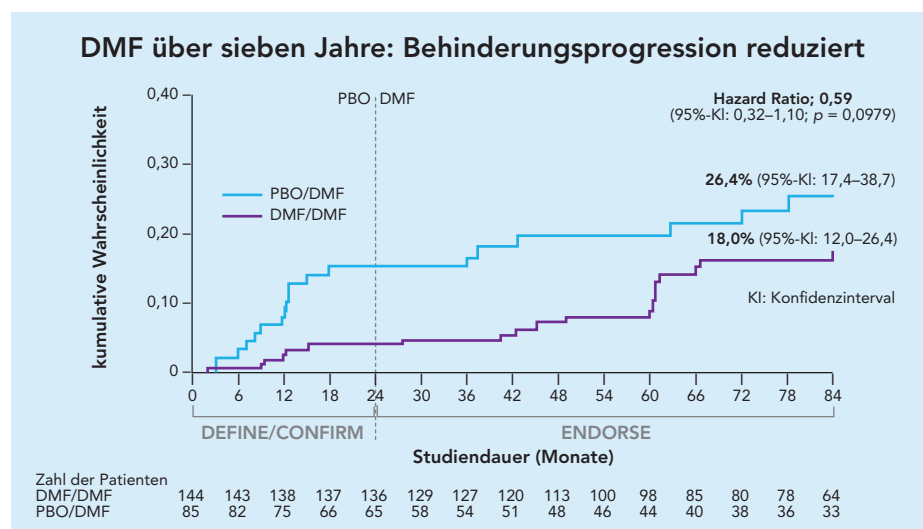


Abb. 1 RRMS-Patienten, die in DEFINE/CONFIRM und ENDORSE ab Studienstart DMF erhielten (DMF/DMF), haben über sieben Jahre ein um 41% geringeres kumulatives Risiko für eine (nach ≥ 24 Wochen bestätigte) Behinderungsprogression als jene, die erst nach zwei Jahren von Placebo auf DMF (PBO/DMF) umgestellt und damit fünf Jahre behandelt wurden. Mod. nach³

dien war DMF in der Reduktion von Schubrate, Schubrisiko und Behinderungsprogression einer Placebo-Behandlung signifikant überlegen.¹² Im Einklang mit dem Konzept der Frühbehandlung war seine Wirksamkeit bei anfänglich niedrigeren EDSS-Werten tendenziell stärker. So wurde die Schubrate unter DMF im Gesamtkollektiv um 49% verringert, bei erwachsenen Patienten mit zu Therapiebeginn niedrigem Behinderungsgrad dagegen um 63%.¹²

Positive Langzeitdaten

Jüngst vorgestellte Daten der Studien DEFINE und CONFIRM sowie deren Verlängerungsstudie ENDORSE belegen die Langzeitwirksamkeit von DMF als Ersttherapie.³ 85,4% der neudiagnostizierten Patienten, die kontinuierlich mit DMF behandelt wurden, blieben über sieben Jahre ohne bestätigte Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen). Zudem blieb die mittlere jährliche Schubrate im Beob-

achtungszeitraum mit 0,13 (etwa ein Schub alle acht Jahre) sehr niedrig, und annähernd zwei von drei der Patienten (61,8%) zeigten in diesem Zeitraum keinen Schub.³

Mehr als 50% über sieben Jahre ohne klinische MS-Aktivität

Diese Langzeitdaten belegen auch eindrucksvoll den Vorteil einer kontinuierlichen (Früh-)Therapie sowie der Umstellung auf DMF: Über sieben Jahre zeigten ca. 50% des gesamten Studienkollektivs keinerlei Zeichen einer klinischen MS-Aktivität (Schübe oder Behinderungsprogression). Bei den von Anfang an mit DMF behandelten erwachsenen Patienten mit MS-Neudiagnose waren es 54,9%.

Die Studienteilnehmer, die in den ersten beiden Jahren Placebo (PBO) erhielten und erst danach auf DMF umgestellt wurden (PBO/DMF), profitierten ebenfalls deutlich: Die kumulative Schubrate verringerte sich in den Jahren 3–7 gegenüber den Jahren 1–2 signifikant um 61% ($p < 0,0001$). Über den siebenjährigen Beobachtungszeitraum hatten 77,6% der PBO/DMF-Patienten keine Behinderungszunahme, und 55,3% blieben schubfrei.

MSBase: DMF im Therapiealltag

Neben klinischen Studien bieten vor allem auch Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis wertvolle Erkenntnisse. MSBase (www.msbase.org) ist das weltweit größte prospektiv geführte MS-Beobachtungsregister. Es bietet die Möglichkeit für eine vergleichende Analyse der Behandlungsdaten von therapienaiven oder auch vorbehandelten Patientengruppen, die durch die Adjustierung auf demographische und klinische Basismerkmale mittels „Propensity Score Matching“ vergleichbar gemacht wurden.⁵ Die Auswertung bestätigt die hohe Wirksamkeit von DMF im klinischen Alltag – auch im Vergleich mit anderen immunmodulatorischen Therapien. Sie zeigt, dass eine Therapie mit DMF ($n = 415$) das Schubrisiko deutlich reduzieren kann, und zwar vs. Glatirameracetat um 28% ($p = 0,022$; $n = 382$), vs. Interferon beta um 26% ($p = 0,027$; $n = 420$) und vs. Teriflunomid um 34% ($p = 0,042$; $n = 256$).

Schubratenreduktion im ersten Behandlungsjahr

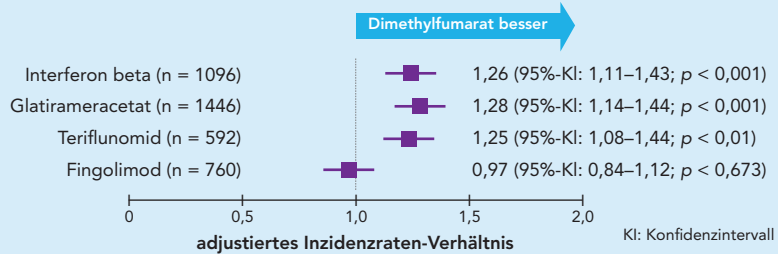


Abb. 2: Im indirekten Vergleich bewirkte DMF ($n = 4305$; Referenz) im ersten Behandlungsjahr gegenüber dem Vorjahr eine signifikant niedrigere Schubrate als Interferon beta, Glatirameracetat und Teriflunomid. Die Wirksamkeit von Fingolimod und DMF war vergleichbar. Mod. nach ⁶

Die Wirksamkeit von DMF und Fingolimod ($n = 415$) war vergleichbar, die Differenz nicht signifikant ($p = 0,33$).

Auch in einer retrospektiven Analyse der Behandlungsdaten von 8199 RRMS-Patienten zeigte sich unter DMF im ersten Behandlungsjahr eine signifikant niedrigere Schubrate als bei Patienten, die Interferon beta ($p < 0,001$), Glatirameracetat ($p < 0,001$) oder Teriflunomid ($p < 0,01$) erhielten (Abb. 2).⁶ Erneut war die Wirksamkeit von DMF und Fingolimod ähnlich.

Positives Nutzen-/Risiko-Profil – auch unter Langzeittherapie

DMF hat eine erfasste Sicherheit und Verträglichkeit über sechs Jahre¹³ und wird von den Patienten generell gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Hitzegefühl, die initial, aber auch im weiteren Behandlungsverlauf periodisch auftreten können.¹⁴ Unter DMF verringert sich pharmakodynamisch bedingt die mittlere Lymphozytenzahl um ca. 30%, der Mittelwert bleibt aber in der Normalspanne. Die Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl korreliert mit der Verringerung der Zahl von T-Zell Subpopulationen wie CD4⁺, CD8⁺-Zellen. Ein über längere Zeiträume anhaltender Abfall der Lymphozytenzahl unter $0,5 \times 10^9/l$ ist allerdings selten: Er wurde in klinischen Studien insgesamt bei 2,5% der Patienten beobachtet, die länger als sechs Monate behandelt wurden.⁴ Das Monitoring der absoluten Lymphozytenzahlen, wie in der Fachinformation beschrieben, ist damit ein einfaches Instrument zum Überwachen der Immunfunktion unter DMF-Therapie.^{4,14}

Fazit: DMF bietet eine vorteilhafte Langzeittherapie

Die MS sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt, mit möglichst wirksamen Medikamenten und kontinuierlich behandelt werden. Bislang wurden weltweit 215 000 MS-Patienten mit DMF behandelt, und Erfahrungen über bis zu neun Jahre zeigen, dass das Medikament bei erfasstem Sicherheitsprofil eine anhaltend effektive Therapie der RRMS ermöglicht. Die Daten aus klinischen Studien sowie die Behandlungsdaten aus der ärztlichen Praxis mit großen Patientenzahlen bestätigen die hoch effektive und anhaltende Reduktion der MS-Aktivität durch DMF – sowohl bei vorthapierten als auch bei therapienaiven erwachsenen Patienten. Nicht zuletzt ist die einfache Therapie mit der oralen Gabe gut in den Alltag der MS-Patienten zu integrieren.

Literatur

1. Leray E et al., *Brain* 2010; 133: 1900-13; 2. Viglietta V et al., *Ann Clin Translat Neurol* 2015; 2: 103-18; 3. Gold R et al., *ECTRIMS* 2016; P631; 4. Fox R et al., *ECTRIMS* 2016; P716; 5. Spelman T et al., *ECTRIMS* 2016; P1155; 6. Boster A et al., *ECTRIMS* 2016; EP1481; 7. Gold R et al., *Nervenheilkunde* 2015; 34: 915-23; 8. Scalfari A et al., *Brain* 2010; 133: 1914-29; 9. Fernández O et al., *ECTRIMS* 2015; EP1318; 10. Gold R et al., *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107; 11. Fox R et al., *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97; 12. Hutchinson M et al., *AAN* 2015; P7.232; 13. Pozzilli C et al., *ECTRIMS* 2015; P544; 14. Fachinformation Tecfidera®, 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln, Stand Juli 2016

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelsloß
Redaktion: GfI. Ges. f. med. Information mbH,
München
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2016 GfI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning



Istradefyllin fördert A β -Bildung

Bei der Alzheimer-Demenz vermittelt die γ -Sekretase die intramembranöse Proteolyse des Amyloid precursor protein (APP) und führt zur vermehrten Bildung von Amyloid- β (A β). In verschiedenen (auch neuronalen) Zelllinien der APP/PS1-Maus verhielt sich der Adenosin-A2-Rezeptorantagonist Istradefyllin – derzeit als Parkinson-Medikament in klinischer Prüfung – im ZNS äußerst unvorteilhaft: Es erhöhte die γ -Sekretase-Aktivität und die A β -Bildung. Zudem förderte die Dauerbehandlung kortikale A β_{42} -Deposite. Ursache scheint eine Modulation der Interaktion zwischen der γ -Sekretase und dem A2A-Rezeptor zu sein.

Lu J et al.: An anti-Parkinson's disease drug via targeting adenosine ... *PLoS One* 2016; 11(11): e0166415 [Epub 11. Nov.; doi: 10.1371/journal.pone.0166415]

PAM bessert die Kognition

SAR218645 ist ein positiv allosterischer Modulator (PAM) des metabotropen Glutamat-Rezeptors 2 (mGluR2). Bei der Ratte wirkte er vorteilhaft auf die Äquivalente positiver Schizophrenie-Symptome und jetzt auch auf die Kognition: So verringerte SAR218645 Defizite des episodischen Gedächtnisses und (bei der Maus) des Arbeitsgedächtnisses. Die Latente Inhibition (LI) und akustisch-evozierte Potenziale, phänotypische Merkmale der Schizophrenie, wurden ebenfalls gebessert. Damit könnte sich SAR218645 zur Therapie kognitiver Defizite schizophrener Patienten eignen.

Griebel G et al.: The mGluR2 positive allosteric modulator, SAR218645, improves memory ... *Sci Rep* 2016; 6: 35320 [Epub 13. Okt.; doi: 10.1038/srep35320]

Nociceptin-Rezeptorantagonist reduziert Alkoholkonsum

In einer Proof-of-concept-Studie an 88 Patienten mit Alkoholabhängigkeit war der oral verabreichte Antagonist am Nociceptin/Orphanin-FQ (N/OFQ)-Peptid-Rezeptor LY2940094 (40 mg/d) erfolgreich. Versus Placebo wurde zwar der Primärparameter (Reduktion der Drinks pro Tag: -1,4 vs. -1,5) verfehlt, doch prozentual wurden die schweren Trinktage pro Monat (-24,5% vs. -15,7%) verringert und die abstinenter Tage vermehrt (+9,1% vs. +1,9%). Zudem wurden die γ GT-Werte gegenüber Placebo signifikant verringert. Häufigste Nebenwirkungen ($\geq 5\%$) unter dem NOP-Antagonisten waren Schlafstörungen, Erbrechen und Ängstlichkeit.

Post A et al.: Proof-of-concept study to assess the nociceptin receptor antagonist LY2940094 as a new treatment for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40(9): 1935-44

Pilotstudie

Korreliert die Kognition mit Gang und Gleichgewicht?

Forschungsergebnissen zufolge bedarf das normale Gehen auch eines Inputs kortikaler Regionen, die mit höheren kognitiven Funktionen in Verbindung stehen, beispielsweise dem Präfrontallappen. Jetzt untersuchten Forscher aus Chicago in einer technisch aufwändigen Pilotstudie, ob bzw. inwieweit kognitive Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten mit Gang- und Gleichgewichtsstörungen korrelieren.

An der Klinik für Bewegungsstörungen des Rush University Medical Center wurde 14 Parkinson-Patienten im durchschnittlichen Alter von 61,1 Jahren rekrutiert. Im Durchschnitt waren sie seit 12,7 ($\pm 6,2$) Jahren erkrankt und wiesen einen UPDRS-III-(Motorik)Score im On von 21,5 ($\pm 9,2$) auf. Mit einem durchschnittlichen Gesamtwert der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) von 132,2 Punkten rangierten die Teilnehmer zwischen einer weitgehend intakten und einer leicht beeinträchtigten Kognition. Die quantitative Erfassung von Gang und Gleichgewicht erfolgte mit den Tools i-WALK und i-SWAY des APDM Mobility Lab™-Systems.

Im primären Endpunkt, der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit nach MDRS, zeigte sich die stärkste Korrelation mit der Schrittgeschwindigkeit (Spearman's rho [r] = -0,816), mit der Dauer des Umdrehens (r = -0,806) und der dafür notwendigen Zahl an Schritten (r = -0,830) (je p = 0,001) sowie mit der durchschnittlichen Geschwindigkeit des posturalen mediolateralen Schwankens (r = -0,726; p = 0,005). Außerdem korrelierten die MDRS-Gesamtwerte schwach, aber signifikant mit den motorischen UPDRS-Scores (r = -0,568; p = 0,043), nicht aber mit dem aus den UPDRS-Items 13, 14, 15, 29 und 30 kalkulierten Score für die Postural instability/gait disturbance (PIGD), der unter anderem Phänomene wie das Freezing erfasst (p = 0,061).

Sekundär wurden die motorischen Befunde mit den spezifischen kognitiven Domänen in Beziehung gesetzt. Hier ergaben sich lediglich signifikante Relationen zwischen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (nach dem Symbol Digit Modalities Test, SDMT) und den beiden Umdreh-Parametern (Dauer: r = -0,884; Schrittzahl: r = -0,954; je p < 0,001). Zwischen den verschiedenen Tests zu Wortflüssigkeit, verbalem bzw. Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen und den vielen Gang- und Balance-Parametern ergaben sich – vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl – keine Signifikanz erreichenden Korrelationen.



