21. Jahrgang, 12. September 2018

9/2018

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

Zertifizierte Continuous Medical Education CME Neuro-Depesche Fortbildung

MS: Auch auf die RM-Atrophie achten?

Auch das Rückenmark (RM) schrumpft bei der Multiplen Sklerose. Eignet sich die spinale Atrophie als Marker der Krankheitsprogression? *Neurology* **15**

60. AHS-Treffen in SF

Auf dem 60. Jahrestreffen der American Headache Society (AHS) in San Francisco wurden Ende Juni neue Erkenntnisse zu den Kopfschmerzformen und ihrer Behandlung präsentiert. Hier verschiedene Ansätze … *Kongressbericht* **30**

Morbus Parkinson

Prävalenz, Inzidenz und Mortalität bei uns höher als gedacht? *Front Neurol* **7**

Schizophrenie

CAVE Kaliumspiegel bei Antipsychotika plus Diuretika *Eur Neuropsychopharmacol* **13**

ADHS

Diese Probleme haben nicht-remittierte Erwachsene *Br J Psychiatry* **20**

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnisschutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z. B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z. B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. >65 J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10–18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0–10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z. B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhöh. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöh. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT >3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäß. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandlg. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z. B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzügl. abbrechen, unverzügl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsyst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** *Infektionen u. parasitäre Erkr.*: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroentritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einschl. Sepsis. *Blut, Lymphsyst.*: Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (<100 G/l). *Immunsyst.*: Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. *Psyche*: Häufig Angst. *Nerven*: Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. *Herz*: Häufig Palpitationen. *Gefäße*: Häufig Hypertonie. *Atemw., Brustr., Mediast.*: Nicht bek. interstit. Lungenerkrankg. *GIT*: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrech., Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. *Leber/Galle*: Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. *Haut, Unterhautzellgew.*: Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Nicht bekannt: schwere Hautreakt., Nagelerkrank. *Skelettmskl., Bindegew., Knochen*: Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. *Niere, Harnwege*: Häufig Pollakisurie. *Geschlechtsorg., Brustdrüse*: Häufig Menorrhagie. *Allgemein*: Häufig Schmerz. Nicht bek. Asthenie. *Untersuch.*: Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinen-Phosphokinasewerte im Blut. *Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplikat.*: Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe,** 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Mai 2018 (GZDE.AUBA.18.06.0442)

1802_AUB_A–GZDE.AUBA.18.06.0485

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

Wohin nur mit dem vielen Geld?

Liebe Leserin, lieber Leser,

die Krankenkassen sitzen derzeit auf einer Rücklage von 20 Milliarden Euro, die sie wohlgemerkt nicht etwa „erwirtschaftet“, sondern als Beiträge eingenommen haben. Aktuell sind wir Zeugen einer munteren Diskussion, was mit dem Kassen-Mammon wohl am besten zu machen sei. Bundesgesundheitsminister *Spahn* will die Rücklage über geringere Zusatzbeiträge abbauen. Andere warnen, u. a. im Ärzteblatt, davor, die Kassen in einen am Ende ruinösen Wettbewerb um gute Risiken (sprich junge, gesunde Menschen) zu treiben. Schon jetzt geben die Kassen in der Gesamtheit für Eigenwerbung fast soviel aus wie für Präventivmaßnahmen (2016: 172 vs. 210 Mio. Euro). Hmmm ... Viele Ärzte sind der Ansicht, dass sie diese Zeche zahlen, und die Kassen – im Bild bleibend – bei den Ärzten fortlaufend „Zechprellerei“ begehen, so KBV-Vorstandsvorsitzender *Andreas Gassen* schon im Mai. Er forderte, den Kassenschatz für die Versorgung derer einzusetzen, die ihn geschaffen haben. Hat auch was für sich.

Zu unserem Heft: Es ist eine vertrackte Sache mit unserem Online-(Da)sein: Eine durchdacht aufgebaute US-Studie deutet darauf hin, dass intensives Surfen, Chatten, Testen, Bloggen, Liken usw. bei Jugendlichen um die Pubertät herum klassische ADHS-Symptome (und möglicherweise depressive Zustände und Isolation) fördern kann *(S. 6)*. Dies wurde vor der Smartphone-Ära einem übermäßigen Fernsehkonsum angelastet. Chinesische Behörden wollen die Online-Aktivitäten (und vor allem das Online-Gaming) bei der Jugend streng reglementieren *(s. STENO, S. 12)* – und *Prof. Manfred Spitzer* warnte ja schon vor Jahren vor der drohenden „digitalen Demenz“. Nicht zu vergessen das stoffungebundene Suchtproblem, das z. B. als „Gaming disorder“ schon in DSM5 und ICD-11 Eingang gefunden hat bzw. finden wird. Wie auch immer – es gibt, außer für einige wenige, kein Zurück! So lassen Sie uns die positiven Seiten der Digitalisierung betrachten: Computergestütztes Kognitionstraining, Konsolen-Übungsprogramme, „Wearables“, Patienten-unterstützende Apps und unsere nahezu grenzenlosen Austauschmöglichkeiten per „Touch“, „Button“ oder „Klick“ ...

Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen – on- oder offline – einen schönen Herbstanfang und natürlich eine interessante Lektüre.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de

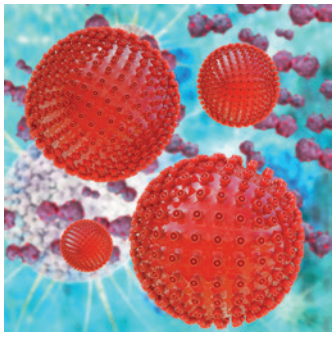
Die **GRÖSSTE ONLINE-DATENBANK** für medizinische Studienzusammenfassungen im deutschsprachigen Raum.

&

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

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

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



Azheimer durch Herpesviren? In einer US-Studie fanden sich interessante Zusammenhänge zwischen humanen Herpesviren (HHV), Demenz-relevanten Genen und typischen Alzheimer-Merkmalen. **Seite 21**

Readhead B et al.: Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption ... Neuron 2018; 99(1): 64-82

Untersuchungen legen eine erhöhte Prävalenz eines Bluthochdrucks bei RLS-Patienten nahe. Jetzt gibt es eine Metaanalyse mit fast einer halben Mio. Studienteilnehmern. **Seite 26**

Hwang IC et al.: Higher prevalence of hypertension among individuals with restless legs syndrome: a meta-analysis. Psychiatry Investig 2018 [Epub 15. Juni; doi: 10.30773/pi.2018.02.26]

DIE DRITTE SEITE

Längsschnittstudie mit Jugendlichen: ADHS-Symptome durch Social media & Co.? 6

Psychopharmaka in deutschen Allgemeinkrankenhäusern: Nicht indizierte Off-label-Gabe überaus häufig 6

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Morbus Parkinson in Deutschland: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität deutlich höher als gedacht? 7

Beobachtungsstudie bei Parkinson-Patienten: Polyneuropathie mehr als doppelt so häufig? 7

Antikörper-Therapie bei Parkinson-Patienten: a-Synuclein-Serumspiegel um 97% gesenkt 8

Safinamid als Add-on: Weniger Schmerzen, weniger Depression, mehr Lebensqualität 8

EPILEPSIE

▶ **CME:** EURAP-Registerdaten aus 42 Ländern: CAVE: Teratogenität unter Antiepileptika 10

Neue MRT-Sequenz bei fokaler kortikaler Dysplasie: FLAWS zur Identifizierung epileptogener Zonen 10

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Prävention und Behandlung perinataler Depression: Die Familientherapie hilft! 11

Aufarbeitung der Germanwings-Katastrophe 2015: Risikofaktoren für einen „Pilotensuizid" 11

▶ **CME:** Stressbelastung im Job: Machen lange Arbeitszeiten depressiv? 12

SCHIZOPHRENIE

Höhere Mortalität bei pathologischen Kaliumwerten: CAVE: Komedikation Antipsychotika + Diuretika 13

Psychose-Symptome nach Absetzen von Antipsychotika: Rezidiv – oder vielleicht Entzugserscheinung? 13

Wirken Antipsychotika antientzündlich? Proinflammatorische Zytokine verringert, antiinflammatorische erhöht 14

Ziel ist die Stabilisierung und Reintegration: Aripiprazol-Depot bessert Arbeitsfähigkeit, Funktionalität und Lebensqualität 14

MULTIPLE SKLEROSE

▶ **CME:** Progression der Multiplen Sklerose: Rückenmark-Atrophie stärker beachten? 15

Psychische Gesundheit bei MS-Patienten: Fast ein Drittel wünscht sich professionelle Hilfe 15

Sollte vielleicht supplementiert werden? Niedrige Biotin-Spiegel bei MS-Patienten 16

MS-Therapie mit Teriflunomid und Alemtuzumab: Individualisiert und Patienten-zentriert behandeln 16

THC/CBD-haltiges Oromukosalspray in der SAVANT-Studie: Als Add-on wirksam bei MS-bedingter Spastik 17

ADHS

▶ **CME:** Remittierte versus persistierende und late-onset ADHS: Probleme und funktionelles Outcome bei jungen Erwachsenen 20

DEMENZIELLE SYNDROME

▶ **CME:** Pathologie der Alzheimer-Demenz: Spielen Herpesviren eine maßgebliche Rolle? 21

VARIA

Vergleich mit anderen Polyneuropathie-Patienten: Parameter für die frühere TTR-FAP-Diagnose 22

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

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

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

®GFI. Der Medizin-Verlag

Koreanische Neurologen untersuchten mögliche Effekte eines Vit-D-Mangels bei Migräne-Patienten. Sie fanden tatsächlich eine Relation mit der monatlichen Attacken-Häufgkeit.

Seite 27

Song TJ et al.: Effect of vitamin D deficiency on the frequency of headaches in migraine. J Clin Neurol 2018; 14(3): 366-73

Jetzt bei hATTR zugelassen: Inotersen zur Behandlung der Polyneuropathie **22**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Persistierende Beeinträchtigung nach Schlaganfall: Roboter-Training bessert die Arm/Hand-Funktion **23**

Prämorbider Bluthochdruck: Disposition für lakunäre Infarkte? **23**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

▶ **CME:** RLS-Patienten stärker hochdruckgefährdet? **26**

KOPFSCHMERZ

▶ **CME:** Migräne-Patienten: Häufigere Attacken bei Vit-D-Mangel? **27**

Migräne- plus Depressionsschwere: Beide durch HF-rTMS signifikant verringert **28**

Episodische und chronische Migräne: Attacken-Prophylaxe mit Fremanezumab **28**

Migräne-Prophylaxe mit Erenumab: Auch bei therapierefraktärer episodischer Migräne wirksam **32**

KONGRESS

60. Jahrestreffen der AHS, 28.06–1.07.2018, San Francisco **30**

STENO **12**

APP-ANALYSE **17**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **21**

SITE-SEEING **26**

IM FOKUS **27**

IMPRESSUM **32**

MED-INFO **34**

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

BAYER

Weniger Symptome … mehr Wohlbefinden

für Patienten mit Morbus Parkinson[1] oder RLS[2]

Einfach kompetent: **www.leganto.bayer.de**

Leganto®

Einfach Intelligent.

Quellen: 1. Trenkwalder C et al., (RECOVER) Mov. Disorders 20177;26(1):90-99; 2. Dohin E et al., Safety and efficacy of rotigotine transdermal patch in patients with restless legs syndrome: a post-hoc analysis of patients taking 1- 3 mg/24 h for up to 5 years. Expert Opin Pharmacother. 2013 Jan;14(1):15-25.

Leganto® 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h transdermales Pflaster. Wirkstoff: Rotigotin. **Zus.:** 1 transderm. Pflaster gibt 1/2/3/4/6/8 mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5 cm²-/10 cm²-/15 cm²-/20 cm²-/30 cm²-/40 cm²-Pflaster enth. 2,25/4,5/6,75/9,0/13,5/18,0 mg Rotigotin. Sonst. Bestandt.: *Selbstkleb. Matrixschicht:* Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat, Povidon K90, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E223), Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.) (E304), all-rac-alpha-Tocopherol (E307). *Trägerschicht:* Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet m. Pigmentschicht (Titandioxid [E171], Pigment gelb 95, Pigment rot 166), Aufdruck (Pigment rot 144, Pigment gelb 95, Pigment schwarz 7). *Schutzfolie:* Transparenter Polyesterfilm m. Fluoropolymerbeschichtung. **Anwendungsgeb.: Leganto® 2 / 4 / 6 / 8 mg/24 h:** Monotherapie (d.h. ohne Levodopa) zur symptom. Behandl. b. idiopath. Parkinson-Erkrankung im Frühstadium od. in Kombi. mit Levodopa, d.h. während d. Krankheitsverlaufs, einschl. Spätstadien, wenn Wirksamkeit v. Levodopa nachlässt od. unbeständig ist u. es zu Schwankungen d. therapeut. Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls od. während „On-off"-Fluktuationen). **Leganto® 1 / 2 / 3 mg/24 h:** Symptom. Behandl. d. mittelschweren bis schweren idiopath. Restless-Legs-Syndroms (RLS) b. Erwachsenen. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., MRT od. Kardioversion. Schwangerschaft u. Stillzeit: Keine Anwend. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Bei Pat. m. RLS kann möglicherweise Augmentation auftreten. **Nebenw.:** Zu Therapiebeginn mögl. dopaminerge Nebenw. wie Übelkeit u. Erbrechen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer u. vorübergehend, selbst unter Fortsetzung der Behandlung. Rotigotin wurde m. Somnolenz, einschl. übermäßiger Tagesschläfrigkeit sowie plötzl. Schlafattacken in Verbindung gebracht. In vereinzelten Fällen kam es b. Führen eines Fahrzeugs zu „plötzlichem Einschlafen" u. als Folge zu Autounfällen. Parkinson-Erkrankung: *Sehr häufig:* Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Reakt. an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit). *Häufig:* Wahrnehmungsstör. (einschl. Halluzinationen, optischer/akustischer Halluzinationen, Illusionen), Schlaflosigkeit, Schlafstör., Alpträume, ungewöhnl. Träume, Impulskontrollstör. (einschl. Spielzwang, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/Essstörungen, zwangh. Kaufverhalten), Bewusstseinsstör. NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Drehschwindel, Palpitationen, orthostat. Hypotonie, Hypertonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erythem, Hyperhidrosis, Juckreiz, periph. Ödem, Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein), Gewichtsabnahme, Sturzneigung. *Gelegentlich:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken/plötzl. Schlafanfälle, Paranoia, Störungen des sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Verwirrtheitszustände, Desorientiertheit, Agitiertheit, verschw. Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Bauchschmerzen, general. Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, erektile Dysfunktion, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erh. Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte). *Selten:* Psychot. Stör., obsessive Zwangsstör., aggress. Verhalten/Aggression, Wahnvorstellung, Delirium, Krämpfe, supraventrikuläre Tachykardie, general. Ausschlag, Reizbarkeit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom RLS: *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Übelkeit, Reaktionen an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit), Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein). *Häufig:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken, plötzl. Schlafanfälle, Stör. d. sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Schlaflosigkeit, Schlafstör., ungewöhnl. Träume, Stör. d. Impulskontrolle (einschl. patholog. Spielen, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/ Essstörungen, zwanghaftes Kaufverhalten), Somnolenz, Hypertonie, Erbrechen, Dyspepsie, Juckreiz, Reizbarkeit, periphere Ödeme,. *Gelegentlich:* obsessive Zwangsstör., Agitiertheit, orthostat. Hypotonie. *Selten:* aggress. Verhalten/Aggression, Desorientiertheit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom, Wahrnehmungsstörungen (einschl. Halluzinationen, optischer Halluzinationen, akustischer Halluzinationen, Illusionen), Alpträume, Paranoia, Verwirrtheitszustände, psychotische Störungen, Wahnvorstellung, Delirium, Schwindelgefühl, Bewusstseinsstörungen NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostatischer Schwindel, Lethargie, Krämpfe, Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Drehschwindel, Palpitationen, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erythem, Hyperhidrosis, generalisierter Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, generalisierter Ausschlag, Erektile Dysfunktion, Gewichtsabnahme, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte), Sturzneigung **Weit. Angaben** s. Gebrauchs- u. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** UCB Manufacturing Ireland Ltd., Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irland. **Deutscher Repräsentant: Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Version: FI/11, 02/2016**

LDE:MKT.SM.06.2017.5662

Längsschnittstudie mit Jugendlichen

ADHS-Symptome durch Social media & Co.?

Die zunehmende intensive Nutzung moderner „digitaler Medien“ einschließlich Social media steht im Verdacht, die Konzentrationsfähigkeit zu vermindern und die Ablenkbarkeit zu fördern. Jetzt ergaben sich in einer groß angelegten US-Studie ernstzunehmende Hinweise darauf, dass eine intensive Nutzung digitaler Plattformen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ADHS-Symptomen erhöht.

3051 Jugendliche im Alter von 15 bis 16 Jahren, die in Los Angeles County eine Highschool besuchten, wurden zwischen Sept. 2014 und Dez. 2016 zu Baseline und erneut nach sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten befragt.

Dabei wurde zum einen die Häufigkeit der Nutzung von 14 digitalen Mediaaktivitäten pro Tag in der jeweils letzten Woche erhoben und in einem kumulativen Index (0–14) ausgedrückt. Dies waren Social Media-Plattformen, Textnachrichten, Videospiele, Blogs, Chats etc. Zum zweiten wurden sie zu 18 klassischen ADHS-Symptomen – je neun Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts-Symptome – in den letzten sechs Monaten befragt. Deren Häufigkeit wurde in fünf Kategorien (niemals, selten, manchmal, oft, sehr oft) eingeteilt. Eine relevante ADHS-Symptomatik wurde konstatiert, wenn die Schüler häufig oder sehr häufig ≥ 6 Symptome in jeder Kategorie berichteten.

Zu Baseline unterhalb der ADHS-Schwelle waren nur 2587 Jugendliche (63%, 54,4% Mädchen). Häufig genutzt hatten sie durchschnittlich 3,62 digitale Plattformen. Sich auf Social Media-Seiten zu bewegen war dabei die am häufigsten genannte Aktivität (n = 1398; 54,1%). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 22,6 Monate.

Eine intensive Nutzung digitaler Medien zu Baseline ging einher mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für eine ADHS-Symptomatik zu den Follow-up-Zeitpunkten. Für jedes zusätzlich genutzte digitale Medium erhöhte sich dabei das Risiko um 11% (Odds Ratio: 1,11; 95%-KI: 1,06–1,16). Dieser Zusammenhang war auch nach Adjustierung der Daten auf mögliche Einflussfaktoren signifikant (OR: 1,10; 95%KI: 1,05–1,15).

Eine neue ADHS-Symptomatik nach 24 Monaten stand mit der Häufigkeit des digitalen Engagement in klarer Relation: Unter den 495 Teilnehmern ohne häufige Media-Nutzung zu Baseline entwickelten eine solche Symptomatik durchschnittlich 4,6%. Unter den 114 mit sieben und den 51 mit 14 sehr häufig genutzten Aktivitäten waren dies aber mehr als doppelt so viele (9,5% bzw. 10,5%). Die Betroffenen zeigten zudem stärkere depressive Symptome und delinquentes Verhalten. **JL**

KOMMENTAR

Die inzwischen fast permanent genutzten modernen digitalen Plattformen stellen eine starke „Reizquelle“ dar, gerade für die noch in der Identitätsfindung begriffenen Jugendlichen. Ob die mit der Intensität der digitalen Nutzung deutlich zunehmende Entwicklung von ADHS-Symptomen bei diesen 15- bis 16-Jährigen kausaler Natur ist, lässt sich mit diesem Studiendesign allerdings nicht beweisen. Außerdem wurden viele potenziell beitragende Faktoren, u. a. die Eltern-Kind-Beziehung, nicht berücksichtigt.

S Ra CK et al.: Association of digital media use with subsequent symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents. JAMA 2018; 320(3): 255-63

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181149

Psychopharmaka in deutschen Allgemeinkrankenhäusern

Nicht indizierte Off-label-Gabe überaus häufig

Der „Off-label“- Einsatz von Psychopharmaka ist hierzulande keine Ausnahme. Jetzt wurde die nicht zulassungsgemäße Verordnung im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie bei körperlich kranken Patienten mit komorbiden psychiatrischen Symptomen in drei deutschen Allgemeinkrankenhäusern untersucht.

Aus der Beobachtungsstudie wurden 972 stationär behandelte Patienten (60,3% Frauen, durchschnittliches Alter 64,3 Jahre) mit diversen körperlichen Krankheiten und zusätzlichen psychischen Symptomen ausgewertet. Diagnostiziert worden waren am häufigsten somatoforme Erkrankungen (28,0%), organisch bedingte psychische Störungen (21,9%) und Angsterkrankungen (22.1%).

20,2% der 972 Patienten war eine psychiatrische Medikation on-label- und 16,6% off-label verschrieben worden. Unter allen Patienten mit einer derartigen Verschreibung erfolgte diese in fast der Hälfte (45,1%) off-label. Am häufigsten betraf dies Antipsychotika mit 38,3% (18,2% atypische, 17,2% niedrigpotente und 2,9% Typika), gefolgt von Benzodiazepinen (25,8%) und SSRI (12%).

Wie die Autoren warnend hervorheben, ergab die Überprüfung durch erfahrene Psychiater, dass mehr als die Hälfte der Off-label-Verordnungen (57,1%) für die Symptomatiken nicht und weitere 37,5% nur teilweise indiziert waren.

Drei Viertel der verordnenden Ärzte (74,5%), die für immerhin 14,5% der Off-label-Verschreibung verantwortlich zeichneten, waren Internisten. Prozentual betrachtet waren dies allerdings weniger als die Ärzte in der Notaufnahme (62,5%), auf der Notfallchirurgie (27,8%), Neurologie (26,3%) und Intensivstation (20,0%).

Diese Zahlen erscheinen umso brisanter, als die Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Off-label-Verordnung für ein höheres Alter ($p = 0{,}018$) zeigte. Beide am häufigsten off-label eingesetzte Psychopharmaka -Klassen bergen bekanntlich gerade für Ältere beträchtliche Risiken. **HL**

S Lücke C et al: Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. Ann Gen Psychiatry 2018; 17: 7 [Epub 8. Feb.; doi: 10.1186/s12991-018-0176-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181150

Foto: Rawpixel.com – Fotolia

©GFI. Der Medizin-Verlag

Morbus Parkinson in Deutschland

Prävalenz, Inzidenz und Mortalität deutlich höher als gedacht?

Deutsche Experten überprüften anhand deutscher Versichertendaten die Eckdaten zum Morbus Parkinson. Prävalenz und Inzidenz sowie die Morbidität und auch die Mortalität scheinen hierzulande deutlich höher als bisher angenommen

Vom Konsortium Morbus Parkinson Epidemiologie in Deutschland (MoPED) ausgewertet wurden die Daten von 3,7 Millionen Versicherten aus dem Jahre 2015. Konstatiert wurde ein Morbus Parkinson bei einer entsprechenden Krankenhaus-Entlassungsdiagnose oder einer ärztlichen Diagnose, die durch einen zweiten Arzt oder die Verschreibung einer Parkinson-Medikation bestätigt wurde. 2015 fanden sich 21 714 Parkinson-Fälle und 3541 Neuerkrankungen. Ihnen wurde die gleiche Zahl gematchter Kontrollen gegenübergestellt.

Danach lagen die rohe Parkinson-Prävalenz 2015 bei 587,7 und die standardisierte Prävalenz bei 511,4/100 000 Personen. Die Inzidenz betrug roh 95,8 und standardisiert 84,1/100 000. So ergab die statistische Projektion eine Gesamtprävalenz von 420 371 Fällen und eine Gesamtinzidenz von 69 130 Fällen in 2015. Bisherige (veraltete oder nur indirekt gewonnene, aber „offiziell verwendete“) Daten zeigen eine projizierte Prävalenz von 219 579 Patienten (European Brain Council, 2010). Somit wäre die Prävalenz den neuen Daten zufolge praktisch doppelt so hoch. AOK-Daten zufolge lag die Parkinson-Inzidenz 2004–2010 mit 192–229/100 000 Personenjahre zwar auf den ersten Blick erheblich höher, hier wurden allerdings nur Personen über 50 Jahre betrachtet.

In zahlreichen komorbiden Erkrankungen, Symptomatiken bzw. Komplikationen unterschieden sich die Parkinson-Kranken von den Kontrollen mit einer deutlich erhöhten Morbidität. Dies betraf u. a. das Vorliegen von Demenz (39% vs. 13%), Depression (45% vs. 22%) und Diabetes (35% vs. 31%) sowie Blasenfunktionsstörungen (46% vs. 22%).

Die Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen war unter den verschiedenen Patientengruppen sehr heterogen, insgesamt gegenüber den Kontrollen aber ebenfalls deutlich erhöht. Dies betraf jeweils im Durchschnitt beispielsweise die Arztbesuche (15,2 vs. 12,2), die stationären Behandlungen (1,3 vs. 0,7), die allgemeinen und die Parkinson-spezifischen Medikamentenverschreibungen (37,7 vs. 21,7 bzw. 7,4 vs. 0,1), medizinische Geräte/Hilfsmittel (47% vs. 30%) und Heil-/Pflegemittel (57% vs. 16%). Ein bedeutender Unterschied fand sich schließlich auch in der Jahresmortalität, die bei den Patienten praktisch doppelt so hoch ausfiel: 10,7% (n = 2330) versus 5,8% (1264) in der Kontrollgruppe. **JL**

S Heinzel S et al.: Do we need to rethink the epidemiology and healthcare ...? Front Neurol 2018; 9: 500 [Epub 29. Juni; doi: 10.3389/fneur.2018.00500]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181136

KOMMENTAR

Nach diesen Zahlen sind Prävalenz und Inzidenz des Morbus Parkinson sowie Morbidität und Mortalität beträchtlich höher als vermutet. Die Autoren fordern eine stringentere Datenerhebung, bspw. anhand von Längsschnittstudien zu Versicherungsdaten.

Beobachtungsstudie bei Parkinson-Patienten

Polyneuropathie mehr als doppelt so häufig?

Bis jetzt gibt es noch keinen eindeutigen Nachweis, ob ein Morbus Parkinson das Risiko für eine Polyneuropathie (PNP) erhöht. Eine bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie zeigt nun, dass die PNP-Prävalenz bei neu diagnostizierten und folglich therapienaiven Parkinson-Patienten erheblich höher sein könnte als in der Allgemeinbevölkerung.

Parkinson-Patienten weisen eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte PNP-Prävalenz auf. Eine Ursache könnte der durch die L-Dopa-Einnahme bedingte Vitamin-B_{12}-Mangel sein. In der Beobachtungsstudie (britische General Practice Research Datenbank, GPRD) sollte nun geklärt werden, ob auch bei frisch diagnostizierten Patienten ohne L-Dopa-Exposition eine erhöhte PNP-Prävalenz vorliegt.

Die Daten von 5098 Parkinson-Patienten (62% Männer) und 19 897 gesunden Kontrollpersonen (61,6% Männer) wurden ausgewertet. Bei 15 Parkinson-Patienten (0,29%) und 24 Kontrollen (0,12%) wurde eine PNP diagnostiziert. Damit war die PNP-Wahrscheinlichkeit bei den Patienten um knapp das Zweieinhalbfache höher (Odds Ratio [OR]: 2,41; 95%-KI: 1,17–4,81). Geschlecht oder Alter schienen diesen Befund nicht maßgeblich zu beeinflussen: Die OR lag bei 2,79 (Männer) bzw. 1,78 (Frauen) und war in den verschiedenen Alterstrata relativ vergleichbar: 60–69 Jahre: 2,40, 70–79 Jahre: 2,67 und ≥ 80 Jahre: 1,81.

Die Studie weist Beschränkungen auf. So war die PNP-Prävalenz sehr niedrig. Die Autoren vermuten, dass ein aktives PNP-Screening zu einer deutlich höheren Prävalenz geführt hätte. Allerdings erklärt dies nicht die höhere OR bei den Patienten. Ferner kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten bereits vor der Parkinson-Diagnose an einer PNP erkrankt waren. Die Autoren fordern weitere Studien zum besseren Verständnis des Zusammenhangs von PNP und Mobus Parkinson. **GS**

S Conradt C et al.: Increased prevalence of polyneuropathy in Parkinson's Disease patients: an observational study. J Park Dis 2018; 8: 141-4
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181117

KOMMENTAR

In einer Longitudinal-Studie bei unbehandelten Parkinson-Patienten lag der konfokalen Cornea-Mikroskopie zufolge häufiger eine Small fiber-Neuropathie der Hornhautnerven vor. Wie die Autoren betonen, könnten Longitudinalstudien mit dieser – vor und nach der Gabe von Parkinson-Medikamenten angewendeten – Technik dabei helfen, den Einfluss der Parkinson-Therapien auf die Entwicklung einer PNP aufzuklären.

Frage 1: : Wie hoch sind nach diesen Daten die standardisierte Parkinson-Prävalenz und -Inzidenz (pro 100 000)?

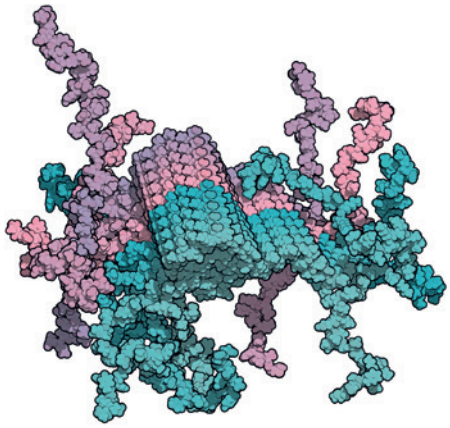
- ☐ **A** 587,7 bzw. 84,1
- ☐ **B** 511,4 bzw. 95,8
- ☐ **C** 511,4 bzw. 84,1
- ☐ **D** 192 bzw. 84,1
- ☐ **E** 229 bzw. 95,8

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

Antikörper-Therapie bei Parkinson-Patienten

α-Synuclein-Serumspiegel um 97% gesenkt

Schädigungen der dopaminergen Neurone durch Aggregate von (missgefaltetem) α-Synuclein stellen wohl ein zentrales Element der Parkinson-Pathogenese dar. Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik des gegen α-Synuclein gerichteten Antikörpers PRX002 wurden in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie geprüft.



In acht US-Studienzentren erhielten 80 Parkinson-Patienten (80% Männer) in einem leichten bis mittelschweren Parkinson-Stadium nach Randomisierung doppelblind über drei Monate alle 28 Tage eine i.v.-Infusion von PRX002 (0,3 mg, 1,0 mg, 3,0 mg, 10 mg, 30 mg oder 60 mg pro kg KG) oder Placebo.

PRX002 wurde im gesamten Beobachtungszeitraum generell gut vertragen. Es traten keine schwerwiegenden Medikations-bedingten Nebenwirkungen auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse mit oder ohne Bezug zur Medikation mit einer Häufigkeit von ≥ 5% bestanden in Obstipation (9,1%; n=5) und Infusionsreaktion (7,3%; n=4) sowie bei jeweils drei Patienten (je 5,5%) in Diarrhö, Kopfschmerz, peripherem Ödem, postpunktionellen Syndrom und einer oberen Atemwegsinfektion.

Die Serumspiegel von PRX002 zeigten eine weitgehende Dosisabhängigkeit, während die Eliminationshalbwertszeit in allen Dosisgruppen ähnlich ausfiel (durchschnittlich 10,2 Tage). Die Dosis- und Zeit-abhängigen Verringerung von freiem α-Synuclein im Serum betrug vs. Baseline und vs.Placebo bis zu 97% (p = 0,002). Die durchschnittlichen PRX002-Konzentrationen im Liquor nahmen mit der Dosis zu und lagen in allen Gruppen bei maximal ca. 0,3% der Serumspiegel. Klinische Effekte bei den Patienten wurden in dieser Studie nicht geprüft. **HL**

R Jankovic J et al.: Safety and tolerability of multiple ... JAMA Neurol 2018 [Epub 18. Juni; doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1487]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181151

KOMMENTAR

Der humanisierte monoklonale Antikörper PRX002 (PRX002/RG7935) ist gegen α-Synuclein gerichtet und reduziert dessen Serumkonzentration massiv. Wahrscheinlich werden dadurch der Transfer von vermutlich pathogenen α-Synuclein-Formen von einem Neuron zum anderen gehemmt und damit die Nervenzellen geschützt. Basierend auf dieser – noch immer diskutierten – α-Synuclein-Hypothese könnte, so die Hoffnung, bei frühem Einsatz die Progression der Parkinson-Krankheit gebremst werden. Die den Autoren zufolge ermutigenden Ergebnisse dieser Phase-1b-Studie lassen vermuten, dass die Liquorkonzentrationen des Antikörpers ausreichen, um extrazelluläre α-Synuclein-Aggregate auch im Gehirn in relevantem Umfang zu binden.

Safinamid als Add-on

Weniger Schmerzen, weniger Depression, mehr Lebensqualität

Im mittleren bis späten Stadium des Morbus Parkinson beeinträchtigen neben motorischen Komplikationen zunehmend nicht-motorische Beschwerden (NMS) wie Schmerzen und Depression die Lebensqualität. Dass Safinamid mit seinem einzigartigen dualen Wirkansatz diese NMS deutlich verbessern kann, berichteten Parkinson-Experten auf einem von Zambon unterstützten Symposium beim 4. EAN Kongress in Lissabon.

Als Add-on zu L-Dopa reduzierte das dual wirkende Safnamid in den Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien 016 und SETTLE die motorischen Kardinalsymptome des Morbus Parkinson signifikant. U. a. verlängerte Safinamid vs. Placebo nach 24 Wochen auch die On-Zeit um 1,36 bzw. 1,42 h. Dies kann die Lebensqualität der Patienten verbessern, schilderte *Prof. Dr. Heinz Reichmann*, Dresden. „Die Behandlung der motorischen Komplikationen und Symptome reicht für einen Erhalt der Lebensqualität nicht aus, auch die nicht-motorischen Symptome sollten mit der Therapie gezielt angesprochen werden“ sagte *Reichmann*.

Safinamid stimuliert durch eine reversible Hemmung der Monoaminooxidase(MAO)-B die dopaminerge Transmission und reguliert zudem die pathologisch erhöhte Glutamatfreisetzung – laut *Reichmann* ist Safinamid damit ein „MAOB-Hemmer der 3. Generation“.

Auf dieser Basis konnte die Safinamid-Zusatztherapie die spezifischen Domänen für neuropathische Schmerzen und die Lebensqualität nach dem ‚Parkinson's Disease Questionnaire‘ (PDQ 39) gegenüber Placebo deutlich bessern wie eine Post-hoc-Analyse der beiden genannten Studien an zusammen 995 Patienten zeigt. Und die gepoolt ausgewerteten Daten der Studien 016 und 018 an zusammen 669 Patienten ergaben unter Safinamid als Add-on vs. Placebo eine signifikante Verbesserung des PDQ-39-Scores für emotionales Wohlbefinden (-5,14 vs. -1,37 vs. Baseline) sowie der depressiven Symptome (-1,06 vs. -0,49 Punkte auf der GRID Hamilton Rating Scale for Depression). Außerdem stellten sich im Safinamid-Arm signifikant seltener neue Depressionen ein als nter Placebo (1,7% vs. 8%). Alle Effekte blieben über die zweijährige Studiendauer erhalten.

Safinamid (100 mg/d) verbesserte auch in der SETTLE-Studie die nach dem EuroQol-5D-Index erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität (0,72 vs. 0,62 Punkte vs. Placebo; $p <$ 0,001) und den klinischen Gesamteindruck nach der Skala Clinical Global Impression of Change (CGI-C) signifikant, wie ein auf dem EAN-Kongress präsentiertes Poster belegt. Dies war bei Patienten mit und ohne initiale Schmerzen bzw. Depressionen der Fall. Früh eingesetzt, so *Reichmann* zu Safinamid, „besteht berechtigte Hoffnung, dem Entstehen von Depressionen entgegenwirken zu können“. **JL**

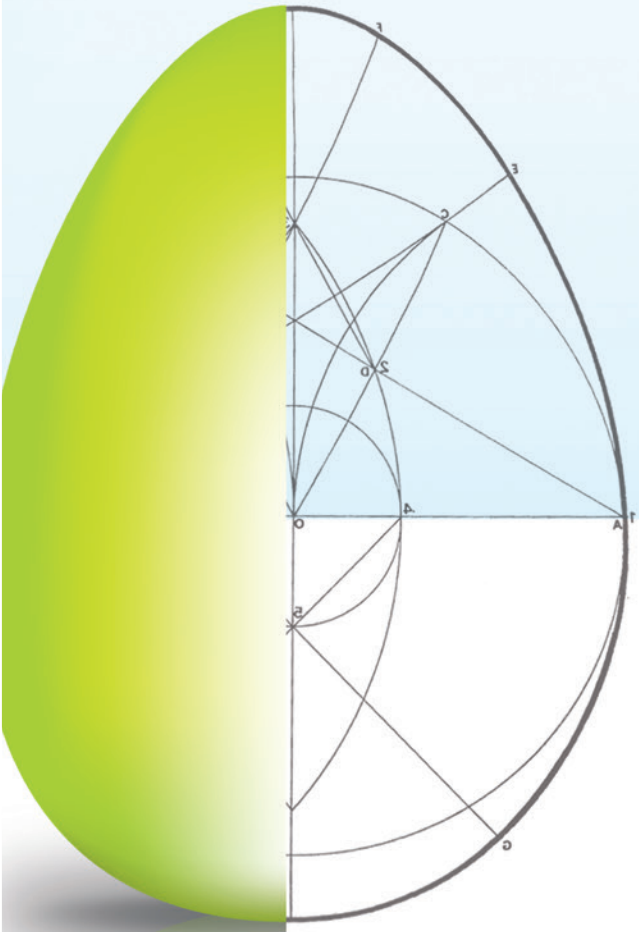
SATELLITENSYMPOSIUM

„„What's new in the management of Quality of Life in Parkinson's Disease? 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Lissabon, 16. Juni 2018. Veranstalter: Zambon
Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181152

Foto: molekuul.be – Fotolia

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**



Das beste Privigen® aller Zeiten

IgIsoLo®

Sicherheit durch Isoagglutinin-Reduktion

+ Optimiertes Herstellungsverfahren[1]
+ Maximal reduzierter Isoagglutiningehalt[1]
+ Noch bessere Verträglichkeit[2]

privigen®

Human Normal Immunoglobulin

[1]Hoefferer L et al. Transfusion. 2015; 55 Suppl 2:117-121; [2]Shebl A et al., poster presented at INC Annual Meeting, Glasgow, Scotland, 21.-24. Juni 2016

Privigen® 100 mg/ml Infusionslösung zur intraven. Anwendung. Wirkstoff: Normales humanes Immunglobulin. Zusammensetzung: 1 ml Privigen® enth. 100 mg humanes Plasmaprotein (Reinheitsgrad mind. 98 % IgG). Verteilung der IgG-Subkl.: IgG1 67,8 %, IgG2 28,7 %, IgG3 2,3 %, IgG4 1,2 %. IgA max. 25 µg/ml. Sonst. Bestandteile: L-Prolin, H_2O. Anwendungsgebiete: Substitutionstherapie bei prim. Immunmangelsyndr. mit eingeschränkter Antikörperbildung, Myelom oder chron. lymphat. Leukämie mit Hypogammaglobulinämie und rezidiv. Infekt., Antikörpermangel nach HSCT, kongenitalem AIDS mit rezidiv. Infekt., Immunmodulat. bei ITP (bei hohem Blutungsrisiko oder vor Operat.), Guillain-Barré-Syndrom, CIDP, Kawasaki-Syndrom. Gegenanzeigen: Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff oder einen der sonst. Bestandteile, Überempfindlichk. gg. humane Immunglobuline (insbes. bei Pat. mit Antikörpern gg. IgA), Hyperprolinämie. Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Kopfschm. (einschl. Sinus-Kopfschm., Migräne, Beschwerden im Kopfbereich, Spannungskopfschm.), Übelk., Schmerzen (einschl. Rückenschm., Gliederschm., Gelenkschm., Nackenschm., Schmerzen im Gesicht), Fieber (einschl. Schüttelfrost), grippeähnl. Sympt. (einschl. Nasopharyngitis, Halsschm., Bläschen im Hals, Engegefühl im Halsbereich). *Häufig:* Anämie, Hämolyse (einschl. hämolyt. Anämie), Leukopenie, Überempfindlichk., Benommenh. (einschl. Schwindel), Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl (einschl. hyperäm. Hitzegefühl,), Hypotonie, Dyspnoe (einschl. Schmerzen im Brustraum, Beklemmungsgefühl in der Brust, Schmerzen beim Atmen), Erbrechen, Durchfall, Bauchschm., Hyperbilirubinämie, Hauterkrankung (einschl. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Erythem, Hautabschuppung), Myalgie (einschl. Muskelspasmen, Steifh. des Bewegungsapparates, Schmerzen im Bewegungsapparat), Müdigk., Schwäche, erniedr. Hämoglobin (einschl. erniedr. rote Blutzellen, erniedr. Hämatokrit), pos. (dir.) Coombs-Test, erh. ALAT, erh. ASAT, erh. LDH. *Gelegentl.:* Asept. Meningitis, Anisozytose (einschl. Mikrozytose), Thrombozytose, Somnolenz, Tremor, Palpitat., Tachykardie, thromboembolische Ereignisse, Vaskulitis (einschl. periph. Gefäßerkrankung), Proteinurie, erh. Serumkreatinin, Schmerzen an der Injektionsstelle. *Selten:* Plötzl. Blutdruckabfall, transfusionspfl. hämolyt. Anämie (bei hohen Dosen). *Sehr selten:* Transfusionsabh. ak. Lungeninsuffizienz. Einzelfälle: Anaphylakt. Schock. *Häufigk. unbekannt:* ak. Nierenversagen. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg. Stand: August 2017.