Pal G et al.: Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* 2016; 13(1): 94 [Epub 28. Okt.; doi: 10.1186/s12984-016-0205-y]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161585

Zertifizierungsfrage 3: Was stimmt nicht(!)? Die MDRS-Werte waren signifikant korreliert mit der/dem

- ☐ A Schrittgeschwindigkeit
- ☐ B Dauer des Umdrehens
- ☐ C Zahl der für das Umdrehen notwendigen Schritte
- ☐ D mediolateralen Schwank-Geschwindigkeit
- ☐ E PIGD-Score

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Diesen als sehr vorläufig anzusehenden Befunden zufolge korrelieren zumindest einige kognitive Aspekte mit den Gang- und Gleichgewichtsstörungen der Parkinson-Patienten. Die Assoziation mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erscheint unter klinischen Gesichtspunkten besonders interessant, weil sich diese kognitive Variable in früheren Studien bei Patienten durch ein spezielles Training verbessern ließ.

JL

„Mein Arzt hat die ADHS-Therapie gefunden, die mir endlich hilft.“

Medikinet® adult:

- bietet 7 Wirkstärken von 5–60 mg
- ist bei Bedarf auch für die Zweimalgabe zugelassen
- hat eine optimierte Bioverfügbarkeit dank patentierter Galenik

Sie möchten mehr wissen?

Besuchen Sie uns auf

www.adhs-infoportal.de



Medikinet® adult 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg. Wirkst.: Methylphenidathydrochlorid. **Zus.setzg.:** 1 Hartkps. enthält Methylphenidathydrochlorid 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg/50 mg/60 mg. Sonst. Best.teile: Kps.inhalt: Sacrose, Maisstärke, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talkum, Triethylcitrat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Polysorbat 80, Na-hydroxid, Na-dodecylsulf., Simeticon, hochdispers. Si-dioxid, Methylcellul., Sorbinsäure, Indigocarmin, Al-hydroxid. Kps.hülle: Gelatine, Ti-dioxid, Na-dodecylsulfat, Ger. Wasser; zusätzl. b. 10 mg u. 20 mg: Erythrosin, Patentblau V; zusätzl. bei 30 mg, 40 mg, 50 mg u. 60 mg: Erythrosin, Fe(II,III)-oxid, Indigocarmin. **Anw.:** Im Rahmen einer therap. **Ges.strategie zur Behandl. einer seit Kindesalter fortbest. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)** bei Erw. ab 18 J., wenn sich and. therap. Maßn. allein als unzureich. erwiesen haben. Die Behandl. muss unter Aufsicht e. Spezialisten f. Verh.störungen durchgef. werden. Die Diagn. sollte anhand der gültigen DSM-Krit. o. Richt. in ICD-10 gestellt werden u. basiert auf e. vollst. Anamn. u. Unters. d. Pat. Diese schließen ein strukturiertes Interview inkl. SB-Skalen zur Erfassung d. akt. Sympt. d. Pat. ein. Die retrosp. Erf. d. Vorbest. e. ADHS im Kindesalt. muss anhand val. Instr. erfolgen. Die Diagn. darf sich nicht allein auf das Vorhandens. eines o. mehrerer Sympt. stützen. **Gegenanz.:** Bek. Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandtl.; Glaukom; Phäochromozytom; während od. inn. v. mind. 14 Tagen n. Einn. v. MAO-Hemmern; Hyperthyreose o. Thyreotoxikose; Diagn. o. Anamn. v. schw. Depr.; Anorexia nerv./anorekt. Störg.; Suizidneig.; psychot. Sympt.; schw. affekt. Störg.; Manie; Schizophr.; psychopath./Borderline-Pers.k.störg.; Diagn. o. Anamn. v. schw. u. episod. (Typ I) bipol. affekt. Störg.; vorbest. Herz-Kreislauf-Erkr. einschl. schw. Hypertonie, Herzinsuffizienz, art. Verschlusskrankh., Angina pec., hämodyn. signiflik., angeb. Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinf., Arrhythmien u. Kanalopathien; vorbest. zerebrovaskul. Erkrank.; bek. ausgepr. Anazidität d. Magens mit pH-Wert > 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- o. Antazidatherapie. **Nebenw.:** Sehr häufig: Schläflosigkeit, Nervos., Kopfschm. Häufig: Nasopharyng.; Anorexie, verm. Appetit, mäßig verr. Gewichts- u. Größenzunahme b. längerer Anw. b. Kindern; Affektlab., Aggression, Unruhe, Angst, Depression, Reizbark., anorm. Verh.; Schwindel, Dyskinesie, psychomot. Hyperakt., Schläfrigkeit; Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen; Hypertonie; Husten, Rachen- u. Kehlkopfschm.; Bauchschm., Durchfall, Übelkeit, Magenbeschw. u. Erbrechen; Mundtrockenh.; Haarausfall, Pruritus, Hautausschl., Urtikaria; Arthralgie; Fieber; Veränd. v. Blutdr. u. Herzfreq. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreakt., wie z. B. angioneurot. Ödem, anaphylakt. Reakt., Ohrschwellung, bullöse u. exfol. Hauterkrank., Juckreiz, Eruptionen; psychot. Störg.; akust., opt. u. takt. Halluzinationen; Wut, Suizidgedank., Stimmungsänd. u. -schwankungen, Rastlosigkeit, Weinerlichkeit; Tics, Verschlecht. best. Tics o. Tourette-Syndrom, erh. Wachheit, Schlafstörg.; Sedierung, Tremor, Diplopie, verschw. Sehen; Brustschm.; Dyspnoe; Verstopfung; Anstieg v. Leberenzym.; Desorientierth., Libidostörg., Probl. b. d. Augenakkommodat., Mydriasis, Gynäkomastie. Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, depr. Verstimmung, anorm. Denken, Apathie, stereotype Verh.weisen, neurol. Defizit, NIMS (schwach dokumentiert); Herzstillst., Myokardinf.; gestört. Leberfunkt. einschl. hepat. Koma; Erythema multif., exfoliat. alkal. Phosphatase u. erh. Bilirubin im Blut; red. Thromboz.zahl, anorm. Denkstörungen, Verwirrheitszust., Logorrhoe, zerebrovask. Erkrank. (verschluss), Grand-Mal-Anfälle, Migräne, supraventrikul. Tachykardie, störungen, erektile Dysfunktion, Thoraxbeschw., Hyperpyrexie. Hinw.: freisetzenden Darreichungsformen. Warnhinw.: Enth. Sacrose. MEDICE Pharma GmbH & Co. KG, Kuhlroweg 37, 58638 Iserlohn.



GEMEINSAM
ADHS
BEGEGNEN
MEDICE – EINE GUTE WAHL

MIBG-Szinti, Riechtest und TCS

Idiopathische und atypische Parkinson-Syndrome unterscheiden

Wie lassen sich idiopathische von atypischen Parkinson-Syndromen wie Multiple Systematrophie (MSA) und Progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP) differenzieren? Japanische Neurologen setzten dafür auf die Kombination dreier (Früh-)Tests.

Bei 101 Patienten mit Morbus Parkinson (PD) und 38 mit atypischen Parkinson-Syndromen (MSA: n = 21; PSP: n = 17) kamen die ¹²³I-Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie des Herzens, der Kartenriechtest Open Essence (OE) und die transkranielle Sonographie (TCS) zur Bestimmung der Hyperechogenität der S. nigra zur Anwendung. Positive Befunde aller drei Tests sprechen für eine PD.

Die H/M-Rate der kardialen ¹²³I-MIBG-Aufnahme (1,9 vs. 2,8) und der OE-Score (3,9 vs. 6,2) waren bei den PD-Patienten signifikant niedriger, das hyperechogene Areal in der TCS signifikant größer (0,16 vs. 0,04 cm²) (je $p < 0,001$). Im Gesamtkollektiv fiel das Verhältnis

von diagnostischer Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der PD von MSA/PSP für die kardiale MIBG-Szintigraphie mit 70,3% und 86,8% am vorteilhaftesten aus. Es betrug für die TCS 53,1% und 91,7% sowie für den OE-Test 58,4% und 76,3%.

In der Untergruppe der Patienten in Frühstadien (Krankheitsdauer ≤ 3 Jahre, medikamentös unbehandelt) lagen Sensitivität und Spezifität für die TCS bei 50,0% bzw. 93,8%, für die MIBG bei 57,1% bzw. 87,5% und für den OE bei 54,8% bzw. 79,2%.

Die Kombinationen der drei Befunde ergab folgende Zusammenhänge: Positive Resultate in allen drei Tests führten zu einer Diagnose-Spezi-

KOMMENTAR

Mindestens zwei positive Befunde in diesen drei Tests können die klinische Unterscheidung zwischen idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen im klinischen Alltag unterstützen, sowohl bei länger als auch – mit Einschränkungen – bei kürzer erkrankten Patienten.

fität von 100%, aber die Sensitivität war mit 25% sehr gering. Umgekehrt resultierte ein einziges positives Ergebnis in den drei Tests in einer hohen Sensitivität von 86,1% bei einer deutlich verringerten Spezifität von nur noch 63,2%. Am günstigen waren zwei positive Tests: Im Gesamtkollektiv betrug die diagnostische Sensitivität nun 57,8% und die Spezifität 95,8%, in der Subgruppe der Patienten in frühen Krankheitsstadien 50,0% bzw. 93,8%. **HL**

F Fujita H1 et al.: Usefulness of cardiac MIBG scintigraphy, olfactory testing and substantia nigra hyperechogenicity *PLoS One* 2016; 11(11): e0165869 [Epub 3. Nov.; doi: 10.1371/journal.pone.0165869]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161600

MAO-B-Hemmer lindert auch Schlafstörungen

Der selektive, irreversible Monoaminoxidase(MAO)-B-Hemmer Rasagilin lindert die Symptomatik von Parkinson-Patienten, indem die Substanz den striatalen Dopaminabbau hemmt. In einer kleinen monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob es auch die bei Parkinson-Patienten häufigen Schlafprobleme beeinflusst.

Die am häufigsten eingesetzten Parkinson-Medikamente L-Dopa und Dopaminagonisten zeigen auf Schlafstörungen keine oder nur eine geringe Wirkung. Einige Dopaminagonisten können die Schlafkontinuität sogar negativ beeinflussen: In niedriger Dosis gehen sie mit Schlaf-

losigkeit, in höherer Dosis mit Tagesschläfrigkeit einher. Tiermodellen zufolge kann Rasagilin den Melatoninspiegel in der Zirbeldrüse erhöhen und den Schlaf-/Wach-Rhythmus sowie andere zirkadiane Rhythmen beeinflussen.

In die aktuelle Beobachtungsstudie wurden 38 Parkinson-Patienten (Durchschnittsalter 70,3 Jahre; 56,8% männlich) aufgenommen, die seit durchschnittlich 55,9 Monaten erkrankt waren. Alle erhielten zwölf Wochen lang L-Dopa (200–300 mg/d), 19 Patienten zusätzlich Rasagilin (1 mg/d). Zu Studienbeginn wiesen nahezu alle Teilnehmer Schlafprobleme mit hohen Werten von ca. 104 Punkten auf der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) auf.

Nach zwölf Wochen hatte sich die durchschnittliche Schlaflatenz unter L-Dopa (durchschnittlich 267,4 mg/d) plus Rasagilin signifikant stärker verringert ($p < 0,001$) als unter L-Dopa (durchschnittlich 281,7 mg/d) allein. Außerdem wurde die Schlaflatenz gegenüber Baseline signifikant stärker verbessert als unter der

Monotherapie (-0,5474 vs. -1,6789 h; $p = 0,001$). Damit harmonisierend war auch die durchschnittliche Gesamtschlafzeit unter der Kombination signifikant stärker gestiegen ($p = 0,002$) und hatte sich gegenüber Baseline signifikant stärker verlängert (+1,2642 vs. +0,3211 h; $p = 0,026$) als unter alleinigem L-Dopa. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nach zwölf Wochen ergaben sich in der durchschnittlichen Häufigkeit nächtlichen Erwachens (-0,2105 vs. -0,1579; $p = 0,728$).

Die PDSS-Werte besserten sich unter der Kombination mit dem MAO-B-Hemmer signifikant in zehn der 15 Items, unter der L-Dopa-Monotherapie aber nur in sechs Items. Unter L-Dopa plus Rasagilin wurden nach zwölf Wochen signifikant niedrigere PDSS-Scores für Nykturie ($p = 0,012$) und Bein-Parästhesien ($p = 0,032$) verzeichnet.

Die Resultate dieser kleinen Studie bestätigen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden ACTOR-Studie, in der Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit unter Rasagilin (1 mg/d) stärker zurückgingen als unter dem Dopaminagonisten Pramipexol (1,5 mg/d). **GS**

S Schettino C et al.: Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2497-502

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161599

KOMMENTAR

Rund zwei Drittel aller Parkinson-Patienten leiden unter Schlafproblemen. Am häufigsten sind Insomnien, Tagesschläfrigkeit, REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und Restless-Legs. Polysomnographie(PSG)-Studien belegten bei den Patienten eine erhöhte Schlaflatenz, verringerte Schlaffeffizienz und reduzierte REM-Schlafdauer. Die Betroffenen weisen offenbar auch schwerere andere nicht-motorische Symptome auf als jene ohne Schlafprobleme. Da die PSG teuer ist, wird in der Praxis (wie auch in dieser Studie) zur Erfassung von Schlafproblemen und deren Schweregradbeurteilung die Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) eingesetzt.

Update vom 32. ECTRIMS zu Alemtuzumab und Teriflunomid

Positive Langzeitdaten – auch die Hirnatrophie kann verringert werden

Beim 32. ECTRIMS in London vorgestellte Daten zu Alemtuzumab (Lemtrada®) und Teriflunomid (Aubagio®) belegen die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS). Beide Wirkstoffe zeigen in Langzeitbeobachtungen eine über Jahre anhaltende Wirkung auf die jährliche Schubrate, Behinderungsprogression und Hirnatrophie. Die Therapieeffekte sind durch das jeweilige Wirkprinzip erklärbar, so Experten auf einem Satellitensymposium von Sanofi Genzyme.

Nach Prof. Patrick Vermesch, Lille, spielen sowohl die T- als auch die B-Zellen in der Pathophysiologie der MS eine wichtige Rolle.^{1,2,3,4} Sie führen durch jeweils unabhängige Effekte aber auch durch die Interaktion miteinander zu Inflammation, Demyelinisierung und degenerativer neuronaler Schädigung, erläuterte Vermesch. Daraus resultiert der bei MS-Patienten pathologisch erhöhte Hirnvolumenabbau, der eng verbunden ist mit Verschlechterungen von Behinderung, Kognition, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität.⁵ Die Hirnatrophie tritt sehr früh im Verlauf auf, betonte Vermesch, und „eine Behandlung, die auf den Hirnvolumenverlust wirkt, wirkt sich auf die Behinderung aus“.