EURAP-Registerdaten aus 42 Ländern

CAVE: Teratogenität unter Antiepileptika

Im Rahmen des „European Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy“ (EURAP) wurde jetzt bei mehr als 7000 behandelten Frauen das Risiko für acht gebräuchliche Antiepileptika ermittelt, bei in-utero-Exposition Fehlbildungen der Kinder zu induzieren. Welche Substanzen sind besonders teratogen, welche nicht?

In dieser prospektiven Längsschnitt-Kohortenstudie erfasste die EURAP Study Group in 42 Ländern alle großen angeborenen Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis mit einem von acht Antiepileptika in Monotherapie behandelt worden waren. Außerdem wurde unter den einzelnen Substanzen nach einer Dosisabhängigkeit gefahndet.

Die 7355 von 7555 prospektiv erfassten Schwangerschaften ergaben in abnehmender Folge diese Raten an majoren Fehlbildungen (Fälle/Schwangerschaften diese Reihenfolge:

- Valproat [VPA]: 10,3% (142/1381)
- Phenobarbital [PB]: 6,5% (19/294)
- Phenytoin [PHT]: 6,4% (8/125)
- Carbamazepin [CBZ]: 5,5% (107/1957)
- Topiramat [TPM]: 3,9% (6/152)
- Oxcarbazepin [OXC]: 3,0% (10/333)
- Lamotrigin [LTG]: 2,9% (74/2514)
- Levetiracetam [LEV]: 2,8% (17/599)

Die Raten unter LTG, LEV und OXC liegen in der Normspanne nicht-exponierter Kinder, so die Autoren. Wie sie weiter betonen, sollten die Risiken unter TPM und PHT wegen der kleinen Anzahl exponierter Kinder mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Eine Abhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz von der Dosis zum Zeitpunkt der Konzeption ließ sich für vier Antiepileptika belegen: CBZ (p = 0,0140), LTG (p = 0,0145), PB (p = 0,0390) und VPA (p < 0,0001).

Nach Mehrfachadjustierung auf mögliche Einfluss- und Prognose-Faktoren in einer zusätzlichen Regressionsanalyse ergaben sich folgende Einzelvergleiche: Gegenüber LTG-Dosen ≤ 325 mg/d bestand unter allen Dosen von CBZ und VPA sowie unter PB-Dosen > 80 mg/d eine signifikant erhöhte Prävalenz von großen Fehlbildungen. Das Risiko war auch erhöht unter VPA-Dosen ≥ 650 mg/d vs. LEV-Dosen von 250–4000 mg/d (Odds Ratio: 2,43; p = 0,0069). Dies traf schließlich auch auf CBZ-Dosen > 700 mg/d vs. LEV-Dosen von 250–4000 mg/d (OR: 2,41; p = 0,0055) und OXC-Dosen von 75–4500 mg/d (OR: 2,37; p = 0,0169) zu. **JL**

K Tomson T et al. für die EURAP Study Group: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic ... Lancet Neurol 2018; 17(6): 530-38

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181137

KOMMENTAR

Nach diesen EURAP-Registerdaten unterscheidet sich das teratogene Risiko unter diesen gebräuchlichen Antiepileptika erheblich. Die hier identifizierten Fehlbildungsraten können bei der rationalen Therapiewahl hilfreich sein.

Neue MRT-Sequenz bei fokaler kortikaler Dysplasie

FLAWS zur Identifizierung epileptogener Zonen

Die Genauigkeit der präoperativen Lokalisation epileptogener Foci trägt zu einem guten Resektionsergebnis bei. Mit der neuen MRT-Sequenz „Fluid and white matter suppression“ (FLAWS) lassen sich epileptogene Zonen von Patienten mit fokaler kortikaler Dysplasie (FCD) deutlich besser identifizieren als mit herkömmlichen 2D-Sequenzen. Dies berichtete jetzt ein chinesisch-schweizerisches Radiologen-Team.

39 Patienten mit histopathologisch bestätigter FCD und einem guten epilepsiechirurgischen Outcome (Engel-Klasse I oder II) hatten sich präoperativ einer Gesamthirn-MRT unterzogen. Dabei waren diverse herkömmliche Sequenzen eingesetzt worden, neben T2- und T1-Wichtungen die axiale und coronale D2-Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), sowie die neue FLAWS. In 17 Fällen kam zusätzlich 3D-FLAIR zum Einsatz. 36 gesunde Freiwillige bildeten die Kontrollgruppe.

Retrospektiv von zwei Radiologen geblindet bewertet wurden FCD-charakteristische Läsionskriterien: 1. kortikale Morphologie (Verdickung, Verdünnung oder übermäßig tiefer Sulcus), 2. kortikale Signalintensität, 3. Unschärfe der Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz (GM, WM), 4. Signalintensität der subkortikalen WM und 5. das Transmantel-Zeichen.

Die MRT-Aufnahmen aller Patienten wiesen mindestens zwei der fünf Merkmale auf, eines davon stets die Rinden-Mark-Grenzen-Unschärfe. Das der oftmals spezifisch dem Typ II der FCD zugeordnete Transmantel-Zeichen wurde in den FLAWS-Aufnahmen auch bei Typ-I-Patienten beobachtet. Mit FLAWS war der relative Gewebekontrast höher als mit 2D-FLAIR bei Läsion vs. WM, bei tiefer GM vs. WM und bei Kortex vs. WM (je p = 0,00). Gegenüber 3D-FLAIR war er nur höher bei Läsion vs. WM (p = 0,01).

Die geblindete Befundung ergab höhere Raten an FCD-Läsionen: Von 24 Patienten mit negativem Befund nach konventionellen 2D-Sequenzen hatten nach FLAWS 13 einen positiven Befund (p = 0,00). Die Sensitivität für die Detektion von FCD-Läsionen mit FLAWS betrug 71,9% und die Spezifität 71,1%, der positive und der negative prädiktive Wert 67,6% bzw. 75,0%. In der Subgruppe von 17 Patienten mit entsprechenden Vergleichsdaten ergaben sich in der Detektionsrate zwischen FLAWS und den 3D-FLAIR-Scans dagegen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,25). **HL**

S Chen X et al.: Gray-matter-specific MR imaging improves the detection ... Neuroimage Clin 2018; 20: 388-97

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181138

Frage 2: Die höchste respektive niedrigste Fehlbildungsrate fand sich unter

- ☐ **A** VPA bzw. CBZ
- ☐ **B** VPA bzw. LEV
- ☐ **C** PB bzw. PHT
- ☐ **D** CBZ bzw. LEV
- ☐ **E** PHT bzw. LEV

Frage 3: Keine(!) Dosisabhängigkeit der Fehlbildungsprävalenz ergab sich für

- ☐ **A** CBZ
- ☐ **B** LTG
- ☐ **C** PB
- ☐ **D** OXC
- ☐ **E** VPA

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

®GFI. Der Medizin-Verlag

Prävention und Behandlung perinataler Depression

Die Familientherapie hilft!

Zur Therapie von Frauen mit perinataler Depression werden häufig familientherapeutische Interventionen eingesetzt. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchten nun US-amerikanische Psychiater, inwieweit die betroffenen Patientinnen und ihre Familien von einer Familientherapie profitieren.

Insgesamt sieben Studien (fünf davon randomisierte/kontrollierte und zwei randomisierte Cluster-Studien; zwei Behandlungs-, fünf Präventionsstudien) wurden ausgewählt. Die familientherapeutischen Interventionen basierten auf einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Paartherapie oder auf einer Psychoedukation. Überprüft wurde die Hypothese, dass die Effekte der Interventionen auf die depressiven Symptome der Mutter abhängig sind von Interventionsart (Prävention oder Behandlung), „Dosis" (durchschnittl. Behandlungsdauer, Anzahl der absolvierten Sitzungen) und Ausmaß der familiären Beteiligung (durchschnittl. Anzahl der Interventionen bei Müttern und erwachsenen Familienmitgliedern).

Insgesamt nahmen 801 Mütter und ihre Partner teil (Interventionsgruppe n = 416, Kontrollgruppe mit universellen Präventiosnmaßnahmen n = 385). Für die beiden Behandlungsstudien wurden nur Mütter rekrutiert, die post partum die Kriterien einer Major Depression (n = 107) erfüllten. In den anderen Studien waren auch Mütter mit einem erhöhten Depressionsrisiko. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 31,1 Jahre.

Die depressive Symptomatik der Mütter ging durch die Intervention im Gesamtkollektiv gegenüber den Ausgangswerten signifikant um 0,178 zurück (95%-KI: -0,1317 bis -0,039; p = 0,01). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lagen die entsprechenden Werte bei -0,373 (Prävention; p = 0,04) bzw. bei -0,523 (therapeutische Intervention; p = 0,05). Bei den Müttern der Kontrollgruppe ergab sich im Gruppendurchschnitt dagegen keine signifikante Besserung.

Für die Präventionsstudien zeigte sich, dass die depressiven Symptome bei den Müttern, deren Familienmitglieder an mindestens 80% der Sitzungen teilgenommen hatten, signifikant stärker reduziert wurden als bei jenen Müttern, deren Partner signifikant weniger Sitzungen besucht hatten (p = 0,05 bzw. p = 0,87). Eine weitere Assoziation – wenn auch nur als Trend – bestand zwischen Anzahl und Dauer der Sitzungen und der Symptombesserung: Eine Signifikanz darin (p = 0,06) ergab sich nur für die Mütter, die bei sechs oder mehr Sitzungen mit einer Gesamtdauer von mindestens 12 Stunden anwesend waren. **GS**

KOMMENTAR

Diese Metaanalyse belegt den Nutzen einer familientherapeutischen Intervention für Mütter mit perinataler Depression – in deren Behandlung als auch deren Prävention. Der Effekt war am stärksten, wenn die Familienmitglieder mindestens 80% der Sitzungen besucht hatten. Dies entspricht der Annahme, dass die Interventionen die Paarbeziehung stärken; eine gute Partnerschaft wird als Schutzfaktor gegen Depressionen angesehen. Die Autoren fordern, potenzielle Barrieren wie Stigmatisierung der Mütter und fehlende Kostenübernahmen durch die Krankenversicherung abzubauen.

M Cluxton-Keller F, Bruce ML: Clinical effectiveness of family therapeutic interventions ... PLoS ONE 2018; 13(6): e0198730 [Epub 14. Juni; doi.org/10.1371/journal.pone.0198730]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181153

Aufarbeitung der Germanwings-Katastrophe 2015

Risikofaktoren für einen „Pilotensuizid"

Selbst Katastrophen, bei denen viele Menschen ihr Leben lassen, verschwinden nach der ersten Welle der medialen Ausschlachtung schnell aus dem Kollektivgedächtnis. Dies ist auch für den Germanwings-Absturz vor drei Jahren der Fall, der einen drastischen „erweiterten Suizid" darstellt. Forscher aus dem UK setzten sich nun wissenschaftlich und systematisch mit dem Thema „Depressionen bei Piloten" auseinander.

20 Studien mit Daten zur psychischen Gesundheit von Linienpiloten und zu „Aircraft-assisted suicide" („Pilotensuizid") wurden ausgewertet. Die Prävalenz einer klinisch relevanten Depressionen rangierte bei Piloten von 1,9%–12,6% und lag somit teils im Rahmen derer der Allgemeinbevölkerung (WHO-Daten: weltweit 5%), teils stark darüber. Fazit: Ein Pilotensuizid, meist ein „erweiterter Suizid", ist insgesamt zwar ein sehr seltenes Ereignis – Depressionen bei Piloten sind es aber nicht. Und 90% aller Suizidanten leiden unter einer psychischen Erkrankung,

Weibliche Piloten sind häufiger depressiv als Männer; allerdings wurden bislang 100% aller bekannten Pilotensuizide von Männern begangen (und dies häufiger von Piloten im Alter unter 40 Jahren). Darüber hinaus konnten noch weitere Risikofaktoren für Depressionen identifiziert werden. In einer Studie erfüllten 16,2% derjenigen Piloten, die mehr als einen alkoholischen Drink pro Tag zu sich nahmen, die Kriterien einer Major-Depression. Auch sexuelle Belästigungen und Mobbing an mindestens vier Tagen pro Woche sowie der Gebrauch von Schlafmitteln und Übermüdung erhöhten das Depressionsrisiko. Piloten, die regelmäßig Sport trieben und eine im Vergleich mit anderen geringere Arbeitsbelastung aufwiesen, waren dagegen seltener psychisch krank (2,2%). Die Dauer der Berufstätigkeit und eine Gesamtflugstundenzahl von über 10 000 waren starke Risikofaktoren für emotionalen Stress und die unter Piloten überaus verbreitete Fatigue.

Eine Untersuchung ergab, dass 16% aller Pilotensuizide unter verschreibungspflichtigen Psychopharmaka begangen wurden. Eine solche Medikation, ebenso wie eine psychische Erkrankung, wurden von der großen Mehrheit zu keinem Zeitpunkt mitgeteilt. Dabei haben Psychopharmaka-Einnahmen unter Piloten nach den Ergebnissen einer Studie von 1989 bis 2013 um 583% zugenommen. **CB**

KOMMENTAR

Strengere Überwachung und Regulierungen in der Luftfahrt mit früher Detektion psychischer Probleme, insbesondere Depressionen, und konsequent frühere Intervention könnten die Situation verbessern. Dazu gehört natürlich auch die Entstigmatisierung psychischer Erkrankungen, die sich angesichts des „coolen Pilotenimages" in dieser stark belasteten Berufsgruppe schwierig gestalten dürfte.

S Pasha T, Stokes PRA: Reflecting on the Germanwings disaster ... Front Psychiatry 2018; 9: 86 [Epub 20. März; doi: 10.3389/fpsyt.2018.00086]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181154

Klimawandel bedroht Ernährung

28-08-2018: Die steigenden CO2-Emissionen führen dazu, dass Nutzpflanzen wie Reis und Getreide bis zu 17% weniger Protein, Eisen und Zink enthalten, berichten Wissenschaftler in „Nature Climate Change". Am stärksten von dieser praktisch unsichtbaren Verarmung der Nahrungsmittel betroffen sind die bevölkerungsreichsten Regionen der Erde wie der Mittlere Osten, Südostasien und Afrika.

Gegen Krebs kämpfen?

29-08-2018: Der Tod des US-Senators John McCain hat in den USA eine sehr spezielle Debatte ausgelöst: Der nach mehreren Melanomen nun an einem – nach allen Regeln der Kunst behandelten – Glioblastom Verstorbene galt als Kriegsheld, der bis zuletzt gegen den Krebs „gekämpft" hat. Jetzt fragen Zweifler, ob es sich gegen Krebs überhaupt „kämpfen" lässt. Die Auffassung sei naiv, es gäbe keinerlei Evidenz, dass die Haltung des Erkrankten etwas am Verlauf ändern könnte. Die Entscheidung, eine Therapie nicht auszuschöpfen, um Lebensqualität statt Lebenszeit zu gewinnen, könnte sehr viel rationaler sein.

Immer mehr Suizid- und Überdosis-Tote

30-08-2018: Aktuellen Zahlen zufolge sterben weniger US-Bürger an Diabetes als an „Self-Injuries" (25 vs. 29/100000). Diese Kategorie umfasst Suizide, die zwischen 2000 und 2016 um 34% zugenommen haben, und Todesfälle durch jegliche Art von Überdosen, deren Häufigkeit mit einer Zunahme um ca. 300% explodiert ist. Diese vor allem die Männer betreffenden und zumeist auf psychiatrischen Krankheiten beruhenden Todesfälle dürften auch maßgeblich zur sinkenden Lebenserwartung in den USA beitragen. Jetzt soll es – analog zur 911 – eine lediglich dreistellige Telefonnummer für eine Suizid-Nothilfe geben.

Weniger Online in China

31-08-2018: Die chinesischen Behörden wollen das Online-Gaming eindämmen und dafür wohl die Zahl neuer Computerspiele und die Spielzeit junger Menschen begrenzen. Dies schlug das chinesische Bildungsministerium vor. Dies soll u. a. eine Maßnahme gegen die zunehmende Kurzsichtigkeit bei den Kindern und Jugendlichen und die mangelnde Bewegung sein. Eltern werden in dem Papier aufgefordert, die Nutzung von Smartphones und anderen mobilen Geräten einzuschränken.

Stressbelastung im Job

Machen lange Arbeitszeiten depressiv?

Ungünstige Arbeitsplatzbedingungen können die körperliche und seelische Gesundheit stark beeinträchtigen. Den möglichen Einfluss der wöchentlichen Arbeitszeit auf die Depressivität und die vermittelnde Rolle von „Job-Stressoren" untersuchten jetzt südkoreanische Forscher anhand einer groß angelegten Angestelltenbefragung.

Die Datenbasis bildete das „Korea Working Conditions Survey" (KWCS) aus dem Jahre 2014 mit 23 197 Angestellten (> 19 Jahre), die mehr als 35 h pro Woche arbeiteten. Die Wochenarbeitszeit der 12 509 Männer und 10 688 Frauen wurden in fünf Kategorien aufgeteilt: 35–39 h, 40 h (Referenz; 45,3% der Teilnehmer), 41–52 h (31,5%), 53–68 h (15,7%) und > 68 h (4,8%). Depressive Symptome wurden anhand des WHO Well-Being Index (Cut-off-Score: 13 von max. 25 Punkten) erfasst. Die binomiale Regressionsanalyse erfolgte unter Adjustierung auf etliche möglicherweise beitragende Variablen wie körperliche Probleme, sozioökonomische Position sowie Nacht- und Schichtarbeit.

43,0% der Teilnehmer wiesen depressive Symptome auf, Männer ähnlich häufig wie Frauen. Die Rate nahm – außer mit dem Lebensalter – mit der Arbeitszeit deutlich zu. Sie betrug 37,9% bei 40 h, 43,4% bei 41–52 h, 52,5% bei 53–68 h und schließlich 54,3% bei > 68 h Arbeit pro Woche.

Wie stark der Einfluss der Arbeitszeit auf die Depressivität ist, wurde anhand der prozentualen Veränderungen in den Depressions-Prävalenzraten (PR) eingeschätzt. Gegenüber den Personen mit einer wöchentlichen Arbeitszeit von 40 h war das Risiko, unter depressiven Symptomen zu leiden, bei den länger arbeitenden Angestellten erhöht: Die PR betrug in der 35–39 h-Gruppe 1,09 (95%-KI: 1,01–1,18), in der 53–68 h-Gruppe 1,21 (95%-KI: 1,16–1,25) und in der > 68 h-Gruppe 1,14 (95%-KI: 1,07–1,21).