Alemtuzumab

Der auf T- und B-Zellen wirkende Antikörper Alemtuzumab (siehe Abb. Mode of Action oben rechts) wird in der Therapie der aktiven RRMS in zwei kurzen Behandlungsphasen im Jahresabstand verabreicht.⁶ Mehrheitlich benötigen die Patienten darüber hinaus auf Jahre keine weiteren Behandlungsphasen, betonte Prof. Heinz Wiendl, Münster.^{7,8}

Auf dem ECTRIMS präsentierte Daten zeigen, dass die Therapie mit Alemtuzumab Langzeiteffekte hat, die über die Auswirkung der Depletion hinausgehen, schilderte Wiendl. Dies geht vermutlich auf prozentuale Veränderungen der regulierenden T-Zellen (T_{reg}) zurück. Die Funktionen der antiinflammatorisch wirkenden T_{reg} -Zellen sind bei MS-Patienten gestört.⁹

Effektive Krankheitskontrolle

Nach der erfolgreichen Phase II-Studie CAMMS223¹⁰ war Alemtuzumab 12mg in den beiden Phase-III-Studien CARE-MS I¹¹ und CARE-MS II¹² (an 581 nicht vorbehandelten bzw. 840 vorbehandelten Patienten) 3 x wöchentl. 44 µg IFNβ-1a (s.c.) als aktivem Komparator in mehreren wichtigen Parametern (jährliche Schubrate, MRT-Aktivität etc.) signifikant überlegen. In der CARE-MS II-Studie wurde auch das Risiko einer über sechs Monate bestätigten Behinderungsprogression gegenüber 44 µg IFNβ-1a (s.c.) signifikant reduziert.¹²

Neue Sechsjahresdaten vorgestellt

Nun wurden beim ECTRIMS die aktuellen Sechsjahresdaten der Verlängerungen der CARE-MS I- und II-Studien vorgestellt.^{13,8} 325 (93%) bzw. 344 (88%) der Teilnehmer der Kernstudien waren in den Verlängerungsstudien über 72 Monate verblieben.^{13,8} Über die sechs Jahre erwies sich die jährliche Schubrate unter Alemtuzumab als anhaltend niedrig mit 0,12¹³ bzw. 0,15⁸ in Jahr 6, so Wiendl, obwohl 63%¹³ bzw. 50%⁸ der Teilnehmer beider Studien keine weitere Alemtuzumab-Behandlungsphase erhalten hatten.

In den Jahren 3, 4, 5 und 6 zeigten dabei 66–72% (CARE-MS I)⁷ bzw. 68–70% (CARE-MS II)¹⁴ der Patienten keine neue MRT-Aktivität, definiert als neue Gadolinium(Gd)-anreichernde T1-Läsionen oder neue/sich vergrößernde T2-Läsionen.

Mode of Action: Alemtuzumab

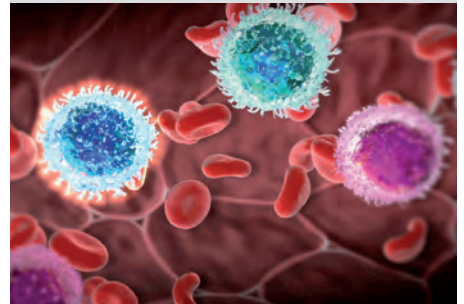


Foto: © Genzyme GmbH

■ Der humanisierte monoklonale Antikörper Alemtuzumab depletiert selektiv zirkulierende CD52-exprimierende B- und T-Lymphozyten. Durch die sich anschließende Repopulation dieser Zellen kommt es zu einer Reorganisation des Immunsystems. Die Impulstherapie kann das immunologische Netzwerk wieder in eine Balance bringen. Während die Erholung der B-Zellen gewöhnlich nach sechs Monaten abgeschlossen ist, dauert die Wiederherstellung der T-Zellpopulation länger. Es resultiert dabei ein Lymphozytenreservoir mit erhöhten Anteilen an regulatorischen (T_{reg}) und Gedächtnis (T_{mem})-T-Zellen über mehrere Monate.^{15,16} Dieser Mechanismus könnte die anhaltende Wirksamkeit erklären.

EDSS meist stabil oder gebessert

Alemtuzumab wirkt sich auch positiv auf die Behinderung der Patienten aus: Wie die Daten der CARE-MS I- und CARE-MS II-Studien über sechs Jahre zeigen, blieben jeweils mehr als sieben von zehn Patienten (77%¹³ bzw. 72%⁸) frei von einer nach sechs Monaten bestätigten Verschlechterung der Behinderung. In Jahr 6 war der Anteil an Patienten mit einem stabilen oder verbesserten Behinderungsgrad nach EDSS mit 81%¹³ bzw. 77%⁸ unter Alemtuzumab hoch. In den Extensionen erreichten unter Alemtuzumab 34%¹³ bzw. 43%⁸ der Patienten sogar eine nach sechs Monaten bestätigte Besserung ihrer Behinderung. Zu diesen Effekten der Impulstherapie mit Alemtuzumab bemerkte Prof. Barry Singer, St. Louis, auf

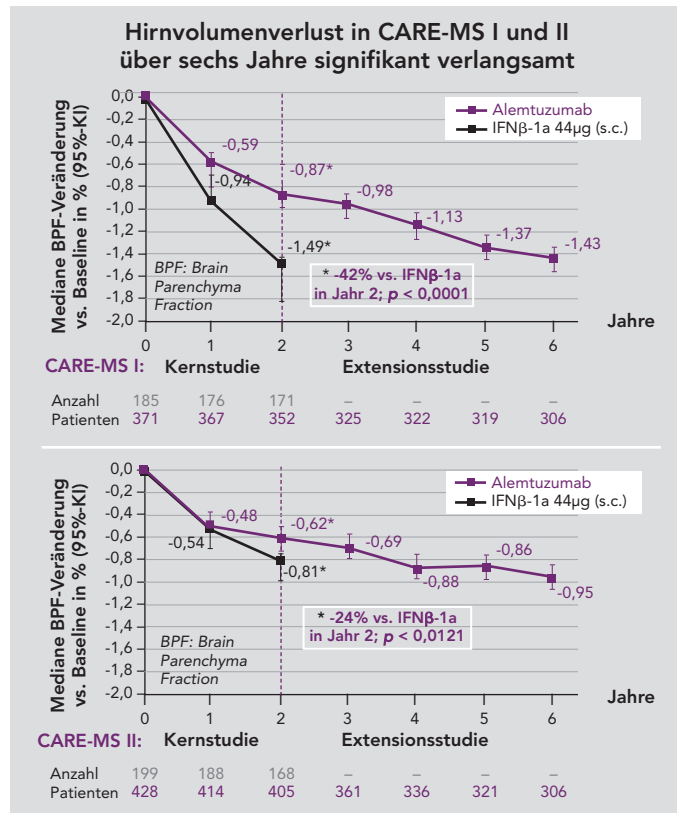


Abb. 1 und 2: In den Verlängerungen der CARE-MS I-Studie an nicht vorherbehandelten und der CARE-MS II-Studie an bereits vorherbehandelten MS-Patienten kam es über sechs Jahre zu einer sehr ähnlichen, anhaltenden Verlangsamung der Hirnatrophie.¹⁷

dem Satellitensymposium beim ECTRIMS: „Wir verändern den Krankheitsverlauf!“

NEDA bei vielen Patienten

Nach Auswertung der CARE-MS I- und II-Verlängerungen erreichten NEDA („No evidence of disease activity“) im sechsten Behandlungsjahr 57%¹³ bzw. 60%⁸ der Patienten. Dabei waren im sechsten Jahr 86%⁶ bzw. 85%¹⁴ frei von klinischer Krankheitsaktivität und 66%⁶ bzw. 69%¹⁴ frei von MRT-Aktivität geblieben. Dieses positive Ergebnis wurde erzielt, so Wiendl, obwohl die Teilnehmer mehrheitlich keine weitere Alemtuzumab-Behandlungsphase erhalten hatten.

Normalisierung der Hirnatrophie

Chronische hypointense T1-Läsionen („Black holes“) repräsentieren einen irreversiblen Geweschaden mit Axonverlust

und Demyelinisierung, der ein wesentlicher Grund für die bei MS-Patienten beschleunigte Hirnatrophie ist, so Singer. Die „dramatische“ Atrophie kann dabei nicht nur als Korrelat der kognitiven Beeinträchtigungen, sondern auch als Prädiktor des gesamten Verlaufs gelten, sie sollte daher von Anfang an im Fokus stehen, so der Neurologe.

Nach den neuen Sechsjahresdaten der CARE-MS I- und CARE-MS II-Studien kam es unter Alemtuzumab in der Rate an „Brain volume loss“ (BVL) zu einer starken Verlangsamung (Abb. 1 u. 2).¹⁷ Im Gruppendurchschnitt zeigte sich in den Jahren

4, 5 und 6 (mit je $\leq 0,2\%$) unter der Alemtuzumab-Behandlung sogar eine Normalisierung auf das Niveau der altersbedingten Atrophie Gesunder.¹⁷ Der BVL im sechsten Jahr betrug lediglich $-0,17\%$ bzw. $-0,10\%$.¹⁷ „Das ist sehr bemerkenswert“, sagte Singer in London.

Lebensqualität unter Alemtuzumab anhaltend erhöht

Zum Einfluss von Alemtuzumab auf die Lebensqualität der Patienten, gemessen mittels diverser Instrumente, darunter dem FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis), liegen jetzt Daten aus der CARE-MS II-Studie über bis zu fünf Jahre vor:¹⁸ Insbesondere wurden Veränderungen des FAMS verglichen zwischen Patienten mit einer über sechs Monate bestätigten Verbesserung der Behinderung und Patienten, die keine über sechs Monate bestätigte Behinderungsverbesserung

erfahren haben.¹⁸ Auch im fünften Jahr erwies sich die Lebensqualität versus Baseline als stabil oder gebessert, betonte Singer.¹⁸ Bei den 61 Patienten (18,2%), die eine über sechs Monate bestätigte Behinderungsabnahme (um $\geq 1,0$ EDSS-Punkt) erfuhren, war die Lebensqualitätszunahme deutlich größer als bei den 269 Patienten ohne eine solche EDSS-Besserung.¹⁸

Langzeitverträglichkeitsprofil ohne neue Sicherheitssignale

Unter Alemtuzumab kann es zu infusionsassoziierten Reaktionen (wie Kopfschmerzen, Hautausschlag und Fieber) kommen, zu einer leicht erhöhten Infektionsrate und zu sekundären Autoimmunreaktionen wie Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) und Nephropathien (einschließlich Goodpasture-Syndrom).⁶ Daten über sechs Jahre zeigen, dass die Inzidenz an Nebenwirkungen im Therapieverlauf sinkt.⁸ Schilddrüsenerkrankungen zeigten in einer gepoolten Analyse der CARE-MS I- und II-Daten, die Wiendl präsentierte, ein Maximum im dritten Jahr (16,2%) und nahmen danach ab (auf 3,6% in Jahr 6).¹⁹

Die Inzidenz von Infektionen und schweren Infektionen blieb in der CARE-MS II-Extension über sechs Jahre nahezu konstant.⁸ Die Rate schwerer Infektionen lag über die Jahre 1–6 stets unter 2,5%.⁸ Diese Daten belegen nach Singer die Aufrechterhaltung der Immunabwehr unter dem Antikörper. Dass die Immunkompetenz erhalten bleibt, zeigt u. a. auch eine Studie zur Immunkompetenz.²⁰

Fazit: Hohe Wirksamkeit über sechs Jahre belegt

Alemtuzumab bietet Patienten mit aktiver RRMS, hob Wiendl auf dem Satellitensymposium beim ECTRIMS hervor, eine langfristig anhaltende, hochwirksame Behandlungsoption. Neben dem konsistenten Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil ist die in Studien gezeigte Normalisierung der Hirnatrophie auf das Niveau gesunder Menschen hervorzuheben.

Teriflunomid

Teriflunomid bietet eine orale Therapie der milden/moderaten RRMS, die auf aktivierte autoreaktive Immunzellen proliferationshemmend wirkt (siehe Abb. *Mode of Action rechts*).

In den beiden doppelblinden Phase-III-Studien TEMSO²¹ und TOWER²² mit 1088 bzw. 1169 RRMS-Patienten wurden die jährliche Schubrate (ARR) und die über drei Monate bestätigte Behinderungsprogression (versus Placebo) jeweils signifikant reduziert. Gepoolte Wirksamkeitsdaten einer Subgruppenanalyse zeigten, dass die Therapie mit Teriflunomid bei den Patienten mit aktiverer MS (≥ 2 Schübe im Jahr vor Studienbeginn) die Behinderungsprogression versus Placebo signifikant um 46% ($p = 0,004$) verringert.^{23*}

MRT-Aktivität reduziert und weniger Schübe mit Residuen

In der TEMSO-Studie sank unter der Therapie mit Teriflunomid außerdem die Anzahl Gd-aufnehmender T1-Läsionen vs. Placebo deutlich um 80,4% ($p < 0,001$).²¹ Schübe mit Residuen wurden signifikant um 53,1% vs. Placebo reduziert, wie eine Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien zeigt.^{24**} Der indirekten Gegenüberstellung zufolge war die Number Needed to Treat (NNT), um einen Schub zu verhindern, mit der NNT unter Dimethylfumarat (DMF) und Fingolimod vergleichbar.^{25,26}

Anhaltend wirksam in der Extension von TOWER ...

Die Verlängerungen dieser beiden zulassungsrelevanten Studien zeigen die anhaltende Wirksamkeit: In der Auswertung der TOWER-Extension über fünf Jahre^{22,27} ergab sich unter Teriflunomid eine anhaltend niedrige Schubrate, sagte Wiendl. Über die fünf Jahre der TOWER-Extension blieb auch der EDSS mit einem durchschnittlichen Wert $< 3,0$ und einer durchschnittlichen Zunahme um $< 0,15$ EDSS-Punkte unter der Behandlung mit Teriflunomid stabil.

... und der TEMSO-Verlängerung

Beim ECTRIMS vorgestellte Daten über 10,5 Jahre von 742²⁸ MS-Patienten der TEMSO-Verlängerung bestätigen unter Teriflunomid (14 mg) ebenfalls eine niedrige ARR in jedem Studienjahr, 288²⁸ der 740 Patienten blieben frei von einem Schub.²⁸ Auch der Behinderungsgrad nach EDSS erwies sich über den Beobachtungszeitraum als stabil.²⁸ Eine Mehrheit von 413 der 740 Patienten erfuhr keine nach zwölf Wochen bestätigte EDSS-Ver-schlechterung.²⁸ Solange jährliche MRT-Scans angefertigt wurden (bis Jahr 5), waren auch Zahl und Volumen Gd-anreichernder T1-Läsionen pro Scan gering.²⁸

Daten über bis zu 13 Jahre

Aus der Phase-II-Studie zu Teriflunomid liegen inzwischen Langzeitdaten über bis zu 13 Jahre vor.²⁹ Unter Teriflunomid ($n = 66$) blieb die ARR mit 0,188 niedrig, schubfrei blieben 34 Patienten (51,5%). Die MRT-Aktivität blieb anhaltend gering, und auch die EDSS-Werte erwiesen sich als ausgesprochen stabil. Sowohl in der Verlängerung der TEMSO-Studie als auch in der Phase-II-Studie über 13 Jahre traten unter Teriflunomid keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf.²⁹

Hirnatrophie gebremst

Unter Teriflunomid zeigt die SIENA-Auswertung der zweijährigen TEMSO-Studie eine hoch signifikante Reduktion der jährlichen Hirnatrophie versus Placebo, berichtete Singer, sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren (um 36,9% bzw. 30,6%; je $p = 0,0001$)³⁰ (Abb. 3, S.4). Die Reduktion unter Teriflunomid zeigte sich zwischen Baseline und Jahr 2 bei den immunmodulatorisch nicht vorbehandelten (-17%; $p = 0,0109$) wie auch vorbehandelten Patienten (-51,4%; $p = 0,0019$).³¹ „Ein enorm robuster Effekt“, urteilte Singer. Es profitierten darin auch Patienten mit und ohne (nach 12 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression (-23%; $p = 0,0129$; bzw. -43,09%; $p = 0,0043$).³⁴ Die Verringerung der Hirnatrophiezunahme harmoniert

Mode of Action: Teriflunomid

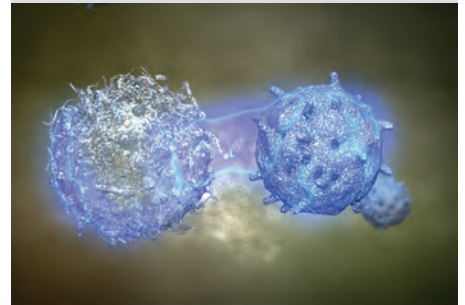


Foto: ©Genzyme GmbH

■ Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) hemmt und damit selektiv und reversibel auf aktivierte T- und B-Zellen in der Peripherie wirkt.³² Dabei kommt es u. a. zu einem selektiven Shift verschiedener T-Zellpopulationen.³³ In der Studie TERI-DYNAMIC³³ veränderte sich das Verhältnis von proinflammatorischen TH1-Zellen hin zu (antiinflammatorisch wirkenden) regulatorischen T-Zellen (T_{reg}), während sich die Rate von TH17-Zellen, die für die Immunabwehr gebraucht werden, zu den T_{reg} -Zellen nicht signifikant änderte. Die Grundfunktionen der Immunabwehr bleiben erhalten.

mit der Reduktion der Behinderungsprogression in der TEMSO- und TOWER-Studie, so der US-Experte in London.