Ein hoher Score für „Job-Stress" erklärte die Effekte der langen Arbeitszeit auf die depressiven Symptome bei den > 40 h Arbeitenden zu 20–40%. Unter den einzelnen Job-Stress-Faktoren hatte mangelnde „soziale Unterstützung" mit 10–30% in allen Arbeitszeit-Gruppen den stärksten vermittelnden Einfluss. Fehlende „Belohnung im Job" erklärte 15–30% der Varianz bei den > 52 h arbeitenden Befragten – sie war bei den > 68 h arbeitenden Angestellten der wichtigste erklärende Einzelfaktor (28,1%). **JL**

KOMMENTAR

Offenbar erhöhen lange und sehr lange Arbeitszeiten das Risiko Angestellter für Depressionen unabhängig von anderen Faktoren signifikant. Da Südkorea zu den OECD-Ländern mit den längsten Arbeitszeiten gehört, ist das Thema dort besonders brisant. Neben der Verkürzung der Arbeitszeit könnte die Förderung der sozialen Unterstützung und der Belohnung wichtige Ansätze zur Verbesserung der Situation sein, so die Autoren. Eine weitere aktuelle südkoreanische Studie *(Jung J et al., Ann Occup Environ Med 2018)* belegt übrigens, dass Stress am Arbeitsplatz die Depressivität „dosisabhängig" um das Zwei-bis Dreifache erhöht – und eine Stressreduktion das Depressionsrisiko verringert..

S Yoon Y et al.: Working hours and depressive symptoms: the role of job stress factors. Ann Occup Environ Med 2018; 30: 46 [Epub 13. Juli; doi: 10.1186/s40557-018-0257-5]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181139

Frage 4: In welcher Arbeitszeit-Gruppe betrug die Rate an depressiven Angestellten 52,5%?

- ☐ **A** 35–39 h
- ☐ **B** 40 h
- ☐ **C** 41–52 h
- ☐ **D** 53–68 h
- ☐ **E** > 68 h

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

Foto: fotodesign-jegg.de – Fotolia

®GFI. Der Medizin-Verlag

Höhere Mortalität bei pathologischen Kaliumwerten

CAVE: Komedikation Antipsychotika + Diuretika

Ob bei einer kombinierten Behandlung mit Antipsychotika und Diuretika zwischen dem Kalium-Serumspiegel und der Mortalität ein Zusammenhang besteht, stand im Fokus einer Kohortenstudie. Es zeigte sich, dass sowohl eine Hyper- als auch eine Hypokaliämie und hochnormale Kalium-Werte mit einer signifkant erhöhten Gesamtmortalität assoziiert sind. Spielte das verwendete Antipsychotikum dabei eine Rolle?

Im Danish National Patient Register wurden Patienten identifiziert, die zwischen 1995 und 2012 sowohl Antipsychotika als auch Diuretika erhalten hatten, und bei denen über 90 Tage die Kalium-Serumspiegel bestimmt worden waren. Eine Hypokaliämie lag bei Serumspiegel ≤ 3,5 mmol/l vor, eine Hyperkaliämie bei > 5,0 mmol/l. Als normal galten Spiegel mit den in verschiedene Spannen eingeteilten Werten 3,6–3,8, 3,9–4,1 und 4,2–4,4 sowie als hochnormal 4,5–4,7 und 4,8–5,0 mmol/l. Die Antipsychotika wurden gemäß ihres Risikos einer QTc-Verlängerung in unbekannt, mild, moderat und schwer eingeteilt: Zuclopenthixol (unbekannt/mild), Flupentixol (mild), Levomepromazin (moderat) und Quetiapin (moderat/schwer). Studienendpunkt war die Gesamtmortalität nach sechs Monaten.

Bei 10,9% der 4396 Frauen und 2333 Männer wurde eine Hypokaliämie und bei 4,9% eine Hyperkaliämie festgestellt. Die Gesamtmortalitätsrate lag bei 380 pro 1000 Patientenjahren. Sie war in der Kaplan-Meier-Analyse mit den Kalium-Werten assoziiert.

Im Vergleich zu Patienten mit dem Kalium-Serumreferenzwert (4,2–4,4 mmol/l) wiesen Patienten mit einer Hyperkaliämie eine erhöhte Mortalitätsrate auf (Hazard Ratio [HR]: 2,83; 95%-KI: 2,26–3,55). Bei einer Hypokaliämie war das Risiko um 58% erhöht (HR: 1,58; 95%-KI: 1,28–1,94) und bei den hochnormalen Kalium-Serumspiegeln von 4,5–4,7 mmol/l um 44% (HR: 1,44; 95%-KI: 1,19–1,75) und von 4,8–5,0 mmol/l um 58%. (HR: 1,58; 95%-KI: 1,24–2,01).

Interessanterweise und wider Erwarten zeigte dieses nach sechs Monaten erhöhte Mortalitätsrisiko keine signifikante Abhängigkeit vom verabreichten Antipsychotikum (p = 0,06 für die Wechselwirkung). Verantwortlich war also der Kalium-Spiegel in Verbindung mit dem Antipsychotikum und nicht das Antipsychotikum per se. Wie die Autoren betonen, sollte der Arzt bei Patienten, die sowohl Antipsychotika als auch Diuretika erhalten, nicht nur bei einer Hyperkaliämie alarmiert sein, sondern auch bei Werten im oberen Normbereich. Ein Monitoring der Kalium-Serumwerte sollte deshalb bei diesen Patienten ebenso zur Routine gehören wie ein EKG. **GS**

K Marcussen M et al.: Abnormal serum potassium levels and 6-month all-cause mortality ... Eur Neuropsychopharmacol 2018; [Epub 14. Juli; doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.06.008]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181147

KOMMENTAR

Einige Antipsychotika induzieren eine Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc), die in seltenen Fällen lebensbedrohliche polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien, Torsade de pointes (TdP), und Herzstillstand zur Folge haben. Und aufgrund der hohen Komorbidität an kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertonie oder Herzinsuffizienz benötigen die Patienten oft zusätzlich Diuretika, die zu Elektrolytverschiebungen einschließlich Hypokaliämien führen könnern. Eine solche Komedikation erhöht also generell das Risiko für kardiale Arrhythmien. Deshalb ist gerade bei der Kombination von Diuretika mit Antipsychotika, die die QTc-Zeit verlängern, Vorsicht geboten, insbesondere wenn eine Hypokaliämie oder andere Risikofaktoren für TdP vorliegen.

Psychose-Symptome nach Absetzen von Antipsychotika

Rezidiv – oder vielleicht Entzugserscheinung?

Bei Schizophrenie-Patienten werden nach abruptem Absetzen ihrer antipsychotischen Medikation hohe Rezidivraten verzeichnet. Doch handelt es sich dabei wirklich um ein Aufflammen der Psychose – oder vielleicht eher um Entzugserscheinungen?

Von März 2006 bis Feb. 2007 wurden Schizophrenie-Patienten nach einer Einleitungsphase mit oralem Paliperidon (PP) über neun Wochen auf eine flexible Dosis des Atypikums (1 x monatlich 25, 50 oder 100 mEq i.m., PP1M) umgestellt. Lag der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Woche 9 bei ≤ 75, erhielten sie 12 Wochen weiterhin das flexible PP1M und weitere 12 Wochen fix die Erhaltungsdosis. In der folgenden Doppelblindphase erhielten stabile Patienten 52 Wochen lang weiterhin PP1M (n = 206) oder sie wurden auf Placebo (n = 204) umgestellt. 410 Patienten traten in die Doppelblindphase ein, 352 durchliefen diese ganz.

Unter der weitergeführten Verum-Therapie hatten in der Doppelblindphase 36 Patienten (17,6%) ein Psychoserezidiv, nach der Umstellung auf Placebo 97 (47,5%; Odds Ratio: 3,60). Letzere waren häufiger älter und männlich. Bei 62 Placebo-Patienten trat das Ereignis in den ersten drei Monaten nach Umstellung auf, bei 35 danach.

Das Hauptergebnis der aktuellen Untersuchung ist, dass sich zwischen den Patienten mit Rückfall unter PP1M und unter Placebo in keiner der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied ergab. Der anfängliche PANSS-Gesamtscore unter Erhaltungstherapie und Placebo zu Baseline betrug 54,5 vs. 54,1 und im Rezidiv 75,6 vs. 75,2 (p = 0,9). Die Vergleichbarkeit betraf auch alle Subitems der PANSS. Außerdem verbesserten sich die Psychose-Symptome nach dem akuten Rückfall in beiden Gruppen in ähnlicher Weise.

Schließlich fanden sich bei den Patienten mit neuem psychotischen Schub nach Antipsychotika-Absetzen keine Anzeichen für einen Blutdruck- oder Pulsanstieg, für Dyskinesien, Antipsychotika-Toleranzentwicklung oder Prolaktin-Erhöhungen. Dies wiederspricht auch der Theorie einer Neuroleptika-induzierten Supersensitivitäts-Psychose, die als Aspekt einer Absetz-Entzugssymptomatik postuliert wurde. Der Vergleich der 62 innerhalb von drei Monaten und 35 erst danach akutpsychotisch gewordenen Patienten ergab ebenfalls keinerlei signifikante Differenzen. **HL**

R Emsley R et al.: Relapse after antipsychotic discontinuation in schizophrenia as a withdrawal phenomenon ... J Clin Psychiatry 2018; 79(4) [Epub 19. Juni; doi: 10.4088/JCP.17m11874]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181118

Metaanalyse: Wirken Antipsychotika antientzündlich?

Proinflammatorische Zytokine verringert, antiinflammatorische erhöht

Es wird vermutet, dass die Schizophrenie eine immunologische pathogenetische Komponente mit einer erhöhten Entzündungsaktivität aufweist. Französische Forscher untersuchten nun die Kinetik verschiedener Zytokin-Spiegel vor und während der Behandlung schizophrener Patienten mit Antipsychotika in einer Metaanalyse.

Es wurden 47 Studies identifiziert, in denen Zytokin-Serumkonzentrationen bei Schizophrenie-Patienten vor und nach Beginn der Therapie mit diversen Antipsychotika (Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) in-vivo bestimmt worden waren – darunter verschiedene Interleukine (IL), Interferon-γ (IFNγ), Tumor Nekrose Faktor-α (TNFα) und löslicher (soluble) TNF-2-Rezeptoren (sTNF-2R) und IL-2-Rezeptoren (sIL2R).

Die gepoolte Auswertung ergab unter den proinflammatorischen Zytokinen nach Beginn der Antipsychotika-Therapie eine signifikante Abnahme der ‚Standardized mean difference' (SMD) von IL-1β (n = 7 Studien; SMD -0,40; $p < 0{,}0001$) und IFNγ (n = 8; SMD -0,38; $p = 0{,}01$) sowie eine tendenzielle Verringerung von IL-6 (n = 21; SMD -0,22; $p = 0{,}08$), TNF-α (n = 19; SMD -0,32; $p = 0{,}07$) und IL-4 (n = 7; SMD -0,47; $p = 0{,}08$). Zusätzlich zeigte die Metaanalyse unter den antiinflammatorischen Zytokinen nach Antipsychotika-Start eine signifikante Abnahme der Spiegel des solublen TNF-R2 (n = 3; SMD -0,94 $p < 0{,}001$) und des sIL2-R (n = 11; SMD +0,26; $p = 0{,}03$).

Die Metaregressionsanalyse zu den Effekten der Zytokine ergab (unter Einrechnung demographischer und klinischer Variablen) eine signifikante Korrelation zwischen den durchschnittlichen IL6-Spiegeln (SMD) und der Positivsymptomatik nach einem Schizophrenia Symptom Score vor und nach Behandlungsbeginn ($r = 0{,}81$; $p = 0{,}001$) und einen diesbezüglichen Trend für IL-10 ($r = 0{,}76$; $p = 0{,}08$). Andere Korrelationen fanden sich nicht. **HL**

M Romeo B et al.: Kinetics of cytokine levels during antipsychotic ... Int J Neuropsychopharmacol 2018; XX(XX): 1–9 [Epub 17. Juli; doi:10.1093/ijnp/pyy062]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181158

KOMMENTAR

Dieser Metaanalyse zufolge bewirken die gebräuchlichen Antipsychotika insgesamt eine Veränderung der Zytokin-Spiegel hin zu einem antiinflammtorischen Profil. Aufbauend auf der Immun-Hypothese könnte diese in die Richtung einer Normalisierung der bei schizophrenen Patienten gestörten Balance gehen. Die Veränderungen der Interleukin-6-Spiegel könnten möglicherweise als Biomarker einer Besserung der Positivsymptome dienen. Hier nicht dargestellt sind übrigens die durchaus unterschiedlichen Zytokin-Effekte nach Stratifizierung auf die verwendeten Substanzen und auf die aktuelle Diagnose (Erstepisode, Psychose-Rezidiv, chronische Schizophrenie etc.).

Ziel ist die Stabilisierung und Reintegration

Aripiprazol-Depot bessert Arbeitsfähigkeit, Funktionalität und Lebensqualität

Unter Schizophrenie-Patienten ist der Anteil an Arbeitslosigkeit und Frühberentung hoch. Der insgesamt zunehmende Cannabis-Konsum stellt eine zusätzlich Hürde für Stabilisierung und Reintegration dar. Welche Wirkungen Depot-Antipsychotika, insbesondere Aripiprazol-Depot, auf Arbeitsfähigkeit, Funktionalität und Lebensqualität haben, war Thema eines Fortbildungsworkshops von Lundbeck und Otsuka Pharma.

Trotz diverser beruflicher Rehabilitationsmaßnahmen finden nur wenige an Schizophrenie Erkrankte Beschäftigung im ersten Arbeitsmarkt. Viele bleiben erwerbsunfähig, auf Unterstützung angewiesen und damit ohne Zukunftsperspektive. Der steigende Substanzabusus – die Lebenszeitprävalenz einer Abhängigkeit von Alkohol oder illegalen Drogen wie Cannabis beträgt 40–60% – verschlechtert die Situation oft maßgeblich durch ausgeprägtere psychotische Symptomatik, höhere Rehospitalisierungsraten und mangelnde Motivierbarkeit für die Therapie bzw. geringere Adhärenz.

Die Datenlage zu atypischen Antipsychotika bei Schizophrenie-Patienten mit zusätzlichem Drogenmissbrauch ist schlecht, da diese in der Regel von randomisierten klinischen Studien ausgeschlossen werden. Dass Aripiprazol-Depot bei diesen Patienten integrationsrelevante Therapieeffekte hat, legen die Ergebnisse der QUALIFY-Studie nahe: In dieser randomisierten, offenen, Head-to-head-Studie (n = 295) waren Patienten mit komorbidem Substanzabusus nur ausgeschlossen, wenn durch den Missbrauch eine relevante Beeinträchtigung der Studienteilnahme oder Compliance befürchtet wurde. So war ein positiver Urin-Drogen-Screen kein Grund für einen Ausschluss.

QUALIFY hatte im Gesamtkollektiv über 28 Wochen eine deutliche, klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (nach der Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale, QLS) gezeigt. Dabei war Aripiprazol-Depot Paliperidonpalmitat (beide 1 x monatl. i.m.) signifikant überlegen. Darüber hinaus wechselten (nach dem Readiness for Work Questionnaire, WoRQ) mehr als doppelt so viele Patienten den Status von „nicht-arbeitsfähig" zu „arbeitsfähig" wie unter Paliperidonpalmitat (26,4% vs.12,2%). Ihr Anteil war bis zum Studienende unter Aripiprazol-Depot um ca. 60% (von 32,8% auf 52,8%) gewachsen.

Eine Post-hoc-Analyse der Subgruppe mit positivem Urin-Drogen-Screening zu einem beliebigen Studienzeitpunkt zeigte, dass die unter Aripiprazol-Depot erzielte Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität unabhängig vom Drogen-Test war.

Da eine Psychopharmaka-Einnahme stigmatisierend wirken und die Wiedereingliederung erschweren kann, könnten gerade Depot-Antipsychotika wie Aripiprazol-Depot einen Beitrag zur Reintegration leisten: Die Patienten werden von der Fokussierung auf die tägliche Tabletten-Einnahme entlastet, und die Erkrankung kann in den Hintergrund treten. **JL**

FORTBILDUNGSWORKSHOP

„Alltag mit Schizophrenie: Voll auf Droge oder voll im Leben?", Hamburg, 10. März 2018. Veranstalter: Lundbeck GmbH/Otsuka Pharma GmbH
Aripiprazol-Depot: Abilify Maintena®

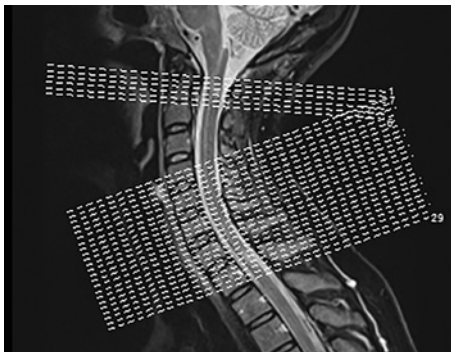
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181159

®GFI. Der Medizin-Verlag

Progression der Multiplen Sklerose

Rückenmark-Atrophie stärker beachten?

Bei der MS bisher weit weniger beachtet als die (etablierte) Hirnatrophie wird die – in Querschnittsstudien mit der Krankheitsschwere korrelierende – Volumenverringerung des Rückenmarks (RM). Jetzt wurde anhand einer großen MS-Kohorte über fünf Jahre geprüft, ob sich das spinale Volumen (SCV) als Progressionsmarker eignet.



Mittels 3-dimensionaler T1-gewichteter MPRAGE-Aufnahmen (1,5 Tesla) wurde jährlich das SCV im oberen Halsmark bei 231 MS-Patienten bestimmt und außerdem das Gesamthirnvolumen und das T2-Läsionsvolumen untersucht. 180 wiesen über die durchschnittlich 5,1 Jahre dauerhaft eine schubförmig remittierende MS (RRMS) auf, 51 eine sekundär progressive MS (SPMS). Zudem wurde jeweils der Behinderungsgrad (EDSS) dokumentiert.

Die Patienten mit einer SPMS wiesen gegenüber jenen mit einer RRMS ein signifikant niedrigeres SCV auf ($p < 0,01$), doch die Unterschiede in der – relativ geringen – Atrophie-Zunahme über die sechs Jahre war (erstaunlicherweise) nicht signifikant (0,62% vs. 0,38%; $p = 0,24$). Die SCV-Atrophie im Verlauf wurde in der RRMS-Gruppe lediglich von der Zahl der klinischen Schübe stark prädiziert ($p < 005$).

Anders als das Gesamthirnvolumen und das T2-Läsionsvolumen war die SCV ein starker Prädiktor der EDSS-Verschlechterung im Verlauf ($p < 0,05$): Die durchschnittliche Rate an SCV-Verlust pro Jahr erwies sich in der Tat als der beste MRT-Prädiktor für die jährliche durchschnittliche EDSS-Zunahme – sowohl bei den RRMS-Patienten als auch (und sogar noch enger korreliert) in der SPMS-Gruppe. In beiden Verlaufsformen ging jede Zunahme des jährlichen SCV-Verlusts um 1% einher mit einem zusätzlichen Behinderungsprogressions-Risiko von 28% im Folgejahr. **JL**

K Tsagkas C et al.: Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. Neurology 2018 [Epub 27. Juni; doi: 10.1212/WNL.0000000000005853]; Prados F, Barkhof F: Spinal cord atrophy rates: Ready for prime time in multiple sclerosis clinical trials? Ebenda [doi: 10.1212/WNL.0000000000005873]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181140

KOMMENTAR

Die Autoren plädieren dafür, die SCV-Atrophie als zusätzlichen Marker zum Monitoring der Krankheitsaktivität einzusetzen. In einem begleitenden Kommentar wird empfohlen, die SCV dringend weiter zu erforschen, aber aufgrund mangelnder Standardisierung noch nicht als Endpunkt in klinischen Studien zu verwenden.

Psychische Gesundheit bei MS-Patienten

Fast ein Drittel wünscht sich professionelle Hilfe

Bei MS-Patienten besteht eine hohe Lebenszeitprävalenz für komorbide Depression und Angststörungen. Was ist dafür verantwortlich, dass sich die betroffenen MS-Patienten eine professionelle Unterstützung ihrer psychischen Gesundheit wünschen?