Hohe Patientenzufriedenheit

Die weltweite Phase-IV-Studie TERIPRO ($n = 1000$) belegt, dass der Behinderungsgrad unter Teriflunomid über 48 Wochen stabil blieb – nach der Multiple Sclerosis Performance Scale (MSPS) wie auch im subjektiven Patientenurteil nach der Skala Patient-Determined Disease Steps (PDDS).³⁵ Die Patientenzufriedenheit nach dem Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM) war in der Gesamtkohorte nach vier und nach 48 Wochen hoch – im Gesamtscore wie in jedem der vier Items

Signifikante Verlangsamung der Hirnatrophie unter Teriflunomid

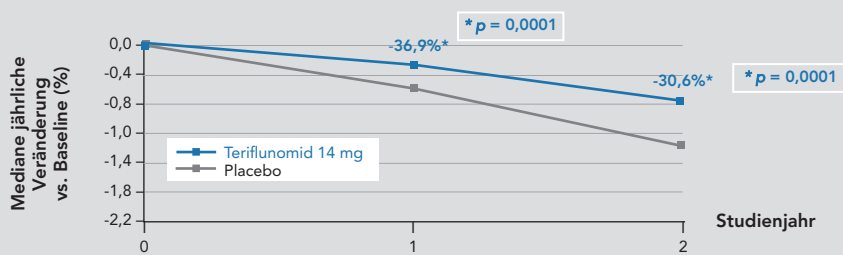


Abb. 3.: In der zweijährigen TEMSO-Studie verringerte Teriflunomid die Hirnatrophie versus Placebo signifikant – sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Studienjahr.³⁰

(allgemeine Zufriedenheit, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Einfachheit).³⁶ Bei den von anderen Immunmodulatoren auf Teriflunomid umgestellten Patienten (n = 594) war die Zufriedenheit schon nach vier Wochen angestiegen und blieb bis Woche 48 hoch.³⁶ „Damit können wir Adhärenz herstellen“, hob Singer hervor.

Kognition und Fatigue gebessert

Die TERI-PRO-Studie zeigt ferner, dass Teriflunomid auch auf neuropsychologische Faktoren wie Fatigue und Kognition wirkt: Der Anteil an Patienten mit keinen oder nur geringen Einschränkungen durch eine Fatigue verbesserte sich von 18% zu Therapiebeginn auf 25% in Woche 24, bei Einschränkungen durch eine kognitive

Symptomatik zeigte sich eine Verbesserung der Einschränkungen von einem Anteil von 41% auf 48% der Patienten.³⁷

Langzeitverträglichkeit bestätigt

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Teriflunomid ist konsistent und weicht nicht von dem der Kernstudien ab, betonte Wiendl. In einer gepoolten Sicherheitsanalyse wurden die häufigsten Nebenwirkungen unter Teriflunomid (n = 1002) vs. Placebo (n = 997) dokumentiert.^{38,39} Im Einzelnen waren dies eine reversibel verminderte Haardichte,^{***} Diarrhö, Anstieg des Leberenzym ALT, Übelkeit und Kopfschmerzen. Wie u. a. die TERIVA-Studie belegt, bleibt das Ansprechen auf eine Impfung erhalten.⁴⁰

Fazit: Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit belegt

Die anwenderfreundliche orale Therapie mit Teriflunomid zeigt eine anhaltende – über inzwischen bis zu 13 Jahre belegte – Wirksamkeit und Sicherheit. Insbesondere die Hirnatrophie wurde signifikant verringert, gleichzeitig Fatigue und Kognition positiv beeinflusst. Teriflunomid stellt sich damit als eine bei einem breiten Spektrum von Patienten einsetzbare Therapie der milden bis moderaten RRMS dar.³²

Weitere Informationen zumECTRIMS-Kongress in London finden Sie auch auf www.neuro-symposium.de

*. ** In den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt 31,5% bzw. 36,3% vs. Placebo, und die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt 29,8% bzw. 31,5% vs. Placebo. Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc- bzw. Subgruppenanalyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

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

Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Satellitensymposium „Brain Volume Loss and Disability in MS: What are the clinical implications?“, 16. Sept. 2016, 32.ECTRIMS-Kongress; London. Veranstalter Sanofi Genzyme

Druck: Vogel Druck, Hockberg

© 2016 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH

Literatur

1. Wu G et al., *Neurol Clin* 2011; 29 (2): 257-78; 2. Li-blau RS et al., *Trends Neurosci* 2013; 36 (6): 315-24; 3. Sospedra M et al., *Annu Rev Immunol* 2015; 23: 683-747; 4. Blauth K et al., *Acta Neuropathol* 2015; 130(6): 765-81; 5. Trapp BD et al., *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247-69; 6. Fachinformation LEMTRADA®, Stand Juni 2016; 7. Wiendl H et al., *ECTRIMS* 2016; London, UK, Poster P682, <http://ectrims.conference2web.com/#ePosters/110029/extend> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 8. Fox EJ, et al. *ECTRIMS* 2016, London, UK, Poster P1150, <http://ectrims.conference2web.com/#ePosters/109681/extend> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 9. Kleinewietfeld M, Hafler DA, *Immunol Rev* 2014 May; 259(1): 231-44; 10. Coles AJ et al., *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786-1801; 11. Cohen JA et al., *Lancet* 2012(9856); 380: 1819-28; 12. Coles AJ et al., *Lancet* 2012(9856); 380: 1829-39; 13. Coles AJ, Abstract 213 *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/147055/abstract/213>; 14. La Gange C et al., P681, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146521/christopher.c.laganke.durable.suppression.of.disease.activity.by.alemtuzumab.html?m3> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 15. Havrdova E et al., *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1): 31-45; 16. Durelli L: AAN 2016, Vancouver BC, Canada, S2.008, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6734> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 17. Traboulsee A et al., P1181, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145864/anthony.traboulsee.alemtuzumab.durably.slow.s.brain.volume.loss.over.6.years.in.html?m3> (letzter

Zugriff: 16.11.16); 18. Arroyo Gonzales R, P768, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146608/rafael.arroyo.improvements.in.quality.of.life.over.5.years.with.alemtuzumab.html?m3> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 19. Dayan C et al., *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/147015/Patrick.vermersch.autoimmunity.in.patients.treated.with.alemtuzumab.for.html?m3> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 20. McCarthy CL et al., *Neurology* 2013; 81: 872-6; 21. O'Connor P et al., *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293-1303; 22. Confavreux C et al., *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247-56; 23. Kappos L et al., *Mult Scler* 2013; 19(S1):74-558, P618; 24. Macdonell R et al., *Mult Scler* 2013; 19(S1):74-558, P1095; 25. Leist TP et al., AAN 2015, Washington, USA, P3.245, http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN15L1_P3.245&terms= (letzter Zugriff: 16.11.2016); 26. Leist TP et al., AAN 2016, Vancouver, BC, Canada, P6-171, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/5724> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 27. Kappos L et al., *ECTRIMS* 2015, Barcelona, Spain, P1099, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115988/ludwig.kappos.teriflunomide.efficacy.on.annualized.relapse.rate.and.expanded.html?m2> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 28. Freedman MS et al., P692, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146532/mark.freedman.outcomes.of.the.temso.extension.study.of.teriflunomide.10.5.html?m3> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 29. Kremenutzky M et al., AAN 2016, Vancouver, BC, Canada, P3-027, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/9726> (letzter Zugriff: 16.11.2016); 30. Radue EW et al., AAN 2016, Vancouver, BC, Canada, P3-089, [\[stractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6097\]\(http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6097\) \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 31. Freedman MS et al., P734, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146574/mark.s.freedman.teriflunomide.is.effective.in.reducing.brain.volume.loss.in.html?m3> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 32. Fachinformation AUBAGIO®, Stand Okt. 2015; 33. Wiendl H et al., *ECTRIMS* 2015, Barcelona, Spain, Poster P1044, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115850/heinz.wiendl.characterizing.the.impact.of.teriflunomide.on.adaptive.immune.html?m2> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 34. Sprenger T et al., P3047, AAN 2016; <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/7311> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 35. Gold R et al., P646, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146486/ralph.gold.stable.disability.and.patient-reported.performance.outcomes.over.48.html?m3> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 36. Coyle P, EP1484, *ECTRIMS* 2016; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145579/patricia.coyle.improvements.in.patient-reported.treatment.satisfaction.with.html?m3> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 37. Coyle PK et al., *ECTRIMS* 2015, Barcelona, Spain, Poster P 562, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115557/patricia.coyle.improvements.in.patient-reported.outcomes.with.teriflunomide.html?m2> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 38. Leist TP et al., P633, *ECTRIMS* 2013; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2013/copenhagen/34113/thomas.leist.pooled.safety.data.from.three.placebo-controlled.teriflunomide.html?m2> \(letzter Zugriff: 16.11.2016\); 39. Comi G et al., *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 97-104; 40. Bar-Or A et al., *Neurology* 2013; 81: 552-8](http://www.ab-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Sehr frühe Reha nach Schlaganfall

Wie ist die gängige Praxis in Deutschland?

Seit die Studie AVERT ergab, dass die innerhalb von 24 h begonnene Rehabilitation in schweren Fälle Schlaganfallpatienten mehr schaden als helfen kann, herrscht eine gewisse Unsicherheit bei der sehr frühen Reha. Anhand des Baden-Württembergischen Schlaganfallregisters wurde die klinische Praxis hierzulande unter die Lupe genommen.

Retrospektiv wurden die Daten von 99 753 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (IS) und 8824 mit intrazerebraler Blutung (ICH) ausgewertet. Das Durchschnittsalter betrug ca. 76 Jahre, der mediane NIHSS-Score 4 bzw. 7. Berücksichtigt wurden Physiotherapie (PT), Beschäftigungs-/Ergo- (OT) sowie Sprachtherapie (ST).

Dem Großteil der Patienten wurde eine PT zuteil, darunter etwas mehr IS- als ICH-Patienten (90% bzw. 87%). Deutlich weniger Patienten kamen in den Genuss einer ST (70% bzw. 65%), und noch weniger erhielten eine OT (63% bzw. 57%). In den ersten 24 h nach Erstversorgung wurde bei IS- und ICH-Patienten am häufigsten eine PT angewendet (87% bzw. 82%), in den ersten 48 h eine OT (IS: 91% bzw. ICH: 89%) und eine ST (93% bzw. 90%). Die Zahl der Sitzungen innerhalb der ersten sieben Tage betrug bei den IS- und ICH-Patienten 4,9 bzw. 5,2 (PT), 4,2 bzw. 4,4 (OT) und 4,0 bzw. 4,2 (ST).

Am häufigsten eine Rehabilitation und die meisten Sitzungen erhielten Patienten mit einem mittleren Behinderungsgrad (modified Rankin Scale [mRS]: 2–5), einschließlich der Patienten mit stärksten Beeinträchtigungen. Die wenigsten Sitzungen erhielten Patienten mit sehr guter Prognose (und die sich sehr rasch erholten) und jene mit von Anfang an sehr schlechter Prognose. Bei insgesamt gutem Zugang zur PT konstatieren die Autoren eine Unterbehandlung mit ST bei 12–17% und mit OT bei 30% der Schlaganfall-Patienten.

Gerade die individuelle Arztentscheidung für oder gegen die frühe Reha erschwerten die Analyse der BW-Daten: Die geplanten Outcome-Aus-

wertungen (mRS bei Entlassung, Rate an vollständiger Wiederherstellung, Pneumonie und Mortalität) ergaben keine sinnvollen Resultate und wurden daher gar nicht erst berichtet. **NW**

B Reuter B et al.: Access, timing and frequency of very early stroke rehabilitation – insights from the



Baden-Wuerttemberg stroke registry. BMC Neurol 2016; 16: 222 [Epub 16. Nov.; doi: 10.1186/s12883-016-0744-7]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161580

Schlaganfall: Spezifisches Dabigatran-Antidot

Akutmanagement im Notfall verbessert

Für Patienten, die mit dem Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulans (NOAK) Dabigatran behandelt werden, steht seit Januar 2016 mit Idarucizumab in Deutschland flächendeckend ein Antidot zur Verfügung, das EU-weit für das Management von kritischen Notfallsituationen zugelassen ist. Auf einem Satellitensymposium von Boehringer Ingelheim schilderten Schlaganfall-Experten die aktuelle Studienlage zu dem Antidot.

Dabigatran ist hocheffektiv in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF), ohne dabei die Blutungshäufigkeit im Vergleich mit Warfarin zu erhöhen. Idarucizumab ist ein humanisiertes Fab-Fragment vom IgG1-Isotyp, dessen Bindungsaffinität zu Dabigatran 300-fach höherer ist als die von Thrombin zu Dabigatran. Dabei interagiert Idarucizumab (empfohlene Dosis 2 x 2,5 g) nicht mit Gerinnungsfaktoren und zeigt deshalb keine pro- oder antithrombotischen Effekte.

Phase-I-Studien an gesunden Freiwilligen, älteren Probanden und solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion haben gezeigt, dass die fünfminütige Infusion von Idarucizumab (> 2 g) die sofortige, vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung bewirkte. Dabei wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen einschließlich unerwünschter Ereignisse, die auf immunogene Reaktionen hinweisen, und keine Überaktivierung der Blutgerinnung (z. B. prothrombotischer Effekt) dokumentiert. Die Wiederaufnahme der Dabigatran-Behandlung 24 h später bewirkte erneut eine effektive Antikoagulation.

Die Rekrutierung der 500 Teilnehmer für die multizentrische Phase-III-Studie RE-VERSE ADTM ist mittlerweile abgeschlossen. Dabei wird Idarucizumab Dabigatran-behandelten Patienten verabreicht, bei denen a) nicht be-

herrschbare oder lebensbedrohliche Blutungen auftreten oder die b) eine notfallmäßige Operation oder Intervention benötigen. Die Therapie wurde in verschiedenen – insgesamt seltenen – Situationen und bei unterschiedlichen Patienten untersucht, denen Ärzte in ihrem Behandlungsalltag tatsächlich begegnen.

Die ersten Interimsergebnisse bestätigen den klinischen Nutzen: So konnten 5 g Idarucizumab die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran rasch aufheben und die rasche Einleitung von Notoperationen in dringenden Situationen ermöglichen. Dabei lag die mittlere Dauer zwischen Verabreichung und operativem Eingriff bei nur 1,7 h. Nach Prof. Jörg Berrouschot, Altenburg, ist bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine i.v.-Thrombolyse unter Dabigatran-Therapie möglich, wenn zuvor Idarucizumab verabreicht wird.

Im Übrigen werden im globalen Studienprogramm RE-VECTO weitere Daten zur Anwendung des Antidots in der klinischen Praxis gesammelt.

BZ/JL

KOMMENTAR

In der 2015 veröffentlichten Studie Efficacy and safety of very early mobilization within 24 h of stroke onset (AVERT) wurden die Schlaganfallpatienten innerhalb von 24 h mittels intensiver Physiotherapie mobilisiert, doch sie hatten nach drei Monaten eine geringere Chance auf eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS: 0–2) als die mit einer späteren „Standard“-Reha (46% vs. 50%; adj. Odds Ratio: 0,73; $p = 0,004$). Vor allem ICH-Patienten schienen nicht zu profitieren.

SATELLITENSYMPOSIUM

„Innovation in der Schlaganfalltherapie“, 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim, 23.09.2016. Veranstalter: Boehringer Ingelheim

Dabigatran: Pradaxa®
Idarucizumab: Praxbind®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161603

Umfangreiche Metaanalyse

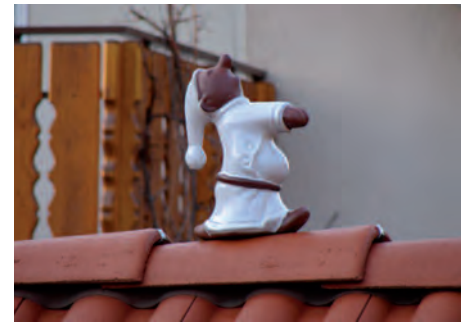
Wie häufig ist ein Somnambulismus wirklich?

Manchmal bemerken Partner oder Eltern das Schlafwandeln, doch sehr häufig bleibt es unentdeckt. Australische Schlafforscher haben daher nach Studien zur Prävalenz des Somnambulismus gesucht und diese metaanalytisch ausgewertet.

In die Auswertung flossen die Daten von 51 Langzeit- oder Querschnittsstudien aus rund 20 Ländern mit insgesamt 100 490 Personen ein, darunter 15 Studien mit 31 108 Erwachsenen

und 36 Studien mit 69 382 Kindern im Alter zwischen zwei und 18 Jahren. Die Bewertung der äußerst heterogenen Studien (Heterogenitätsindex $I^2 > 90\%$) gestaltet sich aufgrund unterschiedlicher Anzahl und Alter der Teilnehmer, Studiendesign und -länge, Definition des Schlafwandels, (auch nicht-validierte) Befragungsinstrumente schwierig. Außerdem war das Schlafwandeln ausschließlich per Befragung (mit diversen Instrumenten) ermittelt worden.

Für die Metaanalyse wurden 23 Studien mit einer Antwortrate $\geq 70\%$ ausgewertet. Die geschätzte Lebenszeitprävalenz lag bei 6,9% (95%-KI: 4,6–10,3) und war interessanterweise bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Die Prävalenz innerhalb der letzten 12 Monate war bei Kindern mit 5,0% (95%-KI: 3,8–6,5) allerdings signifikant höher als bei den Erwachsenen mit 1,5% (95%-KI: 1,0–2,3). Dies könnte methodische Gründe haben – oder aber am Rückgang



der Tiefschlafphasen bei Erwachsenen liegen.

Außerdem scheinen Verheiratete (und Kinder) häufiger zu schlafwandeln als Singles. Allerdings liegt dies vermutlich daran, dass die Symptomatik einfach häufiger bemerkt wird: Denn kaum ein Schlafwandler erinnert sich an seine nächtlichen Ausflüge, es sei denn, er verletzte sich oder fände entsprechende Hinweise in der Wohnung.

Entwicklungsabhängige Veränderungen ergaben sich übrigens nicht: Zwischen dem Alter der Kinder und der Prävalenz des Schlafwandels bestanden keinerlei Zusammenhänge. **NW**

Stallman HM, Kohler M.: Prevalence of sleepwalking: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11(11): e0164769 [Epub 10. Nov.; doi: 10.1371/journal.pone.0164769]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161579

Neuer dualer Melatoninrezeptor-Agonist bei „Non-24“

Wenn die innere Uhr nicht synchron läuft ...

Seit kurzer Zeit existiert mit dem neuen dualen Melatoninrezeptor-Agonisten Tasimelteon eine kausale Therapie der „Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmusstörung“ bei völlig blinden Erwachsenen („Non-24“). Die Ergebnisse der Doppelblindstudien SET und RESET wurden auf einer Fachpressekonferenz von Vanda Pharmaceuticals beim DGN-Kongress 2016 vorgestellt.

„Non-24“ ist eine seltene chronische zirkadiane Erkrankung, von der hauptsächlich Personen mit einem vollständigen Verlust der Lichtwahrnehmung betroffen sind. Ihre innere Uhr ist nicht mit dem exogenen 24-h-Tag synchronisiert, sondern arbeitet frei nach ihrem endogenen Rhythmus. Dies führt zu einer massiven Störung der Schlaf-Wach-Zyklen mit nächtlichen Schlafstörungen und Problemen, am Tage wach zu bleiben. Die Symptomatik geht mit Beeinträchtigungen des täglichen Lebens wie Ausbildung, Berufsausübung etc. und des sozialen Wohlbefindens einher, später gesellen sich Konzentrationsstörungen sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion dazu. Der Leidensdruck ist oft erheblich.

Doch die Patienten werden oft entweder nicht

oder falsch diagnostiziert, folglich erhalten sie auch nicht die adäquate Therapie. „Nur wenige Ärzte hatten bisher mit einer Krankheit wie dieser zu tun. Deshalb ist es sehr wichtig, dass die Patienten den Weg zu einem Spezialisten finden!“, so Prof. Dr. Ingo Fietze, Charité Berlin.

Eine wirksame Therapie bietet jetzt der duale Melatoninrezeptor-Agonist Tasimelteon – ein hochselektiver, kompetitiver und voller Agonist an den beiden Melatonin-Rezeptoren MT_1 und MT_2 –, der die im suprachiasmatischen Nucleus lokalisierte sog. innere Uhr adjustieren kann. Zwei doppelblinden Studien zufolge kann der zirkadiane Regulator die innere Uhr bei Blinden mit dem 24-h-Tag synchronisieren: In der sechsmonatigen SET-Studie bei 84 Erwachsenen mit „Non-24“ bewirkte orales Tasimelteon (20 mg,

1 h vor dem Zubettgehen) bei 20% der Patienten schon nach einem Monat die vollständige Synchronisation von endogener und exogener Uhr. Der Tagesschlaf ging um 46 Min. zurück (Placebo -18 Min.), der Nachtschlaf nahm um 56 Min. zu (Placebo +17 Min.). Nach sieben Monaten war der Rhythmus bei 59% der Verumpatienten synchronisiert. In der Studienfortsetzung RESET erhielten 20 Patienten der SET-Studie Tasimelteon über weitere acht Wochen: Bei 90% der Verumpatienten wurde die zuvor erreichte Synchronisierung aufrechterhalten.

Die häufigsten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (10,4%), Schläfrigkeit (8,6%) oder Übelkeit (4,0%) waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und reversibel. Aufgrund der Daten attestierte Fietze der Substanz eine hohe Wirksamkeit bei zugleich guter Verträglichkeit. **GS**

FACHPRESSEKONFERENZ

„Non-24: Die Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmusstörung bei blinden Menschen ohne Lichtwahrnehmung. Zeit, die innere Uhr zu stellen!“, 89. DGN-Kongress, Mannheim, 21. Sept. 2016. Veranstalter: Vanda Pharmaceuticals

Tasimelteon: Hetlioz®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161574

Bei schubförmiger MS:

AKTIV LEBEN. GESTERN. HEUTE. MORGEN.

3x

WÖCHENTLICH

40 mg/ml

TEVA



COPAXONE® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Glatirameracetat. **Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enth. 40 mg Glatirameracetat*, entspr. 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. *Das durchschnittl. Molekulargewicht der Glatirameracetat-Mischung liegt im Bereich von 5.000 bis 9.000 Dalton. **Sonst. Bestandt.**: Mannitol [Ph.Eur.] Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandl. der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestand., Schwangerschaft. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Kontraind. währ. der Schwangerschaft. Vorsicht bei Gabe an stillende Mütter. **Nebenwirkungen:** Infektionen, Influenza, Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina, Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis, Benignes Hautneoplasma, Neoplasma, Hautkrebs, Lymphadenopathie, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Struma, Hyperthyreose, Anorexie, Gewichtszunahme, Alkoholintoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin, Angst, Depression, Nervosität, abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch, Kopfschmerzen, Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstör., Diplopie, Funktionsstör. der Augen, Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie, Funktionsstör. der Ohren, Palpitationen, Tachykardie, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale

Tachykardie, Vasodilatation, Krampfadern, Dyspnoe, Husten, saisonale Rhinitis, Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. der Lunge, Gefühl des Erstickens, Übelkeit, anorektale Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen, Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung d. Speicheldrüse, Abnormer Leberfunktions-test, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Rash, Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d. Haut, Urinkaria, Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis, Harndrang, Pollakisurie, Harnretention, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie, Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblutung, Stör. d. Vulva u. d. Vagina, Asthenie, Brustschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerz, Schüttelfrost, Gesichtssödem, Atrophie an der Injektionsstelle einschl. lokalisierter Lipodystrophie, lokale Reaktionen, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie, Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, unmittelbare Postinjektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an d. Injektionsstelle, Schleimhautstör. Post-Implants-Syndrom. Seltene Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei m. Copaxone behandelten MS-Pat. stammen aus nicht kontrollierten klin. Studien u. aus d. Erfahrungen nach Markteinführung. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte d. Fachinformation. **Dosierung:** Erw.: 40 mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze), angewendet als dreimal wöchentl. subkutane Injektion im Abstand von mind. 48 Std. Zur Anwend. von Copaxone bei Kdrn. und Jugendl. unter 18 J. liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwend. geben zu können. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2016. Zulassungsinhaber: TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm.



Hartnäckige Depression

Die EKT im klinischen Alltag

Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist eine etablierte Option bei Patienten mit therapieresistanter Depression. In einer naturalistischen Studie wurde geprüft, wie wirksam eine unilaterale EKT bei schwer depressiven Patienten im Behandlungsalltag ist.

Das Kollektiv bestand aus 147 Patienten mit einer schweren Depression. Nach pragmatisch



getroffener Entscheidung des behandelnden Arztes wurden 43 mit einer „hoch-dosierten“ rechtsseitigen EKT (8 bis 12 Sitzungen, Sechsfache der Krampfschwelle) behandelt, die Kontrollgruppe (n = 104) erhielt eine optimierte „Standardbehandlung“ (ggf. mit zwei Antidepressiva plus Lithium, Atypika etc.). Primärparameter waren Veränderungen der depressiven Symptome nach den Scores der Hamilton Rating Scale for Depression mit 17 Items (HDRS₁₇).

In Psychose- und Melancholie-Symptomen sowie in früheren manischen Episoden unterschieden sich die Teilnehmer der beiden Grup-

KOMMENTAR

Naturalistische Studien können wesentlich zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen beitragen. Hier zeigte sich, dass die „hoch-dosierte“ unilaterale EKT im klinischen Alltag bei schwer depressiven Patienten immer einen Therapieversuch wert sein kann. Dies gilt natürlich weiterhin vor allem bei schwerer Suizidalität und Psychose, Melancholie und Katatonie.

pen nicht voneinander, doch die Depression war in der EKT-Gruppe anfänglich signifikant stärker ausgeprägt (25,05 vs. 21,61 Punkte; $p = 0,001$).

Unter der unilateralen EKT ging der HDRS₁₇-Score signifikant stärker zurück als in der Vergleichsgruppe (-18,24 vs. -14,20 Punkte; $p = 0,004$). Im Gegensatz zur initialen Situation unterschieden sich die beiden Gruppen zu Studienende nicht mehr signifikant (7,70 vs. 7,40 Punkte; $p = 0,75$). Jedoch ergab sich weder in den Raten einer Response, definiert als HDRS₁₇-Reduktion $\geq 50\%$, (84,3% vs. 75,5%; $p = 0,125$) noch in den Raten einer Remission, definiert als HDRS₁₇-Score ≤ 7 , (58,1% vs. 58,7%; $p = 0,55$) ein signifikanter Unterschied. Dies war auch für die Veränderungen der Skalen Clinical Global Impression (CGI), Global Assessment of Functioning (GAF) und Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) zu Studienende der Fall. Während der Klinikgesamtaufenthalt bei den EKT-Behandelten deutlich länger war (35,5 vs. 24,6 Tage; $p < 0,001$), unterschieden sich die reinen Behandlungszeiten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (27,6 vs. 24,6 Tage; $p = 0,25$). JL

Alves LP et al.: A naturalistic study of high-dose unilateral ECT among severely depressed inpatients: how does it work in the clinical practice? *BMC Psychiatry* 2016; 16(1): 396 [Epub 11. Nov.; doi: 10.1186/s12888-016-1095-z]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161586

Zertifizierungsfrage 4: Was trifft für die EKT- vs. non-EKT-Gruppe zu?

- ☐ A Signifikant stärkere HDRS₁₇-Reduktion
- ☐ B Signifikant höhere Ansprechraten
- ☐ C Signifikant höhere Remissionsrate
- ☐ D Signifikant längere Behandlungszeit
- ☐ E alle Antworten A-D sind zutreffend

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Diffusion tensor imaging der Weißen Substanz bei Depressiven

Veränderungen bei unbehandelten Patienten?

Eine internationale Forschergruppe untersuchte anhand einer systematischen Übersicht und Metaanalyse bei Patienten mit einer Major Depression mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz (White matter, WM) im Diffusion tensor imaging (DTI). Das Besondere war, dass nur medikamentös unbehandelte Patienten beurteilt wurden.

Eingeschlossen wurden insgesamt 15 Studien (434 Patienten) mit einer Major Depression, davon 174 mit einer Auswaschphase vor der DTI-Aufnahme und 260 gänzlich unbehandelten mit Erstepisode. 429 Gesunde bildeten die Kontrollgruppe. WM-Veränderungen wurden mithilfe der DTI-Aufnahmen und eines „Anisotropic effect size-signed differential mapping“ (AES-SDM) der fraktionellen Anisotropie (FA) erfasst.

Die gepoolten und Subgruppen-Metaanalysen ergaben deutliche Beeinträchtigungen der WM-

Integrität, vor allem in Strukturen, die in kognitive Prozesse, Gedächtnisfunktionen und emotionale Regulierung involviert sind: Bei den 174 Patienten mit Washout lagen robuste FA-Reduktionen der WM vor im rechten Hemisphärenlappen des Cerebellums, im Truncus des Corpus callosum (CC) und bilateral im Fasciculus longitudinalis superior III (SLF III). Nur bei den unbehandelten Patienten wurden FA-Verringerungen im Genu des CC und in den vom rechten Thalamus ausstrahlenden anterioren Projektionen festgestellt, die sich bis zum rechten SLF III erstreckten.