Im Rahmen einer größeren kanadischen Studie wurde die Schwere etwaiger depressiver und Angstsymptome bei 255 MS-Patienten anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst. Die Teilnehmer gaben zusätzlich an, ob sie das Bedürfnis hatten, sich psychisch/psychiatrisch unterstützen zu lassen. Psychiatrische Krankheiten wurden mit dem Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID) diagnostiziert.

Die 251 auswertbaren MS-Patienten waren meist weiblich, durchschnittlich ca. 51 Jahre alt und litten zu 72,1% an einer schubförmig remittierenden MS (RRMS). 57 Patienten (22,7%) erhielten die Diagnose einer gegenwärtigen Depression oder Angststörung.

KOMMENTAR

Bei MS-Patienten gehen die häufig komorbide Depression und Angst nicht nur mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher, sondern auch mit einer Krankheitsprogression. Dass sich in der aktuellen Studie etwa ein Drittel der MS-Patienten psychiatrische Hilfe wünschte, obwohl aktuell nur ein knappes Viertel die diagnostischen Kriterien einer Depression oder Angststörung erfüllte, sprechen für ein aus Patientensicht deutlich höheres Leiden. Dafür sollte, so die Autoren, der Arzt/die Ärztin sensibel sein.

Insgesamt berichtete mit 80 Patienten aber fast ein Drittel (31,8%), psychiatrische Hilfe zu brauchen (29,9% der Frauen, 40,4% der Männer; $p = 0,16$). Sie waren gegenüber den übrigen Patienten geringfügig jünger ($p = 0,037$) und beim Auftreten der ersten MS-Symptome in einem signifikant jüngeren Alter ($p = 0,011$), unterschieden sich aber ansonsten nicht signifikant von den Nicht-Hilfsbedürftigen. Auf der HADS wiesen sie aber signifikant häufiger einen Wert ≥ 8 auf (48,8% vs. 12,4%; $p < 0,0001$).

Nach Adjustierung auf soziodemographische und klinische Merkmale war die Wahrscheinlichkeit der Hilfsbedürftigkeit signifikant erhöht durch die Wahrnehmung der depressiven (Odds Ratio: 2,36; 95%-KI: 1,06–5,25) und Angstsymptome (OR: 6,08; 95%-KI: 2,78–13,3). Während der Einfluss erhöhter HADS-Werte allein dramatisch ausfiel – die HADS-Scores erhöhten die adjustierte Wahrscheinlichkeit für einen Hilfswunsch um mehr als das Zehnfache (adj. OR: 10,7) – beeinflussten die aktuellen SCID-Diagnosen nach Einberechnung der depressiven und Angstsymptome das Bedürfnis nach psychischer/psychiatrischer Hilfe nicht mehr signifikant. **HL**

S Orr J et al. für das CIHR Team in Defining the Burden and Managing ...: Factors associated with perceived need for mental health care in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018; 25: 179-85

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181141

Frage 5: Die SCV-Abnahme im Verlauf war der beste Prädiktor für die weitere

- ☐ **A** klinische Schubaktivität
- ☐ **B** EDSS-Zunahme
- ☐ **C** Gesamthirnatrophie
- ☐ **D** T2-Läsionslast
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

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

Foto: Privat

Sollte vielleicht supplementiert werden?

Niedrige Biotin-Spiegel bei MS-Patienten

Um die Therapie der progressiven MS mit hochdosiertem Biotin ist es derzeit still geworden. Dessen ungeachtet befassten sich zwei beim AAN 2018 präsentierte Poster deutscher Neurologen mit diesem Vitamin: Zum einen kamen sie auf die Idee, die Biotin-Spiegel bei ihren MS-Patienten zu messen und fanden überwiegend niedrige Konzentrationen. Zum anderen zeigten sie bei den ebenfalls betroffenen Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom Zusammenhänge mit einer Small fiber-Neuropathie auf.

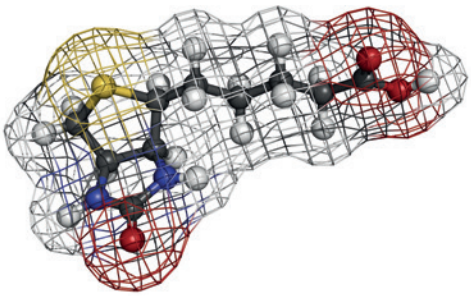
Biotin ist ein limitierendes Koenzym in der Fettsäuresynthese, ein Mangel könnte u. a. den Stoffwechsel der Propionsäure und von Carnitin beeinträchtigen und sich negativ auf die Mitochondrienfunktion und Myelinisierung auswirken. Spiegel > 200 ng/l gelten als optimal, 100–200 ng/l als suboptimal und < 100 ng/l als substitutionsbedürftig.

Die Neurologen bestimmten die Biotin-Spiegel bei 35 Patienten (25 Frauen und 10 Männer im durchschnittlichen Alter von 41,9 Jahren), bei denen die MS seit längstens einem Jahr diagnostiziert worden war. Sie verglichen die Werte mit denen einer MS-Gruppe von 146 Patienten (107 Frauen und 39 Männer im durchschnittlichen Alter von 49,4 Jahren) sowie einer Kontrollgruppe von 82 Nicht-MS-Patienten.

Die 142 MS-Patienten wiesen einen durchschnittlichen Biotin-Spiegel von 260,9 ng/l (median 222,5) auf, die Gruppe der 35 neudiagnostizierten Patienten von nur 251 ng/l (median 219). Die Unterschiede zur Kontrollgruppe, in der der durchschnittliche Biotin-Spiegel bei 335 ng/l (median: 278 ng/l) lag, war signifikant (je $p < 0{,}01$).

Dies spricht dafür, dass niedrige Biotin-Serumwerte einen MS-Risikofaktor darstellen könnten. Wie die Autoren ergänzen, ist die Biotin-Serumbestimmung unaufwändig und die Substitution sicher und kostengünstig.

Mit durchschnittlich 180 ng/l (median 157 ng/l) noch niedrigere Biotin-Spiegel fanden sich bei 18 Fibromyalgie-Patienten (17 Frauen, ein Mann, durchschnittliches Alter 56,4 Jahre) mit bioptisch bestätigter Small fiber-Neuropathie. Nur bei vier Patienten lagen die Konzentrationen im optimalen Bereich, bei zehn Patienten fanden sich suboptimale Spiegel und bei vier Patienten Werte < 100 ng/l. Auch in dieser Indikation stellt sich die Frage nach einer Serumbestimmungen (zumindest bei Erstkontakt) und ggf. einer Substitution. **JL**



S P3.401 Roth GD et al.: Biotin - the forgotten vitamin in MS? Screening of biotin-deficiency and low biotin ranges in newly diagnosed MS patients; P2.102 Maier-Janson W et al.: Biotin-deficiency in patients with fibromyalgia syndrome combined with small fiber pathology. 70. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 21.-27. April 2018

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181160

MS-Therapie mit Teriflunomid und Alemtuzumab

Individualisiert und Patienten-zentriert behandeln

Dass viele MS-Patienten heute ein weitgehend normales Leben führen können, geht nicht zuletzt auf die enorme Erweiterung der Therapieoptionen zurück, die eine stärker Patienten-zentrierte Behandlung ermöglichen. Für welche MS-Patienten das orale Teriflunomid und die Impulstherapie mit Alemtuzumab die richtige Wahl sein können, und welche Therapieeffekte zu erwarten sind, legten jetzt Experten auf einem Presseworkshop von Sanofi Genzyme in Köln dar.

Für die Verhinderung neuer Schübe, einer Behinderungsprogression, neuer MS-Herde und einer Konversion zu einer sekundär progredienten MS sowie für den Erhalt der Lebensqualität bedarf es eines frühestmöglichen Therapiebeginns mit einer effektiven Medikation, erläuterte *Prof. Volker Limmroth*, Köln.

Von der Behandlung mit dem oralen Teriflunomid profitieren die Patienten langfristig mit einer anhaltend geringen Schubrate, stabiler Reduktion der Behinderungsprogression und niedriger Läsionslast in der Bildgebung. In den zulassungsrelevanten Studien TEMSO und TOWER reduzierte Teriflunomid das Risiko einer Behinderungsprogression vs. Placebo signifikant um 29,8% bzw. 31,5%. Nach einer gepoolten Analyse nahmen Schübe mit Residuen um 53% ab. Die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit sind in Extensionsstudien belegt: 59,7% der Teilnehmer blieben über bis zu zehn Jahre frei von Schüben, die durchschnittlichen Lymphozytenzahlen im Normbereich.

Patienten mit hoher MS-Aktivität „benötigen eine besonders aktive Substanz, damit das Krankheitsgeschehen zur Ruhe kommt“, erläuterte *Dr. Thorsten Rosenkranz*, Hamburg. Für diese Patienten mit oder ohne Vorbehandlung eignet sich der CD52-Antikörper Alemtuzumab – insbesondere wenn die Patienten noch jung sind und einen kurzen Krankheitsverlauf mit geringer Behinderung aufweisen, so der Neurologe. Für die Impulstherapie mit Alemtuzumab liegen aus den Verlängerungen der Zulassungsstudien CARE-MS-I (an therapienaiven Patienten) und CARE-MS-II Daten über bis zu sieben Jahre vor: Bei konsistentem Sicherheitsprofil – u. a. traten keine opportunistischen Infektionen auf – bewegten sich die Schubraten langfristig auf einem sehr niedrigen Niveau, betonte *Rosenkranz* in Köln. In den Jahren 3 bis 7 der Extension erfüllten 29% bzw. 20% der Alemtuzumab-behandelten Patienten durchgehend die Kriterien „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA).

Wie *Rosenkranz* betonte, bleibt die biologische Wirkung von Alemtuzumab erhalten, obwohl sich drei Monate nach der letzten Infusion kein Wirkstoff mehr im Körper befindet. Diese besondere Eigenschaft macht den Antikörper auch im Hinblick auf die Planung einer Schwangerschaft zu einer guten Option. **MB**

PRESSEWORKSHOP

MS-Presseworkshop „4. MS Special(ists)“, Köln, 12. Juli 2018. Veranstalter Sanofi Genzyme
Teriflunomid: Aubagio®
Alemtuzumab: Lemtrada®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181161

Foto: molekuul.be – Fotolia

®GFI. Der Medizin-Verlag

THC/CBD-haltiges Oromukosalspray in der SAVANT-Studie

Als Add-on wirksam bei MS-bedingter Spastik

Die kürzlich publizierte SAVANT-Studie bestätigt die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des Oromukosalsprays, das die beiden synergistisch wirkenden Cannabinoide Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) enthält. Dem als Add-on-Therapie bei MS-bedingter Spastik (nach Scheitern zweier herkömmlicher Antispastika) indizierten Medikament attestierte das IQWiG jetzt einen Zusatznutzen.

Unter einer Spastik leiden früher oder später rund 83% der MS-Patienten. Sie gehört zu den Hauptursachen für schwere Einschränkungen der Betroffenen. Die herkömmliche antispastische Standardtherapie (z. B. Baclofen oder Tizanidin) wirkt oftmals langfristig nicht ausreichend – und die häufig erforderliche höhere Dosierung geht mit teils untolerierbaren Nebenwirkungen einher.

Das Oromukosalspray wurde jetzt in der SAVANT-Studie (Sativex® as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics) bei 191 MS-Patienten (durchschnittlicher EDDS-Wert 5,93) untersucht, die zuvor mit zwei optimiert eingesetzten herkömmlichen Antispastika (Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen) keinen ausreichenden Erfolg erreicht hatten. Die Schwere der MS-bedingten Spastik lag auf der numerischen Rangskala (NRS; 0–10 Punkte; 0 = keine Spastik; 10 = schlimmste vorstellbare Spastik) bei durchschnittlich 6,41 Punkten, die Spastik-bedingten Schmerzen bei 5,55 Punkten.

Von 106 Patienten, die in einem vierwöchigen Therapieversuch (Phase A) eine ≥ 20%-ige Reduktion ihrer Spastik (und nach Absetzen eine deutliche Verschlechterung) zeigten, erhielten je 53 in der Doppelblindphase nach Randomisierung als Add-on THC/CBD oder Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach der zwölfwöchigen Behandlung eine klinisch relevante (≥ 30%) Verbesserung der Spastik zeigten.

Nach zwölfwöchiger Add-on-Therapie mit THC/CBD (n = 50) bzw. Placebo (n = 46) hatten in der Verumgruppe mit 77,4% vs. 32,1% signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt erreicht als unter Placebo (adjustierte Odds Ratio [OR] 7,03; 95%-KI: 2,95 bis 16,74; $p < 0,0001$). Die Spastik-Schwere als sekundärer Endpunkt ging unter dem Cannabinoid-Spray um 3,5 (95%-KI: -4,1 bis -2,9) Punkte auf der NRS zurück; im Placebo-Kollektiv lediglich um 1,6 Punkte ($p < 0,0001$). Die Spastik-bedingten Schmerzen wurden durch das Spray um 3,2 NRS-Punkte (95%-KI: -3,8 bis -2,6) reduziert, in der Vergleichsgruppe aber nur um 1,8 Punkte (95%-KI: -2,4 bis -1,2). Auch dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,0013$).

Eine weitere Möglichkeit, in der Praxis den Grad der Spastik abzuschätzen, bietet die modifizierte Ash-worth Skala. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil des THC/CBD-Sprays von -0,24 (95%-KI: -0,38 bis -0,10; $p = 0,0007$). Bei 22,6% der Verum- und 13,2% Placebo-Gruppe traten unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Somnolenz und Diarrhö auf, die hauptsächlich als mild bzw. moderat eingestuft wurden.

Unter anderem auf Basis dieser Studienergebnisse hat das IQWiG dem Cannabinoid-Mundspray im August 2018 einen Zusatznutzen für die mittelschwere bis schwere MS-bedingte Spastik attestiert. Der entsprechende Beschluss des G-BA wird für Anfang November des Jahres erwartet. **GS**

R Markovà J et al.: Sativex® as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. Int J Neuroscience 2018 (Epub 24. Mai; doi.org/10.1080/00207454.2018.1481066 2018)

THC/CBD-haltiges Oromukosalspray: Sativex®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181128

„THERE´S BEEN A LOT OF RESEARCH LATELY ON YOUR CONDITION, NOW I´M SORRY I DIDN´T ANY OF IT."

KKNMS

Neurologen/innen, Studienschwestern, Pflege- und Rehapersonal mit Schwerpunkt MS soll diese App des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) eine strukturierte Arbeitshilfe sein. Schrittweise führt sie mittels „Standard Operation Procedure" zur MS-Diagnose, berechnet den EDSS-Wert und präsentiert die im Stufentherapieschema (mit DMSG, DGN, BDN, BDVN) abgestimmten Behandlungsoptionen. Die App fungiert als interaktive Umsetzung der KKNMS-Qualitätshandbücher zu diversen MS-Medikamenten. Eine interaktive Workflow-Tabelle führt durch die Maßnahmen vor, während oder nach der Therapie und befasst sich auch mit speziellen Situationen wie Schwangerschaft und Reisen. Die auch offline verwendbare App ist kostenlos und erhielt im Store 4,3 (von 5) Punkten.

CLEO

An Menschen mit MS richtet sich Biogen mit Cleo. Die App soll den Alltag der Betroffenen erleichtern und kann die Therapie-Adhärenz verbessern. Neben medizinischen Informationen und praktischen Tipps bietet die in vielen Aspekten personalisierbare App ein Tagebuch, das für einen Überblick über die Symptome (und die Stimmung) sorgt, und aus dem sich ein übersichtlicher Bericht zum individuellen Langzeitverlauf generieren lässt. Darüber hinaus finden sich in Cleo speziell für MS-Patienten entwickelte Trainingsprogramme. Schließlich stehen ausgebildete MS-Coaches im Chat direkt für Fragen rund um den Alltag mit MS zur Verfügung. Die produktneutrale und werbefreie App (*www.cleo-app.de*) für iOS und Android ist kostenlos. [ALL-GER-1262]

GesundheitsPortal

Kurz gecheckt: Kostenlos bietet diese App für Patienten verständliche wissenschaftliche Studienzusammenfassungen. Unter 21 Krankheiten lässt sich auch die MS wählen. Es werden „Partnerschaften" eingeräumt, doch ein Industrie-Sponsoring ist (auf den ersten Blick) nicht erkennbar. Aktuell 4,1 von 5 Punkten.

Nusinersen auf dem 4. EAN-Kongress in Lissabon

Wirksam bei Kindern – Erfolge auch bei Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA

Die autosomal-rezessiv vererbte 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) stellt unbehandelt eine der häufigsten genetisch bedingten Todesursachen bei Säuglingen und Kleinkindern dar – doch sie ist keine ausschließlich pädiatrische Krankheit. Auch Jugendliche und Erwachsene leiden an dieser neuromuskulären Erkrankung und sind oft stark in ihrer Alltagsbewältigung beeinträchtigt. Mit der europäischen Zulassung im Mai 2017 steht mit Nusinersen (Spinraza®) sowohl Säuglingen und Kleinkindern als auch Jugendlichen und Erwachsenen erstmals eine spezifische Therapie zur Verfügung. Die Erfahrungen bei erwachsenen Patienten schilderten zwei SMA-Experten auf einem von Biogen unterstützten Satellitensymposium auf dem 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN).

Patienten mit infantiler SMA (Erkrankungsbeginn ≤ 6 Monate) bilden sehr wenig SMN-Protein *(s. Kasten re.)* und erreichen ohne Therapie niemals motorische Meilensteine wie Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen.[1] Sie haben den höchsten Bedarf an intensivmedizinischen bzw. unterstützenden Maßnahmen und werden nur beatmet älter als 2 Jahre, berichtete *Priv.-Doz. Dr. med. Tim Hagenacker,* Essen.

Patienten mit späterem SMA-Beginn (> 6 Monate) bilden größere Mengen des SMN-Proteins und sind zunächst oft weniger schwer erkrankt, können aber im Verlauf erreichte motorische Fähigkeiten wieder einbüßen. Ihre Symptome reichen von Gangunsicherheit über Schluck- und Atembeschwerden bis hin zur Bewegungsunfähigkeit. Kognition und Schmerzempfinden bleiben unbeeinflusst.[2,3]

Der Genmodulator Nusinersen

Antisense Oligonukleotide (ASO) sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Mit dem intrathekal injizierten ASO Nusinersen existiert erstmals eine gezielte Therapie der 5q-assoziierten SMA, die modulierend in die Transkription des (oft dysfunktionalen) SMN2-Gens eingreift.[4] Dadurch wird die Produktion von funktionsfähigem SMN-Protein erhöht[5] und das Überleben der Motoneuronen ermöglicht.[6] Das Genom bleibt dabei unverändert. Durch die Therapie mit Nusinersen können SMA-Patienten aller Altersgruppen motorische Meilensteine erreichen und Muskelfunktionen verbessern bzw. erhalten, wie es bei unbehandeltem Krankheitsverlauf bislang nicht beobachtet wurde.[6-8]

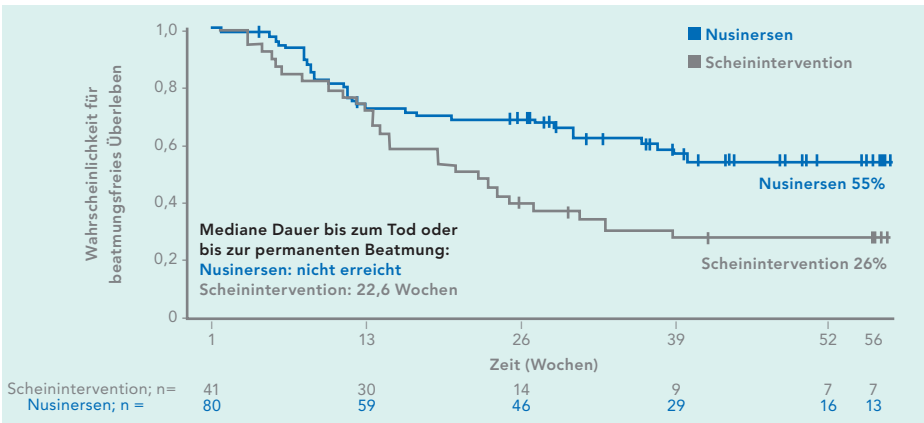


Abb. 1 In der Studie ENDEAR war die Rate an „ereignisfreiem Überleben" unter Nusinersen signifikant höher als unter der Scheinintervention [mod. nach 14]

Survival of Motor Neuron (SMN)[17-21]
Aufgrund einer homozygoten Deletion oder Mutation des SMN1-Gens auf Chromosom 5 wird das für spinale und bulbäre α-Motoneuronen überlebenswichtige SMN-Protein bei SMA-Patienten in unzureichender Menge produziert. Dies führt zur fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur – in schweren Fällen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen und Tod. Aufgrund des progredienten Charakters verschlechtern sich die Symptome der Patienten ohne Therapie. Der Schweregrad der SMA korreliert stark mit der Zahl an Kopien (0 – 8) des paralogen SMN2-Gens, das pro Kopie rund 10% an funktionsfähigem SMN-Protein bildet. Hier setzt die Therapie mit Nusinersen an.

Progredienter Verlust alltagsrelevanter Funktionen

Wie *Dr. med. Claudia Wurster*, Ulm, in Lissabon berichtete, äußern erwachsene SMA-Patienten vor allem Angst vor dem Verlust ihrer Unabhängigkeit. Sie fragen sich, wie lange sie die PC-Tastatur noch bedienen, ihren Beruf ausüben, sich alleine ankleiden und alleine essen können. Diese Befürchtungen sind angesichts der Progredienz der SMA realistisch, denn *Wurster* zufolge können Fähigkeiten wie eigenständiges Waschen, Umziehen, Essen oder Schreiben mit der Zeit verloren gehen.[9] Um den Verlust einzelner, für viele SMA-Patienten entscheidender Fähigkeiten wie Computer- oder Rollstuhl-Bedienung zu verhindern, sollte die Erkrankung in jedem Lebensalter zumindest stabilisiert werden. Eine Stabilisierung betrachteten in einer europäischen Befragung von 822 Patienten mit später einsetzender SMA in der Tat > 81% für sich als wichtigen Fortschritt.[9] Hierzu kann ein früher Therapiebeginn beitragen.

Behandlungseffekte und Therapieziele bei Erwachsenen

Das übergeordnete Therapieziel bei erwachsenen SMA-Patienten besteht im

®GFI. Der Medizin-Verlag

Erhalt der sozialen Teilhabe und der Lebensqualität. Zur Beurteilung der Behandlungseffekte ist zumeist eine Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr erforderlich.[10]

Allerdings sind nicht alle motorischen Veränderungen durch validierte Instrumente wie die Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) und das Revised Upper Limb Module (RULM) etc. abbildbar. Vor allem subjektive Aspekte, insbesondere die Lebensqualität der Patienten, werden bislang noch wenig berücksichtigt, hob *Hagenacker* in Lissabon hervor. Dazu geeignet sind zwei Skalen: So erfasst die „SMA Functional Rating Scale" (SMAFRS) die Fähigkeiten und das Maß an Unabhängigkeit beim Essen, Anziehen, Baden und der Mobilität.[11,12] Und mit dem „SMA Health Index" (SMA-HI) werden Krankheitsbelastung, Fatigue, emotionale Gesundheit und das Maß an sozialer Teilhabe bestimmt.[13] Dabei können schon geringe Besserungen wie das Heben eines Fingers zur Joystick-Bedienung einen Zuwachs an Lebensqualität bedeuten.

Gehfähigkeit und Fatigue besser

Bei Patienten mit später einsetzender SMA zeigen Zwischenergebnisse der offenen Verlängerungsstudie SHINE[7] unter Nusinersen im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) positive Effekte auf die Gehfähigkeit über längere Distanzen und die Ermüdbarkeit. Dies war auch in einer aktuellen Analyse[8] bei 14 noch gehfähigen Patienten (2 bis 15 Jahre alt) der offenen Studien CS2 und CS12 der Fall: In der fast dreijährigen Beobachtung kam es im 6MWT unter der Therapie u. a. zu einer Verlängerung der medianen Gehstrecke (initial 250,5 m) um 98 m und einer Stabilisierung oder Abnahme des medianen Fatigue-Levels (initial 14,8%) um 3,8%.

Überleben verbessert, Meilensteine erreicht

An den zwei zulassungsrelevanten Doppelblindstudien zu Nusinersen hatten 260 SMA-Patienten teilgenommen: Die Studie ENDEAR[14] zur infantilen SMA hatte unter dem Genmodulator u. a. signifikante Vorteile in der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) und im Gesamtüberleben (s. *Abb. 1, S. 1*) ergeben. Bei infantiler SMA kann Nusinersen lebensrettend sein. Der GB-A hat Spinraza® hier einen „erheblichen Zusatznutzen" attestiert. Und die Studie CHERISH[15] zur später einsetzenden SMA hatte Vorteile für den Genmodulator auf der HFMSE und im RULM gezeigt. Alle bisherigen Studien ergaben für Nusinersen zudem ein positives Nutzen-Risiko-Profil.

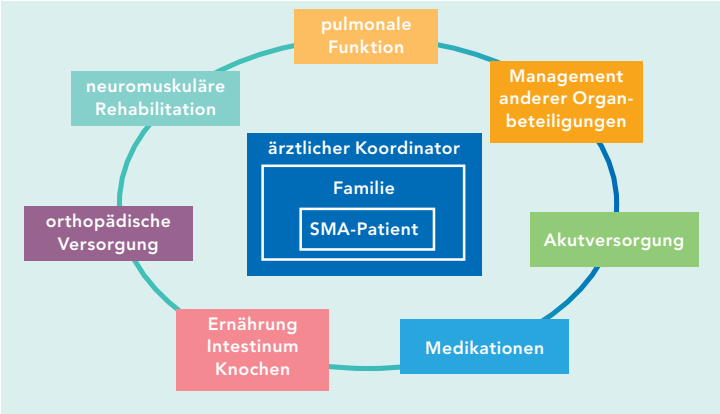


Abb. 2 Die Betreuung von SMA-Patienten sollte nach Möglichkeit multidisziplinär erfolgen [mod. nach 16]

Interdisziplinäre Betreuung

Da die SMA mit gastrointestinalen, orthopädischen (Skoliose), respiratorischen (Ateminsuffizienz) und zahlreichen anderen Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen einhergeht, bedürfen die Patienten (und ihre Familien) über die medikamentöse Therapie hinaus einer umfassenden interdisziplinären Betreuung, betonte *Hagenacker*. Gefragt sind dabei neben Neurologen bzw. Neuropädiatern und den Hausärzten auch Pneumologen und Orthopäden, ergänzt durch Sprach- und Physiotherapeuten, genetischen und Ernährungsberatern und (psycho-)sozialen Betreuern (*Abb. 2*).[16] Da die SMA progredient verläuft, bedarf es eines guten Managements – vor allem beim Übergang ins Erwachsenenalter, so *Hagenacker.*

Fazit: Nusinersen bietet neue Lebensperspektiven

Nusinersen ist das derzeit einzige für die kausale Therapie der SMA zugelassene Medikament – unabhängig vom Alter der Patienten und vom Schweregrad der Erkrankung. Es kann die Perspektiven der Betroffenen verbessern[14,15] und sollte frühestmöglich nach der Diagnosestellung eingesetzt werden.[4]

Die Therapie sollte in spezialisierten SMA-Zentren erfolgen; eine Liste findet sich unter *http://bit.ly/SMA-DGM*. Für die frühe, zweifelsfreie Diagnose bietet das Unternehmen ARCHIMED Life Science GmbH für niedergelassene Ärzte unter *www.sma-diagnostics.com* kostenfrei einen SMA-Gentest an.

Literatur

1. Faravelli I et al., Nat Rev Neurol 2015; 11(6): 351-59; 2. von Gontard A et al., Neuromuscul Disord 2002; 12(2): 130-6; 3. Battista V et al., Understanding Spinal Muscular Atrophy (SMA); Cure SMA Care Series; Stand Aug. 2016; 4. Fachinformation Spinraza®, Stand Nov. 2017; 5. Hua Y et al., Genes Dev 2010; 24(15): 1634-44; 6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Summary of opinion (initial authorisation); 21. April 2017; EMA/181654/2017; 7. Castro D, AAN Emerging Science Platform Session #003, 24. 04. 2018; 8. Montes J et al., Neurology 2018; 90(15 Suppl): P2.322; 9. Rouault F et al., Neuromuscul Disord 2017; 27(5): 428-38; 10. Kirschner J, Thieme Praxis Report 2018; 10 (9): 1-12; 11. https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/beurteilung-der-patient-reported-outcomes-pros, zuletzt aufgerufen am 31. 7. 2018; 12. Elsheikh B et al., Muscle Nerve 2009; 40(4): 652-6; 13. Elsheikh B et al., Neurology 2018; 90(15 Suppl): P4.452; 14. Finkel RS et al., N Engl J Med 2017; 377: 1723-32; 15. Mercuri E et al., N Engl J Med 2018; 378: 625-35; 16. Mercuri E et al., Neuromuscul Disord 2018, 28: 103-15; 17. Lefebvre S et al., Cell 1995; 80(1): 155-65; 18. Mailman MD et al., Genet Med 2002; 4(1): 20-6; 19. Monani UR et al., Hum Mol Genet 1999; 8(7): 1177-83; 20. Peeters K et al., Brain 2014; 137(Pt 11): 2879-96; 21. Fallini C et al., Brain Res 2012; 26(1462): 81-92.

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: „BIOGEN – Bringing hope for adults with Spinal Muscular Atrophy", Symposium 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) am 17.6.2018 in Lissabon.
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

NS-GER-0283

Remittierte versus persistierende und late-onset ADHS

Probleme und funktionelles Outcome bei jungen Erwachsenen

Wie sich die ADHS-begleitenden psychischen Symptome und vielfältigen funktionellen Beeinträchtigungen im Langzeitverlauf und insbesondere bei der Transition ins Erwachsenenleben verändern, ist noch weitgehend unklar. Dies wurde nun in Großbritannien anhand der Daten der Environmental Risk (E-Risk) Longitudinal Twin Study im Detail untersucht.

Die E-Risk Longitudinal Twin Study ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie von insgesamt 2232 Zwillingen, die zwischen 1994 und 1995 in England und Wales geboren wurden. Alle Studienteilnehmer wurden im Alter von fünf, sieben, zehn und zwölf Jahren sowie mit 18 Jahren auf ADHS-Symptome untersucht. 359 Studienteilnehmer waren an einer ADHS erkrankt, die 1681 übrigen dienten als Kontrollen.

Für die Auswertung wurden drei zeitliche Muster betrachtet und miteinander sowie mit den Kontrollen verglichen: In der Kindheit aufgetreten und danach persistierende ADHS (n = 54), in der Kindheit aufgetretene und mit 18 Jahren remittierte ADHS (n = 193) und eine lebensgeschichtlich spät aufgetretene (‚late-onset') ADHS (n = 112).

Primärer Fokus lag zum einen auf komorbiden psychischen Krankheiten wie Depression, Substanzmissbrauch, Suizidversuche, Selbstverletzungen etc. nach dem Diagnostic Interview Schedule (DIS). Zum anderen wurden die körperliche Gesundheit (BMI, Nikotinkonsum, Unfälle/Verletzungen), der sozioökonomische Status (Ausbildungs-/Beschäftigungsstatus, Strafregister) und das psychosoziale Outcome (nach Satisfaction with Life Scale, Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Compulsive Internet Use Scale) erfasst.

Die Teilnehmer aller drei ADHS-Gruppen zeigten mit 18 Jahren ein signifikant erhöhtes Risiko, ausbildungs-/beschäftigungslos zu sein, noch am geringsten bei jenen mit late-onset ADHS (50,3% bzw. 64,8% bzw. 33,0 vs. 15,7% der Kontrollen). Das gleiche galt für die Delinquenz (25,9% bzw. 25,0% bzw. 15,3% vs. 7,9% der Kontrollen).

Im Einzelnen fand sich darüber hinaus bei den 193 jungen Erwachsenen mit remittierter ADHS eine schlechtere körperliche Gesundheit und eine niedrigere Lebensqualität gegenüber den Kontrollen, aber – erstaunlicherweise – keine erhöhte Rate an psychiatrischer Komorbidität außer Beziehungsstörung (23,6% vs. 11,9%; Odds Ratio: 1,53; p = 0,033).

Die 54 bzw. 112 Patienten mit einer im jungen Erwachsenenalter persistierenden oder einer late-onset ADHS wiesen dagegen – mit vergleichbar hohen Effektstärken – in ALLEN Bereichen verglichen mit den Kontrollen ungünstigere Befunde auf: Sie litten bspw. signifikant häufiger unter Angst (24,1% bzw. 16,1% vs. 6,4%; OR: 6,07 bzw. 2,91), Depressionen (35,2% bzw. 42,9% vs. 17,9%; OR: 2,73 bzw. 3,41), Beziehungsstörung (38,5% bzw. 35,1% vs. 11,9%; OR: 3,49 bzw. 4,16) und hatten auch häufiger Suizidversuche/Selbstverletzungen (27,8% bzw. 26,8% vs. 13,0%; OR: 2,88 bzw. 2,37) begangen. Sie waren außerdem deutlich häufiger Cannabis-abhängig (OR: 3,91 bzw. 3,96) und Raucher (OR: 2,29 bzw. 2,60).

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

KOMMENTAR

Die Ergebnisse dieser Studie mit den mehrfach in der Kindheit und dann im jungen Erwachsenenalter untersuchten Zwillingen bestätigten weitgehend die Auffassung, dass Symptome und Probleme sowie funktionelle Einschränkungen bei nicht-remittierter ADHS fortbestehen – und auch bei Erkrankung im jungen Erwachsenenalter ausgeprägt sind. Remittierte ADHS-Kranke schnitten diesbezüglich besser ab. Dieser Längsschnittverlauf über längere Zeiträume unterstreicht unter anderem die Notwendigkeit, bei einer ADHS-Erkrankung früh zu intervenieren.

Die zusätzliche Prüfung auf potenziell beitragende Faktoren ergab, dass die gefundenen Gruppenunterschiede nicht durch Variablen wie Intelligenzquotient (IQ) als Kind, Beziehungsstörung im Kindesalter oder gemeinsame familiäre Faktoren der Zwillinge signifikant beeinflusst wurden **JL**

K Agnew-Blais JC et al.: Young adult mental health and functional outcomes among individuals with remitted, persistent and late-onset ADHD. Br J Psychiatry 2018: 1-9 [Epub 29. Juni; doi: 10.1192/bjp.2018.97]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181142

Frage 6: Patienten mit late-onset ADHS hatten gegenüber den beiden anderen ADHS-Gruppe eine relativ niedrigere Rate an

- ☐ **A** nur Ausbildungs-/Beschäftigungslosigkeit
- ☐ **B** nur Delinquenz
- ☐ **C** nur Depression
- ☐ **D** Ausbildungs-/Beschäftigungslosigkeit und Delinquenz
- ☐ **E** Ausbildungs-/Beschäftigungslosigkeit, Delinquenz und Depression

Frage 7: In welchen Gruppen betrug die Delinquenzrate ca. ein Viertel der Teilnehmer?

- ☐ **A** remittierte und persistierende ADHS
- ☐ **B** remittierte und late-onset ADHS
- ☐ **C** persistierende und late-onset ADHS
- ☐ **D** remittierte, persistierende und late-onset ADHS
- ☐ **E** late-onset ADHS und Kontrollgruppe

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

Foto: mauritius images

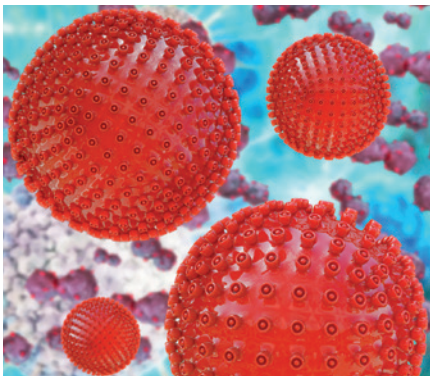
®GFI. Der Medizin-Verlag

Pathologie der Alzheimer-Demenz

Spielen Herpesviren eine maßgebliche Rolle?

Seit den 50er Jahren wird vermutet, dass pathogene Keime zur Entstehung und zur Progredienz der Alzheimer-Erkrankung beitragen könnten (Stichwort „Slow virus"). Jetzt wurden in einer komplexen US-Studie interessante Zusammenhänge zwischen humanen Herpesviren (HHV), den Demenz-relevanten Genen und typischen Alzheimer-Merkmalen festgestellt.

Unter vielen weiteren Ansätzen wurden post mortem Gewebeproben von Patienten mit spät einsetzender Alzheimer-Demenz (AD) und gesunden Kontrollen vier AD-sensible Regionen untersucht: superiorer temporaler Gyrus (STG, n = 137), anteriorer präfrontaler Kortex (APFC, n = 213), inferior frontaler Gyrus (IFG; n = 186) und parahippokampaler Gyrus (PHG, n = 107).



In einer Integration der histopathologischen Befunde (Amyloid-Plaques, Fibrillen) mit Daten zu Virom, Genom (mittels „Whole-exome" DNA und RNA-Sequencing), Transkriptom (in Regionen, die am frühesten einen AD-bedingten Neuronenverlust aufweisen wie entorhinaler Kortex und Hippokampus) und Proteom sowie den verfügbaren Kognitionsbefunden wurden „Probabilistic causal networks" (PCN) für eine präklinische AD konstruiert.

Die Berechnungen ergaben, dass mehrere Viren einen Einfluss hatten. Am stärksten fielen die Befunde zu Lasten des neurotropen humanen Herpesvirus 6A (HHV-6A), 6B (HHV-6B) und 7 (HHV-7) aus. Im Vergleich mit den Kontrollen wurden bei den AD-Patienten etwa doppelt so viel HHV-6A und HHV-7 festgestellt; besonders konsistent waren die Befunde in den AD-Proben in APFC und STG.

Besonders HHV-6A wirkte sich auf vielen Ebenen prominent aus: Seine RNA- bzw. DNA-Menge und -Verteilung sowie die „Viral quantitative trait loci" (vQTL)-Marker zeigten Assoziationen mit AD-Merkmalen, es fand sich eine vermehrte Expression von AD-Risiko-Genloci und eines bedeutenden Teils der AD-Risiko-Gene.

In der Tat wirkte sich HHV-6A am umfassendsten aus und beeinflusste die Gene/Genprodukte, die den APP-Stoffwechsel regulieren in allen Geweben. Bspw. ergab sich durch HHV-6A eine Induktion von Amyloid beta precursor protein binding family B member 2 (APBB2), Bridging Integrator 1 (BIN1), β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1), Clusterin (CLU), Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein (PICALM) und Gamma-secretase subunit presenilin-1 (PSEN1). **JL**

S Readhead B et al.: Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption ... Neuron 2018; 99(1): 64-82

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181143

KOMMENTAR

Die in dieser Netzwerkauswertung gefundenen Zusammenhänge liefern den Autoren zufolge „eine überzeugende Evidenz" dafür, dass spezifische Viren-Species, hier HHV, zu den neuropathologischen Alzheimer-Veränderungen beitragen. Anders als die meisten anderen Viren können sich HHV-6 und HHV-7 in subtelomerische Regionen der Wirtschromosome integrieren. Sollte sich dies bestätigen, eröffnet sich die Chance, die bei AD überrepräsentierten Herpes-Stämme mit spezifischen antiviralen Medikamenten zu bekämpfen. Bislang handelt es sich allerdings nur um eine (attraktive) Hypothese. Ob die Viren ein kausales Element sind oder doch nur „opportunistische Passagiere der Alzheimer-Neurodegeneration", ist noch unklar.

Frage 8: HHV-6A und HHV-7 fanden sich gehäuft in

- ☐ **A** APFC und IFG
- ☐ **B** APFC und STG
- ☐ **C** IFG und STG
- ☐ **D** IFG und PHG
- ☐ **E** STG und PHG

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

Foto: fotoliaxrender – Fotolia

Mütterliches Mikrobiom und kindlicher Autismus

Eine tierexperimentelle Studie deutet darauf hin, dass das mütterliche Mikrobiom über immunologische Effekte einen Einfluss auf die Entstehung von Autismus bei den Kindern haben könnte. Im Autismusmodell der Polyl:C-induzierten murinen maternalen Immunaktivierung (MIA) konnte die vor der Konzeption erfolgte Mikrobiom-Transplantation die Suszeptibilität für eine MIA-assoziierte ZNS-Entwicklungsstörung von Maus zu Maus transferiert werden. Vermittel wird dies wohl über eine Modulation der mütterlichen Immunreaktionen, denn die Ausschaltung des IL-17a-Signalwegs schützte die Nachkommenschaft.