Das zusätzliche „Fibre tracking“ mittels DTI Query Software ergab, dass die am stärksten von der FA-Reduktion betroffenen Bahnen im Gesamtkollektiv die rechten zerebellären Bahnen, den CC, bilateral den SLF III und den Fasciculus arcuatus betrafen. Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und Depressionsschwere zeigten mit den FA-Befunden der WM keine signifikanten Zusammenhänge. JL

Jiang J et al.: Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 42(1): 150341 [Epub 25. Okt.; doi: 10.1503/jpn.150341] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161587

KOMMENTAR

Bisherige DTI-Studien hatten bei Depressiven WM-Schädigungen ergeben, doch waren dabei stets auch medikamentös behandelte Patienten berücksichtigt worden. Die aktuelle Studie belegt Veränderungen nun auch bei medikamentös unbehandelten Depressiven, schließt also Medikationseffekte aus. FA-Reduktionen im Balkenknie und den anterioren Thalamus-Projektionen bei den therapienativen Patienten könnten nicht zuletzt auf eine neuroanatomisch bedingte Vulnerabilität für eine Major Depression hindeuten.

Für erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)

WENN DIE MS

AKTIV

WIRD

RECHTZEITIG EINLENKEN: ZINBRYTA®

Weitere Informationen unter: www.ZINBRYTA.de

Eine neue Möglichkeit für Patienten mit RMS

ZINBRYTA® zeigte in den Zulassungsstudien:

54%

Reduktion der jährlichen Schubrate nach 1 Jahr vs. Placebo^{1,2}

45%

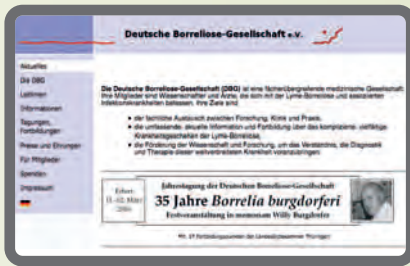
Reduktion der jährlichen Schubrate vs. IFN beta-1a intramuskulär
über 2 bis 3 Jahre^{1,3}

1

1 x monatliche Anwendung subkutan

ZINBRYTA® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/einem Fertigpen. **Wirkstoff:** Daclizumab. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze/Fertigpen enthält: 150 mg Daclizumab in 1 ml Injektionslösung. **Sonstige Bestandteile:** Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). **Gegenanzeigen:** Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen) gegen Daclizumab oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis; Häufig: Pneumonie, Atemwegsinfektion, Bronchitis, Virusinfektion, Grippe, Laryngitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Follikulitis, Rhinitis, Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Anämie, Depression, Schmerzen im Oropharynx, Diarrhoe, Dermatitis, Dermatitis allergisch, Ekzem, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis, Exfoliation der Haut, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Akne, Erythem, Pruritus, trockene Haut, Fieber, ALT erhöht, AST erhöht, Leberfunktionstest anomal, Leberenzym erhöht, Lymphozytenzahl erniedrigt; Gelegentlich: exfoliativer Hautausschlag, toxischer Hautausschlag, nummuläres Ekzem. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Biogen Ltd.**, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich.

1. Fachinformation ZINBRYTA®, Stand Juli 2016 | 2. Gold R, et al. Lancet. 2013; 381 (9884): 2167 – 2175 | 3. Kappos L et al. N Engl J Med. 2015; 373 (15): 1418 – 1428



www.borreliose-gesellschaft.de

Auf der Homepage der Deutschen Borreliose-Gesellschaft (DBG), eine fächerübergreifende Gesellschaft von Wissenschaftlern und Ärzten, haben Sie u. a. Zugriff auf die aktuellen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der Borreliose. Die Neuroborreliose-Leitlinie ist unter www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html verfügbar.



www.lgl.bayern.de/gesundheitsinfektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borreliose/nrz_borrelien.htm

Das Nationale Referenzzentrum für Borrelien (NRZ) ist am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit angesiedelt. Hier finden Sie bei Bedarf z. B. Leistungen wie Differenzierung, Subtypisierung und taxonomische Einordnung von *B. burgdorferi*.



www.klinikum.uni-heidelberg.de

Im Suchfenster auf der Homepage der Uni Heidelberg „Borreliose“ eingeben! Sie stoßen dann auf interessante Beiträge, beispielsweise zu Forschungsprojekten der Arbeitsgruppe Infektionsimmunologie und zur Serum-Liquor-Diagnostik für den Nachweis einer Neuroborreliose.

Prophylaxe bei chronischer Migräne

Wie sicher und verträglich ist die nicht-invasive VNS?

In der doppelblinden kontrollierten EVENT-Studie wurden neben der Machbarkeit (Feasibility) vor allem die Verträglichkeit und Sicherheit der nicht-invasiven Vagusnerv-Stimulation (nVNS) bei Patienten mit chronischer Migräne geprüft. Wurde durch die Behandlung auch die Zahl der Tage mit Migräneattacken verringert?

In diese erste prospektive, multizentrische Doppelblindstudie wurden 59 Erwachsene mit einer chronischen Migräne eingeschlossen, die an ≥ 15 , durchschnittlich 21,5 Tagen des Monats an Kopfschmerzen litten.

Nach einer einmonatigen Baseline-Phase wurden 30 bzw. 29 Teilnehmer zu einer zweimonatigen (vom Patienten selbst durchgeführten) nVNS oder Scheinbehandlung randomisiert, an die sich eine open-label nVNS über sechs Monate anschloss. Diese durchliefen vollständig 27 Patienten, darunter 15 der initialen nVNS-Gruppe.

Primärer Endpunkt waren die Sicherheit und Verträglichkeit: Während der randomisierten Studienphase ergaben sich in der Verträglichkeit zwischen der nVNS und der Scheinbehandlung keine relevanten Unterschiede. Häufigste Nebenwirkungen – zumeist leichter/mittelschwerer Art und vorübergehender Natur – in beiden Gruppen waren Infekte der oberen Atemwege und gastrointestinale Beschwerden.

Die als sekundäre Endpunkte in der Intent-to-treat (ITT)-Population erfassten Veränderungen in den Kopfschmerztage pro Monat (= 28 Tage) ergab unter der nVNS nach zwei Monaten eine durchschnittliche Abnahme um 1,4 Tage. Unter der Scheinbehandlung gingen diese aber nur um 0,2 Tage zurück. Der Unterschied von 1,2 Kopfschmerztage zwischen den Gruppen verfehlte allerdings die Signifikanz ($p = 0,56$).

Nach diesen zwei Monaten hatten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ unter der nVNS drei der 30 Patienten (10,0%) und mit einer Reduktion um $\geq 75\%$ einer (3,3%) angesprochen, unter der Scheinbehandlung dagegen kein Patient.

Am Ende der sechsmonatigen offenen Studienphase, also nach insgesamt acht Monaten, ergab sich bei den 15 verbliebenen Teilnehmern der ursprünglichen nVNS-Gruppe eine durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage ge-

genüber Baseline um -7,9 (95%-KI: -11,9–-3,8), die auch signifikant war ($p < 0,01$). Im Übrigen war die Adhärenz mit $\geq 95\%$ in der randomisierten Studienphase und mit $\geq 92\%$ in der offenen Phase in dieser Studie sehr hoch.

89,8% des Studienkollektivs setzten anfänglich Akutmedikationen ein. Ihr Anteil war in beiden Gruppen anfänglich ähnlich und blieb auch in der offenen Behandlungsphase praktisch stabil (81,5%). JL



genüber Baseline um -7,9 (95%-KI: -11,9–-3,8), die auch signifikant war ($p < 0,01$). Im Übrigen war die Adhärenz mit $\geq 95\%$ in der randomisierten Studienphase und mit $\geq 92\%$ in der offenen Phase in dieser Studie sehr hoch.

Silberstein SD et al.: Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 2016; 87(5): 529-38

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161588

Zertifizierungsfrage 5: Was stimmt nicht(!)? Die nVNS

- ☐ A erwies sich als sicher
- ☐ B erwies sich als gut verträglich
- ☐ C hatte die Kopfschmerztage nach 2 Monaten signifikant reduziert
- ☐ D hatte die Kopfschmerztage nach 8 Monaten signifikant reduziert
- ☐ E ging mit einer hohen Adhärenz (> 90%) einher

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Diese kontrollierte Pilotstudie zeigt bei Patienten mit chronischer Migräne, dass die nVNS sicher und verträglich ist (Klasse-II-Evidenz). Je länger die nVNS angewendet worden war, umso stärker war der Therapieeffekt: Bei anhaltender (offener) Anwendung ergab sich auf die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage eine signifikante und klinisch relevante prophylaktische Wirkung.

Meine
Gesundheit
geht vor.



PUREN
MARKENARZNEIMITTEL

Actavis Deutschland heißt jetzt **PUREN** Pharma

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Ein Unternehmen der Aurobindo Pharma Ltd.

Willy-Brandt-Allee 2
81829 München

T +49 (0) 89 558 909 - 0
W www.puren-pharma.de

www.puren-pharma.de

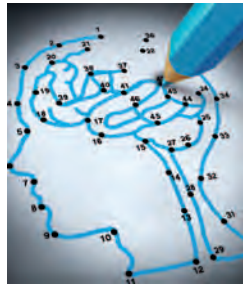
Große Registerauswertung

CAVE: BZD erhöhen das Demenzrisiko

Auf der Suche nach modifizierbaren Risikofaktoren für eine Demenz stehen neben komorbiden Krankheiten auch verschiedene Medikamente auf der „Fahndungsliste“. Anhand zweier großer Register wurde untersucht, ob die Einnahme von Benzodiazepinen (BZD) das spätere Demenzrisiko maßgeblich beeinflusst.

In ihr „Data mining“ bezogen die Forscher zwei nordamerikanische Datenbanken ein: Das Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) von 2004 bis 2013 und die Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database (CVA-ROD) der Jahre 1965 bis 2013.

Die zur Anxiolyse eingesetzten Benzodiazepine gingen der FAERS-Auswertung zufolge mit einem um 63% erhöhten Demenz-Wahrscheinlichkeit einher (Odds Ratio: 1,63; 95%-KI: 1,61–1,64). Die Auswertung der CVA-ROD ergab sogar ein noch höheres Demenzrisiko von 88% (OR: 1,88; 95%-KI: 1,83–1,94). Dabei nahmen die Wahrscheinlichkeiten mit der



Halbwertszeit der BZD (OR für langwirkende Substanzen: 1,81 bzw. 2,51) und mit der Einnahmedauer zu. In beiden Datenbanken übereinstimmend risikohöhernd waren Lorazepam, Bromazepam, Chlordiazepoxid, Clorazepat und Diazepam.

Die zusätzliche Prescription sequence symmetry analysis (PSSA) der Daten 2006 bis 2014 zur Erfassung der zeitlichen/kausalen Zusammenhänge bestätigte die

Assoziation.

■ Takada M et al.: Association between benzodiazepine use and dementia: data mining of different medical databases. *Int J Med Sci* 2016; 13(11): 825-34
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161589

JL

Alzheimer, DBL, VaD und FTLD

Psychische und Verhaltensprobleme bei den vier häufigsten Demenzen

Ausgeprägte Verhaltensprobleme und psychische/psychiatrische Symptome können die Prognose von Demenzkranken verschlechtern und die Belastung der pflegenden Angehörigen massiv erhöhen. Wie sich diese Symptomatiken bei Patienten mit den vier häufigsten Formen der Demenz darstellen, wurde jetzt in einer Studie untersucht.

Ausgewertet wurden die Befunde des Neuropsychiatric Inventory (NPI) über fünf Jahre (bis 2013) von 1091 Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD), 249 mit Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), 156 mit vaskulärer Demenz (VaD) und 102 mit Frontotemporaler Lobärdegeneration (FTLD). Ihr durchschnittlicher MMST-Wert betrug 18,9 (± 5,4). Die Scores aus Häufigkeit und Schwere von 12 NPI-Domänen wurden mithilfe einer Hauptkomponenten-Analyse (PCA) in Factor-Scores für jede der vier Demenzen übersetzt und mit deren Schwere (nach Clinical Dementia Rating, CDR) abgeglichen.

Mit höheren CDR-Scores waren signifikant häufiger: bei AD zwei der drei PCA-Factor-Scores (alle Items außer Euphorie); bei DLB zwei der vier Factor-Scores für Apathie, aberrantes motorisches Verhalten (AMB), Schlafstörungen,

Agitation, Reizbarkeit, Enthemmung und Euphorie sowie bei VaD einer von vier Factor-Scores für Apathie, Depression, Angst und Schlafstörungen. Nur bei den FTLD-Patienten fand sich in keinem der fünf PCA-Factor-Scores ein signifikanter Anstieg.

Mit Fortschreiten der Demenz verschlechterten sich einige Symptomatiken deutlich: so Apathie und Schlafstörungen bei AD, DLB und VaD; alle Symptome (außer Euphorie) bei AD; Agitation, AMB, Reizbarkeit, Enthemmung und Euphorie bei DLB sowie Depression und Angst bei VaD. Erneut folgten die Veränderungen bei den FTLD-Patienten keinem klaren Muster, wenn gleich Halluzinationen zuzunehmen schienen.

Die Autoren fassen zusammen: 1.) In frühen Demenzstadien sind Häufigkeit und Schwere vieler Verhaltensprobleme und psychiatrische

Symptome bei DLB ausgeprägter als bei AD. 2.) Eine – die Pflegenden besonders belastende – Enthemmung war bei AD- und DLB-Patienten relativ selten. 3.) Bei fortgeschrittener Demenz (CDR 3) traten Halluzinationen bei einem großen Anteil der AD- und FTLD-Patienten auf. 4.) Apathie war in allen CDR-Stadien und Demenzformen das häufigste Symptom.

JL

■ Kazui H et al.: Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161092 [Epub 18. Aug.; doi: 10.1371/journal.pone.0161092]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161590

Zertifizierungsfrage 7: Welche Symptomatik war bei allen Demenzformen und Schweregraden am häufigsten?

- ☐ A Euphorie
- ☐ B Apathie
- ☐ C Enthemmung
- ☐ D Halluzinationen
- ☐ E Depression und Angst

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

In beiden großen Datenbanken fand sich ein klarer Zusammenhang zwischen BZD-Einnahme und Demenzrisiko. Besonders gefährlich scheinen danach die Verordnung von langwirkenden BZD und eine längere Anwendung zu sein. Allerdings ist die Kausalität nicht bewiesen, der potenzielle biologische Mechanismus unklar.

Zertifizierungsfrage 6: BZD erhöhten die Demenzwahrscheinlichkeit

- ☐ A nur nach FAERS (um 63%)
- ☐ B nur nach FAERS (um 88%)
- ☐ C nur nach CVA-ROD (um 63%)
- ☐ D nach FAERS (um 63%) und CVA-ROD (um 88%)
- ☐ E nach FAERS (um 88%) und CVA-ROD (um 63%)

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de



Starker Vitamin-D-Mangel auch bei Schizophrenie und Autismus?

Verschiedene Studien haben Zusammenhänge zwischen einem Vitamin-D-Mangel und (neuro)psychiatrischen Erkrankungen gezeigt. Nun wurden in Freiburg die Serumkonzentrationen des Vitamins bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophreniformen und autistischen Formenkreis untersucht.

In die einjährige Kohortenstudie wurden 83 stationär (zumeist antipsychotisch) behandelte Erwachsene im Durchschnittsalter von etwa 33 Jahren eingeschlossen. Unter ihnen wiesen 60 eine Schizophrenie-Diagnose auf, 23 waren „high-functioning“ Patienten mit Autismus (Asperger Syndrom etc.). Verglichen wurden die mit einem Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmten Spiegel an 25-Hydroxyvitamin D₂/3 [25(OH)Vit.-D] mit denen einer deutschen Referenzkohorte des Jahres 1998 von 3917 gesunden Erwachsenen.

In der Gruppe mit schizophreniformer Erkrankung lagen bei 80% (n = 48/60) Vit.-D-Konzentrationen < 20 ng/ml vor, bei den Autismus-Patienten bei 78,3% (n = 18/23). Dem hingegen war ein derartig niedriger Vit.-D-Spiegel nur bei 57,3% der historischen Kohorte vorhanden. Der Unterschied war für die Schizophrenie-Gruppe signifikant ($p = 0,001$), für die Autismus-Gruppe lag dagegen nur ein Trend vor ($p = 0,069$). Deutlich größer war der Unterschied zwischen den Patienten und der Vergleichsgruppe in der Prävalenz eines schweren Mangels mit Vit.-D-Konzentrationen < 10 ng/ml: Sie lagen bei 38,3% bzw. 52,2% der schizophreniform und autistisch erkrankten Patienten vor, aber nur bei 16,3% der Kontrollen (Unterschied je $p \leq 0,001$).

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Adhärenz

Atypika bei psychotischer Erstepisode

Gerade bei Patienten mit erster psychotischer Episode kommt es auf die ersten Behandlungserfahrungen an, um eine günstige Bedingung für eine anhaltende Adhärenz zu schaffen. In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten britische Forscher die Adhärenz mit den Atypika und die Abbruchgründe in der Praxis.

Ausgewertet wurden die Daten von 460 behandelten Patienten mit erster psychotischer Episode. Die Ärzte verschrieben zu 97,8% Atypika, darunter Olanzapin (40,2%), gefolgt von Quetiapin (25,2%), Risperidon (19,1%) und Aripiprazol (13,3%).

Insgesamt brachen 73,3% der Patienten die Therapie innerhalb von zwölf Monaten ab; das größte Risiko bestand unter allen vier Antipsychotika während der ersten drei Monate. Gründe dafür waren in erster Linie eine – nicht näher begründende – schlechte Adhärenz (34,4%) sowie mangelnde Wirksamkeit (20,5%). Einen wesentlichen Einfluss hatte außerdem die Zeit zwischen ersten Symptomen und Therapiebeginn, also die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP): Mit jedem DUP-Jahr stieg die Abbruchrate um 13% (Hazard Ratio: 0,87; 95%-KI: 0,77–0,98; $p = 0,028$), also mit jeder Woche ohne Behandlung um 0,0027%.

Unter Risperidon war die Zeit bis zu einem

Abbruch am längsten (gefolgt von Quetiapin, Aripiprazol und Olanzapin), allerdings war der Unterschied gegenüber den drei Atypika in der Multivarianz-Analyse nicht signifikant ($p = 0,13$).

So war das Ranking der Abbruchgründe unter den einzelnen Wirkstoffen (je > 5% der Kollektive): mangelnde Wirksamkeit zusammen mit Agitation/Unruhe und danach extrapyramidale Symptome unter Aripiprazol; Gewichtszunahme zusammen mit schlechter Adhärenz, Sedierung und dann mangelnde Wirksamkeit unter Olanzapin; Sedierung, mangelnde Wirksamkeit und dann Gewichtszunahme unter Quetiapin; mangelnde Wirksamkeit, erhöhte Prolaktinspiegel, Sedierung und dann Gewichtszunahme unter Risperidon.

NW

K Whale R et al.: Effectiveness of antipsychotics used in first-episode psychosis: a naturalistic cohort study. BJPsych Open 2016; 2: 323–29

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161576

KOMMENTAR

Das Vitamin weist zahlreiche vorteilhafte Eigenschaften wie immunmodulatorische, antiinflammatorische und neuroprotektive Effekte auf – und ein Mangel könnte das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen erhöhen. So fand sich in einer Studie (2013) bei Kindern mit Vit.-D-Mangel eine um das 2,16-Fache erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken. In einer finnischen Geburtskohorte hatte die Vit.-D-Gabe im ersten Lebensjahr das spätere Schizophrenie-Risiko um 77% reduziert, allerdings profitierten nur die Männer. Die Rolle von Vit. D sollte prospektiv, randomisiert, kontrolliert und geblendet untersucht werden – vor allem auch, ob sich psychiatrische Symptome durch eine Substitution bessern. Davon abgesehen legen die Resultate nahe, in diesen Patientengruppen häufiger Vit. D zu bestimmen und Mängel zu beheben.

Die derzeit u. a. von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlenen Vit.-D-Spiegel von > 30 ng/ml fanden sich lediglich bei 5% bzw. 8,7% der Schizophrenie- und Autismus-Gruppe, und bei 21,9% der Kontrollgruppe Gesunder.

Subgruppenanalysen im Hinblick auf Geschlecht, Medikationsstatus, Symptomschwere etc. ergaben in den Vit.-D-Spiegeln übrigens keine klinisch relevanten Unterschiede. JL

K Endres D et al.: Vitamin D deficiency in adult patients with schizophreniform and autism ... Front Psychiatry 2016; 7: 168. [Epub 6. Okt.; doi: 10.3389/fpsy.2016.00168]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161591

Zertifizierungsfrage 8: Was stimmt nicht(!)? Ein Vit.-D-Mangel (< 20 ng/ml)

- ☐ **A** lag bei 80% der schizophreniform Erkrankten vor
- ☐ **B** lag bei 78,3% der autistisch Erkrankten vor
- ☐ **C** lag bei 57,3% der Kontrollen vor
- ☐ **D** war bei den autistisch Erkrankten signifikant häufiger als bei den Gesunden
- ☐ **E** war bei den schizophreniform Erkrankten signifikant häufiger als bei den Gesunden

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

**Deutetrabenazin bessert HD-Chorea**

– In der doppelblinden Phase-III-Studie FIRST-HD an 90 Patienten mit Huntington-Krankheit (HD) kam es unter dem Deuterium enthaltenen Deutetrabenazin (SD-809) zu einer signifikanten Verbesserung der Chorea und der Krankheitsschwere. So waren nach drei Monaten die Chorea-Skalenwerte von 12,1 auf 7,7 Punkte gesunken, unter Placebo aber nur von 13,2 auf 11,3 (-2,5; $p < 0,001$). Ebenfalls mit Signifikanz war das Patienten- bzw. Arzturteil häufiger positiv: Nach dem Patient bzw. Clinical Global Impression of Change (PGIC bzw. CGIC) sprachen 51% vs. 20% bzw. 42% vs. 13% an. Zudem besserten sich die Subskalen-Werte für körperliche Funktionen der Lebensqualität nach Short Form 36 unter dem Verum signifikant stärker.

R Huntington Study Group: Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316(1): 40-50

Trauma-Therapie wirksam

– In einer randomisierten kontrollierten Studie an durch Folter traumatisierten Menschen im nordirakischen Teil Kurdistans war eine einfache unterstützende Intervention (Beratung, Skills-Training, Psychoedukation) durch geschulte Kräfte wirksam. Die 159 Patienten der Interventionsgruppe erreichten vs. den 50 Patienten der „Warteliste“-Gruppe eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der depressiven Symptome und der Dysfunktionalität. Die Effektstärke nach Cohen's d war mit 0,57 ($p = 0,02$) bzw. 0,53 ($p = 0,03$) mittelgroß. Die Wirkung auf Angstsymptome war geringer, doch ebenfalls signifikant.

R Bass J et al.: A randomized controlled trial of a trauma-informed support, skills, and psychoeducation ... Glob Health Sci Pract 2016; 4(3): 452-66

PLMS und kognitive Verschlechterung

– In einer Polysomnographie-Studie an 2636 älteren Männern ohne Demenz gingen Periodic limb movements in sleep (PLMS) über drei bzw. vier Jahre mit einer größeren Verschlechterung der kognitiven Leistungen einher, insbesondere der exekutiven Funktionen. Ein höherer PLMS-Index korrelierte signifikant mit schlechteren Leistungen im Trail Making Test - Teil B ($p = 0,02$). Dabei wiesen Patienten mit einem PLMS-Index ≥ 30 nach Adjustierung auf diverse Variablen ein um 48% höheres Risiko für einen relevanten kognitiven Abbau auf (Odds Ratio: 1,48; 95%iges Konfidenzintervall: 1,05–2,07).

R Leng Y et al.: Periodic limb movements in sleep are associated with greater cognitive decline in older men without dementia. Sleep 2016; 39(10): 1807-10

Ketogene Diät bei Kindern**Weniger Notaufnahmen und weniger Klinikaufenthalte**

Etwa ein Drittel aller Epilepsie-Patienten erweist sich gegenüber der Antiepileptika-Behandlung als refraktär. Besonders für die Kinder unter ihnen kommt die ketogene Diät in Frage. In den USA wurde nun anhand retrospektiver Daten geprüft, ob und inwieweit diese Therapie die Notaufnahmen und die stationären Klinikaufenthalte sowie die entsprechenden Kosten reduzieren kann.

Ausgewertet werden konnten 37 Kinder (57% Jungen) mit einer bislang therapierefraktären Epilepsie im Alter von $4,0 \pm 2,78$ Jahren. Sie wurden vor Studienbeginn mit 3 bis 7, durchschnittlich 4,25 Antiepileptika behandelt. Nach einjähriger ketogener Diät wurden die Zahl an Notaufnahmen und die stationären Klinikaufenthalte mit denen des Vorjahreszeitraums verglichen. Zudem wurden die Kosteneinsparungen berechnet.

Der Studienhypothese entsprechend war die Gesamtzahl an Notaufnahmen zwölf Monate nach Beginn der ketogenen Diät mit einer Inzidenz Rate Ratio (IRR) von 0,64 um 36% reduziert (von 66 auf 42) – einhergehend mit einer signifikanten Verringerung der entsprechenden Kosten ($p = 0,038$). Wurden nur die Epilepsiebedingten Notaufnahmen berücksichtigt, war die Verringerung um 67% (IRR: 0,33) noch stärker. Unter der Diät zeigte sich die Zahl an Krankenhausaufnahmen ebenfalls reduziert (um 40%; IRR: 0,60), die Kostenreduktion war signifikant ($p = 0,0052$); die rein Epilepsiebedingten Aufnahmen sanken sogar um 65% (IRR: 0,35). Auch deren Dauer in Tagen hatte sich (um 39%) verringert. Insgesamt zeigten 26 Patienten (70,3%) nach der ketogenen Diät eine Verringerung der Notaufnahmen und 29 (78,4%) der Krankenhausaufnahmen. Zudem hatte auch die Zahl der eingesetzten Antiepileptika auf 0 bis 4, durchschnittlich 2,32 abgenommen.



Gegenüber dem Zeitraum vor der Behandlung mit der ketogenen Diät ergab sich nach neun Monaten eine kumulierte Nettokosten-Einsparung für weitere stationäre Behandlungen der Kinder von durchschnittlich knapp 20 000 US-Dollar ($p = 0,036$). **JL**

S Kayyali HR et al.: Ketogenic diet decreases emergency room visits and hospitalizations related to epilepsy. Epilepsy Res Treat 2016: 5873208 [Epub 26. Sept.; doi: 10.1155/2016/5873208]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161592

Zertifizierungsfrage 9: Was stimmt nicht(!)? Die ketogene Diät reduzierte gegenüber dem Vorjahreszeitraum

- ☐ **A** die Zahl der Notaufnahmen
- ☐ **B** die Zahl der stationären Aufenthalte
- ☐ **C** die Dauer der stationären Aufenthalte
- ☐ **D** die Anfallshäufigkeit
- ☐ **E** die geschätzten Behandlungskosten

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Die schon 1921 an der Mayo Clinic in Rochester entwickelte ketogene Diät konnte bei diesen therapierefraktären Kindern die Notaufnahmen und stationären Klinikaufenthalte reduzieren. Mit entsprechenden Kosteneinsparungen bietet sich diese Behandlung auch unter Ressourcen-Aspekten als eine sinnvolle Alternative an. Die Veränderung der Anfallsaktivität war in dieser Studie im Übrigen nicht berücksichtigt worden.

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung



© Leipzig Tourismus und Marketing GmbH, Michael Bader

61. Wissenschaftliche Jahrestagung 27.–29. April 2017 • Leipzig

Richard-Jung-Kolleg Fortbildungsakademie

www.dgkn-kongress.de



conventus
CONGRESSMANAGEMENT

Impressum

Herausgeber: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung: Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös 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: 2017 vom 1. Okt. 2016

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medien-service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a. 65 € zzgl. 11,50 € Inlandsporto; Auslandsporto: 21,80 € ISSN: 1435-5515

Copyright: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, 2016, München

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2016



IA-MED
geprüft Facharzt-Studie 2016

Eisenmangel im Gehirn auch bei RLS?

Mit 7-Tesla-Aufnahmen quantifiziert

Nicht nur Parkinson-Patienten, auch RLS-Erkrankte scheinen unter einem Eisenmangel im Gehirn zu leiden – jedenfalls in bestimmten Strukturen. Nun untersuchte ein Forscherteam mithilfe eines hochauflösenden 7-Tesla-MRT, ob und welche Regionen bei Patienten mit einem idiopathischen RLS verringerte Eisenkonzentrationen aufweisen und ob diese mit klinischen Merkmalen zusammenhängen.

39 RLS-Patienten und 29 Gesunde (62% bzw. 64% weiblich) im Durchschnittsalter von etwa 58 Jahren unterzogen sich der Bildgebung mittels 7-T-MRT. Die Patienten wiesen mit einem Score der International Restless Legs Syndrome Scale (IRLSS) von durchschnittlich 24,9 ($\pm$ 6,8) Punkten ein mittelschweres bis schweres RLS auf. Die Häufigkeit der polysomnographisch bestimmten Periodic limb movement during sleep (PLMS) betrug bei ihnen durchschnittlich 73,5 ($\pm$ 63,4) pro Stunde.

Zur Befundung der MRT-Scans wurde ein neu entwickeltes Quantitative susceptibility mapping (QSM) eingesetzt, für das in der Vergangenheit schon eine gute Korrelation mit den Eisenkonzentrationen in der grauen Substanz nachgewiesen wurde. Primäre Zielstrukturen waren die Substantia nigra und der Thalamus, sekundär wurden aber auch verschiedene andere „eisenreiche“ Regionen wie Striatum, Nucl. ruber, Nucl. caudatus, Putamen, Globus pallidus etc. untersucht.

Gegenüber den gesunden Kontrollen wies die Gruppe der RLS-Patienten in allen untersuchten Strukturen mit Ausnahme des Globus pallidus zumindest tendenziell niedrigere Eisenkonzentrationen auf. Signifikant war der Unterschied in den QSM-Werten aber nur im Thalamus und im zerebellären Nucl. dentatus (je $p < 0,05$). Entgegen der Erwartung fielen die Eisen-Werte in der S. nigra zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich aus (in der kleinen Subgruppe der elf Patienten mit > 100 PLMS/h allerdings schon).

Außerdem ergab der Abgleich der quantifizierten Eisenbefunde – wie viele andere Studien zuvor – keine Zusammenhänge mit der RLS-Schwere nach IRLSS. Eine schwache, aber signifikante Korrelation bestand immerhin zwischen den Serumferritin-Spiegeln der Patienten und den QSM-Werten im Nucl. caudatus ($r: 0,28, p < 0,05$) und im Putamen ($r: 0,24; p < 0,05$).