Lammert CR et al.: Cutting Edge: Critical roles for microbiota-mediated regulation of the immune system. J Immunol 2018; 201(3): 845-50

NDMA-Antagonist MK-0657 gegen Dyskinesien?

In einer Phase-Ib-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einzeldosis des NR2B-selektiven N-Methyl-D-Aspartat (NDMA)-Antagonisten MK-0657 bei 22 Parkinson-Patienten geprüft. Mit 7 mg MK-0657 wurden zwar die angestrebten durchschnittlichen Plasma-Maximalspiegel von 400 nM erreicht, doch die Substanz hatte weder auf die Dyskinesien noch auf die motorische Funktionen der Patienten einen signifikanten Effekt.

Herring WJ et al.: A Phase Ib Randomized Controlled Study to Evaluate the Effectiveness ... Clin Neuropharmacol. 2017; 40(6): 255-60

ADHS: Fasoracetam bessert den Globalzustand

In einer fünfwöchigen offenen Placebo-kontrollierten Studie wurde der Aktivator des metabotropen Glutamat-Rezeptors (mGluR) Fasoracetam (NFC-1) bei 30 Jugendlichen mit ADHS und Mutationen in den mGluR-Netzwerk-Genen eingesetzt. NFC-1 (bis zu 400 mg) führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Besserung des Globalzustandes nach den Scores von Clinical Global Impressions–Improvement und –Severity: Sie nahmen von 3,79 bzw. 4,83 zu Baseline auf 2,33 bzw. 3,86 in Woche 5 ab (je $p < 0{,}001$). Auch die Parental Vanderbilt-Scores besserten sich unter der Therapie mit NFC-1 bei den Teilnehmern mit mGluR Tier 1-Varianten signifikant ($p < 0{,}035$). In der Inzidenz von Nebenwirkungen unterschieden sich Verum und Placebo nicht.

Elia J et al.: Fasoracetam in adolescents with ADHD and ... Nat Commun 2018; 9(1): 4 [Epub 16. Jan.; doi: 10.1038/s41467-017-02244-2]

Vergleich mit anderen PNP-Patienten

Parameter für die frühere TTR-FAP-Diagnose

Eine Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) wird oft um Jahre verspätet diagnostiziert (und behandelt). Ärzte befassten sich mit möglichen klinischen und Testbefunden, die eine frühere Diagnose ermöglichen könnten.

Ihre zur TTR-FAP erhobenen Patientendaten glichen die Mainzer Ärzte mit denen von Patienten mit Polyneuropathien anderer Ätiologien ab. Sie untersuchten 24 Patienten mit symmetrischer TTR-FAP (25% Stadium I, 75% im Stadium II) und 48 mit einer diabetischen Polyneuropathie (dPNP) mittels quantitativen sensorischen Testings (QST), Bestimmung der sympathischen Hautreaktion (SSR) und Herzratenvariabilität (HRV) sowie Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Erhoben wurden auch die Beeinträchtigungen nach dem Neurological Impairment Score (NIS) und dem Neurological Disability Score (NDS). Beide Patienten-Gruppen waren nach Geschlecht und vorhandenen Schmerzen gematcht. Die aus dem TTR-FAP/den-Vergleich resultierenden Diskriminatoren wurden in einer Gruppe von Patienten mit Chemotherapie-induzierter PNP (CIN) und chronisch inflammatorischer demyelinisierender PNP (CIDP) validiert.

Erwartungsgemäß wiesen die TTR-FAP-Patienten niedrigere NDS-Scores (4,4 vs. 6,6) sowie mehr Muskelschwäche und höhere NIS-Scores (17,2 vs. 6,7) auf als die dPNP-Patienten. Unter den sensiblen Störungen (z-Scores) bestanden bei ihnen signifikant häufiger eine Beeinträchtigung in der Kälte-Wahrnehmung (p = 0,024) und in der Kalt-Warm-Unterscheidung (p = 0,019) sowie eine mechanische Hyperalgesie (p = 0, 029) an den Händen. Letztere kam bei den dPNP-Patienten praktisch nicht vor. Die SSR an der oberen Gliedmaße (p = 0,022), sowie die HRV und die ulnare und surale NLG (je $p < 0,05$) waren bei den Patienten mit TTR-FAP signifikant stärker ausgeprägt als bei den dPNP-Patienten.

Am stärksten unterschieden sich die TTR-FAP- von den dPNP-Patienten durch die Kombination aus ulnarer sensibler NLG, gestörter Kälte-Empfindung und Hyperalgesie (Wilk's lambda: 0,61). Damit konnten 82,0% der Fälle der Diagnose korrekt zugeordnet werden. Mit dieser Befundkombination ließen sich in der Validierung 86,7% Patienten gegenüber der CIN und 68% gegenüber der CIDP (nur ulnare sensible NLG-Bestimmung) abgrenzen. **HL**

KOMMENTAR

Eine verlangsamte ulnare sensible NLG, beeinträchtigte Kälte-Empfindung und mechanische taktile Hyperalgesie an den Händen charakterisierte die TTR-FAP-Patienten in der Studie am besten. Anhand dieser leicht untersuchbaren Parameter dürfte sich die Erkrankung im Alltag am ehesten von anderen Polyneuropathien abgrenzen lassen.

S Escolano-Lozano F et al.: Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. Brain Behav 2017;8(1): e00889 [19. Dez; doi: 10.1002/brb3.889; eCollection Jan 2018]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181162

Jetzt bei hATTR-Patienten zugelassen

Inotersen zur Behandlung der Polyneuropathie

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine systemische, progressiv und tödlich verlaufende vererbbare Krankheit, die den Betroffenen zunehmend ihre Eigenständigkeit nimmt. Das Antisense-Oligonukleotid Inotersen wurde erfolgreich zur Behandlung der Polyneuropathie (Stadium 1 und 2) eingesetzt. Die Krankheitsmerkmale und Studienresultate wurden auf einer Pressekonferenz des Unternehmens Akcea in Frankfurt erläutert. Seit 11. Juli ist Inotersen in der EU für diese Indikation zugelassen.

Aufgrund der Bildung und Aggregation des veränderten Serumproteins Transthyrethin (TTR) kommt es bei der hATTR zu Amyloid-Ablagerungen in verschiedenen Bereichen des Körpers, schilderte *Prof. Arnt V. Kristen*, Heidelberg. Es tritt ein progredienter Verlust sensorischer, motorischer und autonomer Funktionen auf, vor allem der unteren Extremitäten. In der Regel erkranken die Patienten im 25.–35. Lebensjahr und sterben drei bis 15, oft zehn Jahre danach. Die heterogene Symptomatik mit unterschiedlichen Mutations- und Subtypen sowie die Seltenheit der Erkrankung führen aber häufig zu einer verspäteten Diagnose.

Die Zulassung des Antisense-Oligonukleotids basiert auf der Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie NEURO-TTR (n = 172), die unter dem subkutan injizierten Inotersen (2 x wöchentl. 300 mg, n = 112) einen erheblichen Rückgang der TTR-Werte belegt – unabhängig von der Form der Mutation oder vom Krankheitsstadium. Bei raschem Wirkeintritt fanden sich für Inotersen gegenüber Placebo signifikante Vorteile für beide primären Endpunkte. Dies betraf nach 66 Wochen den neuropathischen Krankheitsverlauf nach dem modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) und die Lebensqualität nach dem Norfolk QoL-DN (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy).

Der mNIS+7-Score fiel um 19,7 Punkte vorteilhafter aus als unter Placebo und der neurologische Status hatte sich nach 15 Monaten bei 47,1% der hATTR-Patienten verbessert oder stabilisiert, der Unterschied gegenüber Placebo war hochsignifikant (p = 0,00000004). Ein ähnlicher Effekt wurde auch im Norfolk QOL-DN-Score mit einem Vorteil von 11,7 Punkten zugunsten Inotersen und einer Verbesserung oder Stabilisierung bei 54,8% der Patienten (p = 0,0006 vs. Placebo) gesehen. Dabei profitierten, betonte *Kristen*, Patienten im Polyneuropathie-Stadium 1 und 2 sowie mit und ohne Kardiomyopathie gleichermaßen. Daten der Verlängerungsstudie NEURO-TTR-OLE zeigen darüber hinaus, dass die Therapie auch nach weiteren 12 Monaten vorteilhaft war.

Da die Therapie mit einem Risiko für Thrombozytopenie und Glomerulonephritis (in NEURO-TTR je 3 Patienten [3%]) einhergeht, wurde für das Risikomanagement ein gezieltes Monitoring mit regelmäßigen Laborkontrollen entwickelt, um deren Anzeichen frühzeitig erkennen und entgegenwirken zu können.

Zusammenfassend erscheinen die signifikante, anhaltende Stabilisierung des Krankheitsverlaufs und das Plus an Lebensqualität durch Inotersen in der Therapie dieser lebensbedrohlichen Krankheit als ein wesentlicher Fortschritt. **JL**

ROUND TABLE

„Antisense: Next Level RNA-Targeting" 12. Juli 2018, Frankfurt. Veranstalter: Akcea
Inotersen: Tegsedi™
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181163

®GFI. Der Medizin-Verlag

Persistierende Beeinträchtigung nach Schlaganfall

Pilotstudie: Roboter-Training bessert die Arm/Hand-Funktion

Eine Robotik-gestützte Rehabilitation bei Patienten nach Schlaganfall hat sich mittlerweile weit verbreitet. Die Gerätschaften sind meist sperrig (und teuer), jetzt wurde ein sehr kompaktes Trainingssystem entwickelt. Die Effekte eines Trainings mit dem neuen Gerät auf die Funktionalität auf die obere Extremität untersuchten jetzt koreanische Mediziner in einer Pilotstudie.

15 Patienten mit einer Hemiplegie nach Schlaganfall, der sich vor durchschnittlich 44 Monaten ereignet hatte, unterzogen sich einem Training mit Neuro-X®. Bei diesem System wird der hemiplege Arm an eine am Gerät angebrachte Schiene fixiert und der Patienten übt Bewegungen aus, um am Bildschirm (in Spielform gestellte) Aufgaben zu lösen. Das Gerät bietet sechs Übungs-Modi sowie isometrische und isokinetische Messungen der Muskelstärke.

Das sechswöchige Trainingsprogramm beinhaltete drei 40-minütige Sitzungen pro Woche. Seine Wirksamkeit wurde anhand verschiedener validierter Instrumente geprüft: Fugl-Meyer Assessment für die obere („upper") Extremität (FMA-UE), Handfunktionstest (HFT), modifizierte Ashworth Scale (mAS) und MMST. 14 Patienten waren auswertbar.

Während sich in der ersten sechswöchigen Nicht-Interventions-Phase keine signifikanten Veränderungen ergaben, zeigten sich nach dem sich anschließenden Sechswochen-Training signifikante Besserungen. So stiegen jeweils signifikant die Scores des FMA, HFT und sogar des MMST (je $p > 0{,}05$), nicht aber der mAS-Wert. Die Details:

Im Durchschnitt signifikant stiegen die FMA-UE-Gesamtscore (von 30,71 auf 33,64; $p = 0{,}001$) sowie der proximale (von 23,36 auf 25,50; $p = 0{,}001$) und der distale Subscore (von 7,50 auf 8,14; $p = 0{,}041$). Außerdem verbesserte sich nach dem HFT die Handgriffstärke (von 6,14 auf 7,29; $p = 0{,}017$), die Werte des Box and Block Tests (von 10,50 auf 15,07; $p = 0{,}008$) und der NHPT-Score (von 14,50 auf 12,71; $p = 0{,}043$). Sogar die Kognition nach dem MMST zeigte eine leichte, wenngleich signifikante Verbesserung (von 27,36 auf 28,50 Punkte; $p = 0{,}013$). Der Rückgang des MAS-Scores (von 2,07 auf 2,00) erreichte dagegen keine Signifikanz ($p = 0{,}317$). Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf. **JL**

S Kim GW et al.: Effects of newly developed compact robot-aided upper extremity training system (Neuro-X®) in patients with stroke: A pilot study. J Rehabil Med 2018; 50(7): 607-12
Mehr Infos:
www.neuro-depesche.de/181155

Foto: mauritius images

Prämorbider Bluthochdruck

Disposition für lakunäre Infarkte?

Inwieweit der prämorbide Blutdruckverlauf über 15 Jahre mit einem späteren lakunären bzw. nicht-lakunären Ereignis (TIA oder Infarkt) verbunden ist, stand im Fokus einer populationsbasierten Studie. Vor allem bei Patienten unter 65 Jahren wirkte sich ein früherer Bluthochdruck erheblich aus.

Ein kürzlicher Anstieg des Blutdrucks ist deutlich stärker mit einer tiefen intrazerebralen Hämorrhagie assoziiert als mit einer lobaren intrazerebralen Hämorrhagie. Nun wurde die Hypothese aufgestellt, dass dies auch für den lakunären und nicht-lakunären Infarkt zutrifft. Dazu wurde der altersspezifische Blutdruckverlauf vor den unterschiedlichen Ereignissen verfolgt. Anhand der Daten der Oxford Vascular Study (OXVASC) wurden die über 15 Jahre aufgezeichneten Blutdruck-Werte von 2134 Infarkt-TIA-Patienten ausgewertet. Bei 2085 (97,7%) war mindestens ein prämorbider Blutdruck-Wert aufgezeichnet worden, so dass 44 496 Werte zur Verfügung standen. 1250 Patienten hatten einen Infarkt, 835 eine TIA, 309 ein lakunäres Ereignis.

Bei den 493 Patienten im Alter < 65 Jahren bestand hinsichtlich einer Hypertonie-Prävalenz zwischen jenen mit lakunären und jenen mit nicht-lakunären Ereignissen kein signifikanter Unterschied (48,4% vs 41,2%; $p = 0{,}20$). Eine signifikante Differenz zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich jedoch beim mittleren prämorbiden Blutdruck. Dieser war im 15-Jahresverlauf bei den Patienten mit lakunären Ereignissen im Durchschnitt signifikant höher als bei den Patienten mit nicht-lakunären Ereignissen (systolischer Wert: 138,5 vs 133,3 mmHg, $p = 0{,}004$; diastolischer Wert: 84,1 vs 80,9 mmHg, $p = 0{,}001$).

Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang für höhere Werte kurz vor dem Ereignis: In den 30 Tagen vor dem Ereignis betrug der systolische Blutdruck in den beiden Gruppen 152,7 vs. 135,3 mmHg ($p = 0{,}009$), der diastolische Wert 87,9 vs. 80,8 mmHg ($p = 0{,}05$). Dies war auch für die mittleren Werte ≤ 1 Jahr vor dem Ereignis der Fall (145,8 vs. 134,7 mmHg; systolisch, $p = 0{,}001$ bzw. 86,1 vs. 80,4 mmHg diastolisch; $p = 0{,}0001$). Schließlich fielen auch die maximalen Werte fünf Jahre vor dem Ereignis bei den Patienten mit lakunärem Infarkt im Durchschnitt signifikant höher aus (systolisch 173,7 vs. 158,6 mmHg; $p = 0{,}0001$ bzw. diastolisch 102,3 vs. 94,2 mmHg; $p < 0{,}0001$). Dies traf auch in den fünf Jahren auf einen anhaltenden erhöhten, aber < 160 mmHg betragenden systolischen Blutdruck-Wert zu. All diese signifikanten Unterschiede galten jedoch nicht für die über 65 Jahre alten Patienten.

Dies stärkt die Hypothese, dass der kurz oder mittelkurz vor einem lakunären Ereignis gemessene Blutdruck bei „jüngeren" Patienten in der Ätiologie eine direkte Rolle spielt. Dies stimmt auch mit früheren Autopsiestudien-Resultaten und mit der Beobachtung überein, dass die Blutdrucksenkung bei diesen jüngeren Patienten einem Rezidiv effektiv vorbeugt. **GS**

S Linxin Li et al.: Time course of blood pressure ... Neurology 2018; 90: e1732-e1741 [Epub 15. Mai; doi:10.1212/WNL.0000000000005526]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181119

*Schlaganfallprophylaxe mit Apixaban bei Patienten mit VHF**

Effektivitäts- und Verträglichkeitsdaten aus dem deutschen Versorgungsalltag

Das Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulans (NOAC) Apixaban (Eliquis®) hatte in der Phase-III-Studie ARISTOTLE [1] seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Prophylaxe von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF)* gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin gezeigt. Ergebnisse einer retrospektiven Datenbankanalyse† zum Vergleich von Apixaban mit dem VKA Phenprocoumon weisen nun darauf hin, dass der Einsatz dieses NOACs auch in der täglichen Praxis mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien‡,§ sowie für schwere Blutungen‡,§ assoziiert sein kann.[2] Damit ergänzen diese Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag† die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie.

Apixaban ist seit 2012 aufgrund des u. a. in der ARISTOTLE-Studie [1] gezeigten positiven Nutzen-Risiko-Profils zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem VHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor** für einen Schlaganfall††.[3]

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie mit 18 201 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von median 1,8 Jahren erwies sich der orale direkte Faktor Xa-Inhibitor gegenüber Warfarin in einigen wichtigen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten als signifikant überlegen: Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien§ wurde relativ um 21% reduziert (p = 0,01). Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle§ war unter Apixaban relativ um 49% vermindert, während die Raten an Schlaganfällen§ mit ischämischer oder unbekannter Ursache vergleichbar waren (0,97% vs. 1,05% pro Jahr). Gleichzeitig war das Risiko für schwere Blutungen§ bzw. schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen (CRNM) relativ um 31% bzw. 32% verringert und das für intrakranielle Blutungen§ um relativ 58% (je $p < 0,001$). Schwere gastrointestinale Blutungen§ kamen in beiden Armen vergleichbar selten vor (0,76% versus 0,86% pro Jahr).

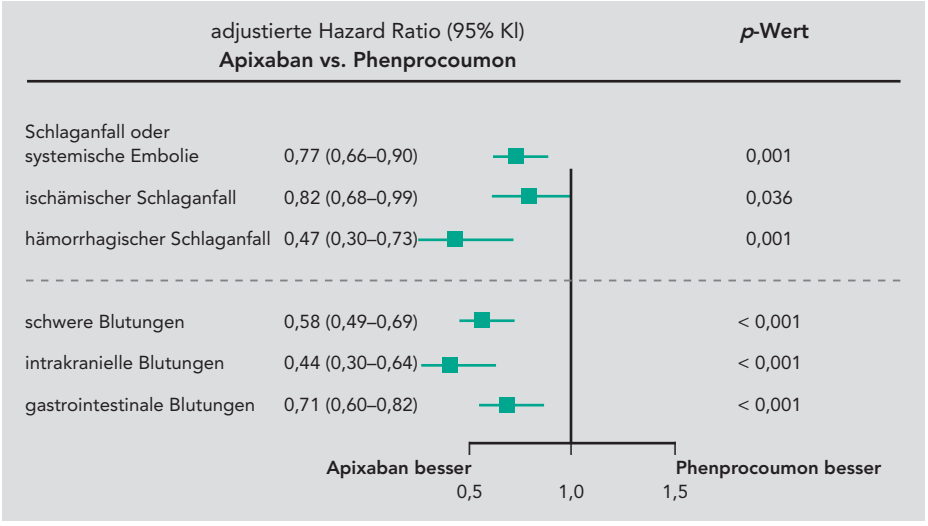


Abb. 1: Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch) oder systemische Embolien‡,§ sowie schwere Blutungsereignisse‡,§ unter Apixaban vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag†; Ergebnisse der Hauptanalyse mittels Cox-Regression; mod. nach Hohnloser et al., 2018 [2]

Real-World-Daten: Apixaban vs. Phenprocoumon

Hohnloser et al. veröffentlichten 2018 [2] die Ergebnisse einer retrospektiven Datenbankanalyse† aus dem deutschen Versorgungsalltag zur Effektivität und Verträglichkeit der Schlaganfallprophylaxe mit Antikoagulanzien bei Patienten mit VHF*. Analysiert wurden anonymisierte Krankenversicherungsdaten von 61 205 Erwachsenen, denen zwischen Jan. 2013 und Dez. 2015 wegen eines neudiagnostizierten VHF* ein NOAC oder das VKA Phenprocoumon zur Schlaganfallprophylaxe verschrieben worden war. Betrachtet wurden relevante Ereignisse, die bis Ende Mrz. 2016 auftraten. Der Behandlungseffekt wurde mittels Cox-Regression ermittelt, wobei die Daten für mögliche demografische und klinische Störfaktoren adjustiert wurden.