Schließlich lag eine robuste, auch nach Adjustierung auf verschiedene Variablen signifikante negative Korrelation zwischen den QSM-Werten der S. nigra und der PLMS-Schwere vor. **JL**

S Li X et al.: Brain iron deficiency in idiopathic restless legs syndrome measured by quantitative magnetic susceptibility at 7 tesla. Sleep Med 2016; 22: 75-82

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161593

Zertifizierungsfrage 10: In welcher/n Struktur/en war die Eisenkonzentration (vs. den Ge- sunden) signifikant verringert?

- ☐ **A** nur in der S. nigra
- ☐ **B** nur im Thalamus
- ☐ **C** nur in Thalamus und Nucl. dentatus
- ☐ **D** nur in Thalamus und Nucl. caudatus
- ☐ **E** nur in Putamen und Nucl. dentatus

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Verringerte Eisenkonzentrationen hatten sich in vergangenen Studien an RLS-Patienten besonders in der S. nigra und im Thalamus gezeigt. Dies konnte hier nur für den Thalamus, der sensorische und motorischen Funktionen integriert, bestätigt werden. Zum ersten Mal wurde bei RLS-Patienten ein Eisenmangel im Nucl. dentatus festgestellt. Dieser Kleinhirnkern projiziert motorisch zum Thalamus (Tractus dentatothalamicus), von dem aus Verbindungen zum Motorcortex vorliegen. Nach den Ergebnissen dieser kleinen Studie könnte die QSM auf der Basis hochauflösender MRT-Aufnahmen ein guter in vivo-Indikator der Eisenkonzentrationen in verschiedenen Hirnregionen sein.

THERAPIEOPTIONEN

MPH und Dexamfetamin bei ADHS

■ Bei Kindern mit ADHS ist Leitlinienempfehlungen zufolge ein multimodaler Therapieansatz indiziert. Medikamentöser Goldstandard für Kinder ab dem 6. Lebensjahr ist Methylphenidat (MPH, z. B. Medikinet®, Medice), das eine umfassende Kontrolle der ADHS-Symptome erlaubt. Sprechen Kinder nicht oder nicht ausreichend auf MPH an, bietet sich Dexamfetamin (Attentin®, Medice) als gute Second-line-Option an. Bei dessen Langzeitanwendung sollten die Patienten regelmäßig körpermedizinisch (kardiovaskulärer Status, Körpergröße, Wachstum, Appetit) sowie auf andere psychiatrische Störungen überwacht werden. Ein möglicher Substanzmissbrauch ist bei indikationsgemäßem Einsatz im klinischen Alltag eher selten.

Psychotherapie online mit deprexis®24

■ Nur etwa 10% aller behandlungsbedürftigen Patienten mit akuter Depression erhalten hierzulande eine geeignete Psychotherapie; die Wartezeit beträgt oft sechs Monate. Eine rasch zugängliche (und datenschutzkonforme) Hilfe bietet das individualisierte Online-Therapieprogramm deprexis®24 des Unternehmens Servier. Das zertifizierte Medizinprodukt führt einen interaktiven Dialog mit dem Anwender, es lässt sich überall und jederzeit nutzen. Mit Agomelatin (Valdoxan®) bietet Servier außerdem ein modernes Antidepressivum an, das sich durch gute Verträglichkeit, hohe Remissionsraten und antianhedone Effekte auszeichnet.

Johanniskraut gegen Depression

■ Bei leichten und mittelschweren depressiven Episoden stellt der

hochdosierte, verschreibungspflichtige und erstattungsfähige Johanniskrautextrakt STW 3-VI (Laif® 900, Bayer) eine vorteilhafte Alternative zu synthetischen Antidepressiva dar. Hochdosierter Johanniskraut-Extrakt hat sich in einer Vielzahl klinischer Studien und auch Metaanalysen (z. B. der Cochrane Collaboration) als wirksam erwiesen – auch im Vergleich mit etablierten SSRI wie Citalopram. Das in der S3-Leitlinie zur Therapie der Depression empfohlene Phytopharmakon zeigt eine ähnliche klinische Wirksamkeit, besitzt jedoch ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil.

NEUE STUDIENDATEN

Aripiprazol-Depot im Behandlungsalltag

■ Die in klinischen Studien belegten Therapieeffekte von Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®, Otsuka/Lundbeck) zeigen sich auch im Behandlungsalltag. Dies belegen u. a. beim DGPPN-Kongress 2016 vorgestellte Daten einer nicht-interventionellen Studie an 242 stabilen, mit oralem Aripiprazol vorbehandelten Schizophrenie-Patienten: Bereits 12 Wochen nach der Umstellung hatte sich die Symptomatik nach der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) signifikant gebessert. Dies traf auch auf die Krankheits-schwere nach Clinical Global Im-

NEUE BÜCHER

Kopfschmerzen

Charly Gaul, Hans Christoph Diener, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016. 348 Seiten, 68 Abbildungen, gebunden; Buch: EUR [D] 89,99, EUR [A] 92,60, ISBN Buch: 978-3-13-200491-7; E-Book: EUR [D] 89,99, EUR [A] 89,99; ISBN E-Book (PDF): 978-3-13-200501-3, ISBN E-Book (ePub): 978-3-13-200511-2



In ihrem neuen Werk widmen sich dem sehr komplexen Krankheitsbild Kopfschmerzen die Experten Charly Gaul und Hans Christoph Diener. Nachdem sich die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse und publizierten Studien nur noch schwer überblicken lassen, findet der Leser/die Leserin hier eine klar strukturierte Übersicht: Von der Pathophysiologie über die klinische Beschreibung, Bildgebungsbefunde und Differenzialdiagnose der verschiedenen Kopfschmerzformen bis hin zur Akuttherapie und Prophylaxe. Praxisnah erläutert wird das strukturierte diagnostische Vorgehen, ergänzt durch Tipps zur Vermeidung von Fehldiagnosen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) werden hilfreiche konkrete Therapieempfehlungen gegeben. Inhaltsverzeichnis, Musterseiten, das Vorwort und weitere Informationen zum Buch finden sich unter www.thieme.de.

pression – Severity (CGI-S) zu. Darüber hinaus war schon vier Wochen nach der Umstellung auf Aripiprazol-Depot das Funktionsniveau der Patienten nach dem Global Assessment of Functioning (GAF) signifikant gestiegen.

PERSPEKTIVEN

Safinamid in den USA

■ Das in Deutschland zur Add-on-Therapie des Parkinson-Syndroms

zugelassene Safinamid (Xadago®, Zambon) besitzt einen einzigartigen dualen (dopaminergen und antiglutamatergen) Wirkmechanismus. In klinischen Studien wurde die anhaltende Wirksamkeit auf motorische Symptome und Komplikationen belegt. Für Safinamid wurde im Sept. 2016 die Zulassung in den USA beantragt. Jetzt hat die FDA den NDA-Zulassungsantrag als vollständige Antwort (Klasse 2) auf ihren Complete Response Letter erachtet und den 21. März 2017 als „User Fee Goal“-Datum bestimmt. Dies gaben jetzt Newron Pharmaceuticals S.p.A. und die Partner Zambon S.p.A. und US World-Meds, LLC, bekannt. Damit ist ein weiterer Schritt im US-Zulassungsprozess von Safinamid getan.

Antisense-Oligonukleotid gegen SMA

■ Zur Therapie der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat nach der FDA nun auch die EMA den Antrag von Biogen auf Zulassung des Prüfpräparates Nusinersen angenommen. Beide Behörden haben be-



schleunigte Beurteilungsverfahren bewilligt. Die Anträge basieren auf Zwischenauswertungen der Phase-III-Studien CHERISH und ENDEAR an Säuglingen mit SMA-Symptomatik (Typ I) bzw. Kindern im Alter von 2-12 Jahren mit SMA Typ II, die eine deutliche Verbesserung motorischer Funktionen zeigen. Im Falle der Zulassung wäre Nusinersen (voraussichtlicher Handelsname Spinraza®) die erste reguläre Therapie der SMA. Im Rahmen des Härtefallprogramms „Expanded Access Programm“ (EAP) von Biogen haben die ersten SMA Typ I-Patienten in Deutschland bereits mit der Nusinersen-Therapie begonnen.

PHARMA-NEWS

Actavis ist nun PUREN

■ Seit Ende 2015 firmiert die ehemalige Actavis Deutschland unter dem Namen der deutschen Traditionsmarke PUREN Pharma GmbH

& Co. KG. Die deutsche Tochtergesellschaft der international tätigen Aurobindo Pharma Ltd. hat ihren Sitz in München. Mittlerweile trägt ein Großteil der ca. 120 Präparate den Namen PUREN, auch die seit Jan. 2016 erfolgten Neueinführungen. Mit dem Namenswechsel positioniert sich PUREN mit seinem über Dekaden gewachsenen Portfolio als Anbieter hochwertiger und preisgünstiger Arzneimittel für Praxis und Klinik sowie als Service-Partner im Gesundheitswesen. Das Unternehmen fokussiert weiterhin auf den Rabattvertragmarkt und legt zudem besonderes Augenmerk auf den Ausbau des Spezialitätengeschäfts (Onkologie, Lokalanästhesie, Antibiotika) sowie den OTC-Bereich. Mit der Einführung von Rasagilin PUREN wurde das umfangreiche Portfolio zum Morbus Parkinson um ein weiteres hochwertiges und kostengünstiges Präparat ergänzt. Mehr unter www.puren-pharma.de

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom Kongress der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**, 23. bis 26.11.2016 in Berlin

CME: Alzheimer-Demenz: Innovativer Aβ-Speicheltest zur Früherkennung

Prognose von **Parkinson-Patienten** schlechter als gedacht?

CME: Bisher ignoriert: Frakturrisiko nach **Schlaganfall** erhöht

Geochemische Daten zur **Multiplen Sklerose:** Steigern hohe Kupferkonzentrationen das Erkrankungsrisiko?

NEGATIVRESULTATE

Aus für Solazenumab

■ Nach ersten vielversprechenden Ergebnissen hatten sich für die Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz große Hoffnungen auf den monoklonalen Antikörper Solazenumab (Lilly) gerichtet. Nun gab das Unternehmen bekannt, dass der primäre Endpunkt in der Phase-III-Studie EXPEDITION3 entgegen den Erwartungen nicht erreicht

wurde: Gegenüber Placebo fand sich in der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (nach ADAS-Cog₁₄) keine signifikante Verlangsamung (-11%; $p = 0,095$). Diese und weitere Datendetails wurden jüngst auf dem 9. Jahreskongress der Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) in San Diego präsentiert. Lilly will die offenen Nachfolgestudien nun angemessen abschließen, Solazenumab aber nicht zur Zulassung einreichen.

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

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

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

■ Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Neuro-Depesche 1-2/2016) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

■ Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 8 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



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

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



Kennziffer: ND12-2016

VNR: 2760909006832710012

Einsendeschluss: 10.02.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Welche komorbide Störung ...	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2. Die Odds Ratio der ...	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
3. Was stimmt nicht(!)? ...	S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
4. Was trifft für die ...	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
5. Was stimmt nicht(!)? ...	S. 26	☐	☐	☐	☐	☐
6. BZD erhöhten die ...	S. 28	☐	☐	☐	☐	☐
7. Welche Symptomatik war ...	S. 28	☐	☐	☐	☐	☐
8. Was stimmt nicht(!)? ...	S. 29	☐	☐	☐	☐	☐
9. Was stimmt nicht(!)? ...	S. 30	☐	☐	☐	☐	☐
10. In welcher/n Struktur/en war ...	S. 32	☐	☐	☐	☐	☐

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

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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

MILNA neuraX[®]

NEU!



DUALE STÄRKE

DER NEUE SNRI:

Wirksamkeit - Vergleichbar mit Venlafaxin¹

Sicherheit - Geringste Risikoeinschätzung bei Leberfunktionsstörungen²

Polypharmazie - Milnacipran wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert³

¹) Olié et al. 2010. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2010;6 71-79 ²) Benkert O., Hippus H. (2014) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 10. Aufl., S. 850, Springer, Heidelberg ³) www.psiac.de/agent/917, Zugriffsdatum 30.06.2016

MILNaneuraX[®] 25 mg/50 mg Hartkapseln; **Wirkstoff:** Milnacipranhydrochlorid; **Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 25 mg/50 mg Milnacipranhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172); **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Das Arzneimittel darf in den folgenden Fällen unter keinen Umständen angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, zusammen mit irreversiblen MAO-Hemmern, während der Stillzeit, bei unkontrollierter Hypertonie, schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankung, da diese Grunderkrankungen durch steigenden Blutdruck oder steigende Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, Übelkeit; Häufig: Agitiertheit, Ängstlichkeit, Depression, Essstörungen, Schlafstörungen, suizidales Verhalten, Migräne, Tremor, Schwindel, Empfindungsstörungen, Schläfrigkeit, Tachykardie, Palpitationen, Hitzewallungen, Hypertonie, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Pruritus, Hautausschlag, Hyperhidrose, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schwierigkeiten beim Harnlassen, häufiges Harnlassen, Ejakulationsstörungen, Erektionsstörung, Hodenschmerzen, Müdigkeit; Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Hyperlipidämie, Gewichtsabnahme, Panikattacken, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manie, verminderte Libido, Alpträume, Ejakulationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Akathisie, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen, Synkope, trockene Augen, Augenschmerzen, Mydriasis, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Tinnitus, Schwindel, Herzrhythmusstörungen, Schenkelblock, Extrasystolen, Myokardinfarkt, Raynaud'sches Phänomen, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Husten, Dyspnoe, trockene Nase, Erkrankungen des Rachenraums, Kolitis, Gastritis, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Bauchbeschwerden, Bauchblähung, gastroduodenale Geschwüre, Hämorrhoiden, Stomatitis, erhöhte Leberwerte, Urtikaria, Dermatitis, Dermatoxe, Muskelrigidität, Myalgie, abnorme Urinfärbung, Harninkontinenz, Harnverhalten, Ausbleiben der Regelblutung, verstärkte Regelblutung, Menstruationsstörungen, intermenstruelle Uterusblutung, Prostataerkrankung, Fieber, Brustschmerz, Schüttelfrost, Unbehagen, Unwohlsein; Selten: Anaphylaktischer Schock, Inadäquate ADH-Sekretion, Realitätsverlust, abnormes Denken, Psychotische Störungen, Schlaganfall, Dyskinesie, Parkinsonismus, Krampfanfälle, Angina Pectoris, Hepatitis, Leberzellschädigung, Lichtempfindlichkeitsreaktionen; Nicht bekannt: Ekchymose, Hautblutungen oder Schleimhautblutungen, Hyponatriämie, Aggression, Serotonin-Syndrom, Krampfanfälle, zytolytische Hepatitis, Stevens-Johnson-Syndrom. Über Fälle suizidalen Verhaltens und suizidaler Gedanken wurde während der Behandlung mit Milnacipran und unmittelbar nach Beendigung der Behandlung berichtet. Über einige Fälle von möglichen Absetzreaktionen wurde nach Beendigung der Behandlung mit Milnacipran berichtet. Einige andere Nebenwirkungen, die während der Post-Marketing-Beobachtung berichtet wurden und die mit der Erkrankung Depression in Zusammenhang gebracht werden: Aufhebung der psychomotorischen Inhibition mit Suizidrisiko, Stimmungsschwankungen mit manischen Episoden, Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patienten. Weitere Angaben siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Stand: April 2016. neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 23, 40764 Langenfeld

www.milnaneurax.de

 **NEURAXPHARM[®]**
Ihr Partner für ZNS-Präparate