16,5% der Patienten (n = 10 117) hatten Apixaban erhalten und 38,9% (n = 23 823) Phenprocoumon, die übrigen ein anderes NOAC.[2] Der Einsatz von Apixaban war gegenüber Phenprocoumon mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien‡,§ assoziiert *(Abb. 1)*, und das Risiko für einen ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfall war ebenfalls vermindert. Auch bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich zwischen Apixaban und dem VKA Unterschiede: So war Apixaban sowohl für im Krankenhaus behandelte schwere Blutungen‡,§ als auch für intrakranielle und gastrointestinale Blutungen‡,§ mit einem reduzierten Risiko assoziiert.

Bei VHF*: Apixaban in Standard- und reduzierter Dosierung

Die Behandlung mit Apixaban erfolgt laut Fachinformation standardmäßig mit 5 mg 2x täglich. Diese sollte nur dann auf 2,5 mg 2x täglich reduziert werden, wenn zwei der folgenden drei Kriterien vorliegen (ABC-Regel): Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl. Liegt bei einem Patienten unabhängig davon eine schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min)‡‡, reicht dies als alleiniges

©GFI. Der Medizin-Verlag

Kriterium für eine Dosisreduktion von Apixaban aus. In der ARISTOTLE-Studie wurden 4,7% der Patienten, die die Dosisreduktionskriterien§§ der Studie erfüllten, mit der reduzierten Dosis von 2,5 mg 2x täglich behandelt. Eine nach Dosierung stratifizierte Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie lässt darauf schließen, dass das NOAC unabhängig von einer für den Patienten erforderlichen Dosisreduktion im Vergleich zu Warfarin mit einem geringeren Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien (*p* für Interaktion: 0,22) bzw. schwere Blutungen (*p* für Interaktion: 0,21) assoziiert war.[1]

Konsistenz zwischen Standard- und reduzierter Dosierung

Auch in der retrospektiven Datenbankanalyse† im deutschen Versorgungsalltag [2] schien Apixaban im Vergleich zu Phenprocoumon bei Patienten mit VHF* vorteilhaft zu sein. Der retrospektiven Datenbankanalyse zufolge waren 63% der Patienten der Apixaban-Gruppe mit 5 mg 2x täglich und 37% mit 2,5 mg 2x täglich behandelt worden. Verglichen mit der Standarddosisgruppe waren die Patienten mit der reduzierten Apixaban-Dosis um im Mittel elf Jahre älter (70,4 versus 81,6 Jahre), hatten ein höheres mittleres Blutungsrisiko (CHA_2DS_2-VASc-Score 3,5 versus 4,9) und litten unter mehr Komorbiditäten. Auch hier waren die wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit konsistent zu den Gesamtergebnissen: Im Vergleich zu Phenprocoumon war der Einsatz von Apixaban mit einem geringeren Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien‡,§ assoziiert – die Apixaban-Dosierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf dieses Ergebnis *(Abb. 2)*.[2] Auch bei schweren Blutungen‡,§ deuten die Daten für beide Apixaban-Dosierungen auf ein geringeres Risiko versus Phenprocoumon hin *(Abb. 2)*.[2]

FAZIT: Im deutschen Versorgungsalltag war Apixaban gegenüber dem VKA Phenprocoumon mit signifikant weniger Schlaganfällen oder systemischen Embolien‡,§ assoziiert, bei signifikant geringerem Risiko für schwere Blutungen‡,§. Wie vordefinierte Subgruppenanalysen der retrospektiven Datenbankauswertung zeigen, war Apixaban sowohl in der Dosierung mit 5 mg 2x täglich als empfohlene Standarddosierung als auch mit 2,5 mg 2x täglich als reduzierte Dosis für ausgewählte Patienten wirksam und verträglich. Damit ergänzen die Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungsalltag die positiven Daten der zulassungsrelevanten ARISTOTLE-Studie. Bei der Anwendung sollten die Empfehlungen zur Dosisreduktion beachtet werden.*** [3]

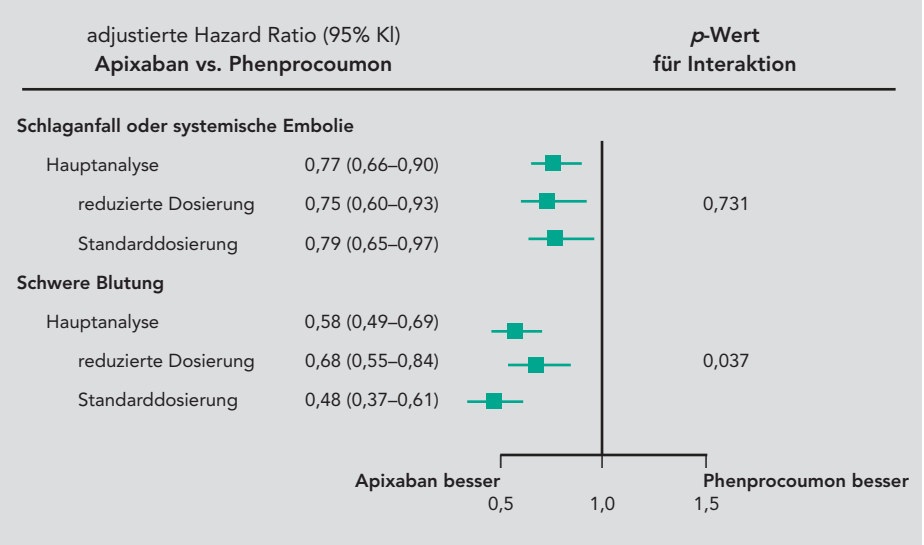


Abb. 2: Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch) oder systemische Embolien‡,§ sowie schwere Blutungsereignisse‡,§ unter Apixaban in Standarddosierung (5 mg 2x tgl.) bzw. reduzierter Dosierung (2,5 mg 2x tgl.) vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag†; mod. nach Hohnloser et al., 2018 [2]

** VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern*

† Limitationen: Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität • Die Definitionen der Endpunkte unterscheiden sich teilweise von denen der RCTs und sind mittels ICD-10-Codes erhoben • Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit für Kodierungsfehler und fehlende Daten • Eine Adjustierung ist nur für die bekannten demographischen und klinischen Baseline-Charakteristika möglich. Für potentielle nicht beobachtbare Confounder kann nicht adjustiert werden • Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zu • Bestimmte spezifische Patientenmerkmale wie z. B. Laborparameter (INR, GFR etc.) sind nicht verfügbar • OTC-Medikationen wie ASS oder NSAR können nicht erfasst werden

‡ Im Krankenhaus behandelte Schlaganfälle/SE und Blutungen, die bei Entlassung anhand der ICD-10 GM kodiert wurden (ICD-10 GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)

§ Die in der Studie von Hohnloser et al. verwendeten Definitionen für Schlaganfälle/systemische Embolien und Blutungen unterschieden sich von jenen, die in der ARISTOTLE-Studie [1] genutzt wurden

*** wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II)*

†† Detaillierte Informationen zu den Indikationen und Dosierungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen

‡‡ bei Kreatinin-Clearance < 15 ml/min und/oder Patienten unter Dialyse: nicht empfohlen

*§§ Dosisreduktion in der ARISTOTLE-Studie auf 2,5 mg 2x tgl., wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien vorlagen (ABC-Regel): Alter (**A**ge) ≥ 80 Jahre, Körpergewicht (**B**ody weight) ≤ 60 kg oder Serumkreatinin (**C**reatinine) ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l)*

**** VHF*: Gemäß den aktuellen Fachinformationen sollte die Dosierung von Apixaban von 5 mg 2 x tgl. auf 2,5 mg 2 x tgl. nur reduziert werden, wenn eine schwere Niereninsuffizienz vorliegt (CrCl 15–29 ml/min) oder wenn zwei der drei folgenden Kriterien der ABC-Regel erfüllt sind: Alter (**A**ge) ≥ 80 Jahre, Körpergewicht (**B**ody weight) ≤ 60 kg, Serumkreatinin (**C**reatinine) ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l)*

Literatur

[1] Granger CB et al., N Engl J Med 2011; 365(11): 981-92; [2] Hohnloser SH et al., Thromb Haemost 2018; doi: 10.1160/TH17-10-0733; [3] Fachinformationen Eliquis® 5 mg, 2,5 mg; aktueller Stand

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media

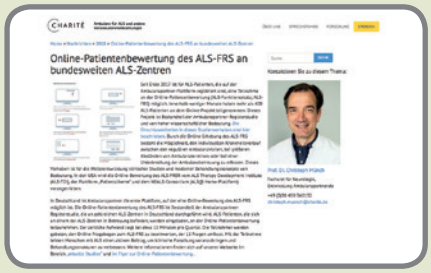
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Berichterstattung: Michael Koczorek

Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol Myers-Squibb GmbH & Co. KG, München, und Pfizer Pharma GmbH, Berlin



www.als-charite.de

Die ALS-Ambulanz der Berliner Charité ist hochaktiv, und ihre Homepage eine der ersten Adressen zur ALS mit häufig aktualisierten Inhalten. Momentan wird hier unter anderem über die neue ALS-Studie REFALS zu Levosimendan berichtet. Sie können hier auch einen Nachruf auf den ALS-kranken Astrophysiker *Stephen Hawking* lesen. Interessantes findet sich häufig in den „Nachrichten", Videos, Artikel und weitere lesenswerte Informationen warten in der Mediathek.

www.lateralsklerose.info

Unter dieser Web-Adresse findet sich eine von mehreren Ärzten erarbeitete Service-Seite zur ALS, die unter anderem Beiträge und (teils) Powerpoint-Präsentationen zur Ursache, Symptomatik und Behandlung dieser Erkrankung bietet. Unter den verschiedenen Adresslisten, so zu den speziellen Kliniken, den Physiotherapeuten etc. sind einige regional begrenzt. Anbei ist auch eine Linkliste (vor allem für deutsche Websites).

www.alsa.org

Die US-amerikanische ALS-Association wendet sich auf der ‚Landing page' offenbar in erster Linie an Patienten und bittet hier wie auf jeder weiteren Seite um Spenden. Wenn Sie allerdings zu „Latest research news & information" navigieren, erwarten Sie einige aktuelle News. Derzeit lässt sich hier unter anderem das Webinar „The Centaur trial: a phase 2 trial of AMX0035 for the treatment of ALS" anschauen.

Große Metaanalyse

RLS-Patienten stärker hochdruckgefährdet?

Diverse Untersuchungen legen eine erhöhte Prävalenz eines Bluthochdrucks bei RLS-Patienten nahe. Jetzt wurde zu diesem Zusammenhang eine Metaanalyse von Studien mit fast einer halben Million Menschen durchgeführt. Die Ergebnisse sind allerdings zwiespältig.

In der Recherche konnten acht auswertbare Querschnitts- und eine Kohortenstudie mit insgesamt 429 617 Teilnehmern identifiziert werden. Sieben Studien waren in den USA oder Europa durchgeführt worden und je eine in Taiwan und Mexiko.

RLS-erkrankte Menschen hatten danach eine signifikant höhere Hochdruck-Prävalenz: Über alle Studien hinweg war die Wahrscheinlichkeit um 13% höher (Odds Ratio: 1,13; 95%-KI: 1,04–1,23; $p = 0,003$) und in den sieben Querschnittsstudien um 12% (OR: 1,12; 95%-KI: 1,01–1,24; $p = 0,028$).

Eine höherer Hypertonie-Prävalenz bei RLS-Patienten fand sich in den jeweils auf diese Variablen unadjustierten Studien für einen Diabetes mellitus (DM, n = 5; OR: 1,25; 95%-KI: 1,00–1,55, $p = 0,049$), eine Dyslipidämie (n = 4; OR: 1,33; 95%-KI: 1,04–1,72, $p = 0,026$) und eine bestehende kardiovaskuläre Krankheit (KVK) wie KHK etc. (n = 7; OR: 1,14; 95%-KI: 1,04–1,25; $p = 0,005$). In Studien, in denen auf diese Krankheiten adjustiert worden war, ergab sich allerdings keine Signifikanz mehr für eine erhöhte Hypertonus-Prävalenz (DM, n = 4, OR: 1,10; 95%-KI: 0,99–1,21; $p = 0,077$; Dyslipidämie, n = 5, OR: 1,08; 95%-KI: 0,99–1,19; $p = 0,092$; KVK, n = 2, OR: 1,08; 95%-KI: 0,80–1,45; $p = 0,615$).

Umgekehrt verhielt es sich für den Nikotinkonsum: In den zwei Studien, in denen diese Variable NICHT einberechnet worden war, ergab sich eine signifikant erhöhte Hypertonus-Prävalenz (OR: 1,11; 95%-KI: 1,03–1,20; $p = 0,005$), nicht aber in den sieben nicht auf diese Variable adjustierten Studien (OR: 1,68; 95%-KI: 0,88–3,23; $p = 0,118$). Auch der BMI hatte in den drei darauf unadjustierten Studien KEINEN maßgeblichen (OR: 1,10; $p = 0,4$), in den sechs adjustierten Studien aber einen signifikanten Einfluss (OR: 1,14; $p = 0,007$) auf die Prävalenz eines Bluthochdrucks im RLS-Kollektiv.

In einer Meta-Regressionsanalyse zu den Effekten möglicherweise beitragender Faktoren wurden die Prävalenzen weder durch DM noch Dyslipidämie oder KVK signifikant beeinflusst, wohl aber – als einzigen Faktor – durch einen Nikotinkonsum ($p = 0,0158$). Dies belegt aber keine Kausalität. **JL**

M Hwang IC et al.: Higher prevalence of hypertension among individuals with restless legs syndrome: a meta-analysis. Psychiatry Investig 2018 [Epub 15. Juni; doi: 10.30773/pi.2018.02.26]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181144

KOMMENTAR

In der gepoolten Analyse dieser großen Stichprobe hatten die RLS-Patienten ein marginal, aber signifikant um > 10% erhöhtes Hypertonie-Risiko. Dies ist von großer Bedeutung, da ein Bluthochdruck einer der wichtigsten Risikofaktoren für (die Mortalität steigernde) kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Der Zusammenhang sollte in prospektiven Studien unter Beachtung der wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht werden.

Frage 9: Welcher Faktor hatte in der Meta-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss?

- ☐ **A** Diabetes mellitus
- ☐ **B** Dyslipidämie
- ☐ **C** kardiovaskuläre Erkrankungen
- ☐ **D** Nikotinkonsum
- ☐ **E** BMI

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

Foto: mauritius-images

®GFI. Der Medizin-Verlag

Migräne-Patienten

Häufigere Attacken bei Vit-D-Mangel?

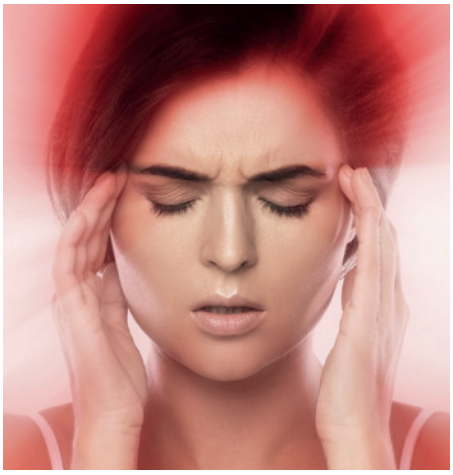
Niedrige Vitamin-D-Spiegel werden mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Jetzt untersuchten koreanische Neurologen mögliche Effekte bei Migräne-Patienten. Sie fanden tatsächlich eine Relation zwischen Vit-D-Mangel und der Kopfschmerzattacken-Häufigkeit.

In die retrospektive Erhebung wurden 157 Migräne-Patienten (75,2% Frauen) im durchschnittlichen Alter von 37,0 (± 8,6) Jahren einbezogen. Sie hatten sich zwischen Jan. 2016 und Mai 2017 wegen der Kopfschmerzen erstmalig vorgestellt. 114 erfüllten die ICHD-3-Kriterien einer episodischen und 31 einer chronischen Migräne. Eine Nüchtern-Serumkonzentration < 20 ng/ml 25-Hydroxyvitamin D wurde als „Mangel" eingestuft.

Neben demographischen Variablen erfasst wurden die Jahreszeit der Messung sowie Migräne-Subtyp, -Häufigkeit, -Schwere und -Beeinträchtigung (Headache Impact Test-6), psychische Aspekte wie Depression (Patient Health Questionnare-9) und Angst (Generalized Anxiety Disorder-7) sowie Schlafparameter (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Der durchschnittliche Vit-D-Spiegel der 157 Patienten betrug niedrige 15,9 (± 7,4) ng/ml. Ein Vit-D-Mangel lag bei 77,1% des Kollektivs vor, bei Frauen tendenziell häufiger als bei Männern (79,7% vs. 69,2%; $p = 0{,}179$). Bei einem Grenzwert von 30 ng/ml betrug die Mangel-Rate im Kollektiv sogar 94,9%. Ein Vit-D-Mangel war bei den Bestimmungen in Frühling und Winter signifikant häufiger als im Sommer und Herbst (89,1% bzw. 85,7% vs. 72,4% bzw. 61,7% der Patienten; $p = 0{,}008$).

Die Multivarianzanalyse unter Einberechnung demographischer Merkmale, Jahreszeit der Messung und Migräne-Subtyp sowie Depression, Angst und Schlaf ergab, dass ein monatlicher Kopfschmerz bei den Patienten mit Vit-D-Mangel um den Faktor 1,203 (95%-KI: 1,046–1,383) und damit deutlich häufiger war als bei jenen mit Vit-D-Spiegeln ≥ 20 ng/ml ($p = 0{,}009$). Dieser Zusammenhang war allerdings nur bei den Frauen signifikant (Odds Ratio: 1,220, 95%-KI: 1,026–1,451, $p = 0{,}024$) nicht bei den Männern (OR: 1,123, 95%-KI: 0,866–1,456, $p = 0{,}383$).



Der Zusammenhang mit dem Vit-D-Mangel bestätigte sich auch in den Subgruppen mit episodischer Migräne (7,0 vs. 6,1 Kopfschmerztage; OR: 1,266; $p = 0{,}033$) und chronischer Migräne (19,3 vs. 13,3 Kopfschmerztage; OR: 1,390; $p = 0{,}041$). **JL**

S Song TJ et al.: Effect of vitamin D deficiency on the frequency of headaches in migraine. J Clin Neurol 2018; 14(3): 366-73

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181145

KOMMENTAR

Vitamin D hat zahlreiche Funktionen, u. a. fördert es die Differenzierung von Hirnzellen, reguliert das Axonwachstum, moduliert die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale und stimuliert die Produktion neurotropher Faktoren. In dieser von der Korean Neurological Association publizierten Untersuchung ging ein Vit-D-Mangel bei Migräne-Patienten mit häufigeren Kopfschmerzattacken einher. Ob es sich um einen kausalen Zusammenhang handelt, bleibt noch zu klären. Es könnte u. a. auch sein, dass schwerer betroffene Migräne-Kranke auch außerhalb der Attacken eher die Sonne meiden.

Frage 10: Wie viele Patienten hatten einen Vit-D-Mangel (< 20 ng/ml)?

- ☐ **A** 61,7%
- ☐ **B** 69,2%
- ☐ **C** 72,4%
- ☐ **D** 77,1%
- ☐ **E** 79,7%

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

Vitamin D bei MS wirkungslos? Ein Forscher-Team untersuchte in einer Metaanalyse die Effekte von Vitamin D bei MS-Patienten auf die jährliche Schubrate (ARR) und die Behinderungsprogression (EDSS). Sie berücksichtigten dabei nur randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien – und kamen zu einem ernüchternden Ergebnis: Vitamin D3 als Add-on entfaltete auf die Behinderung keinen signifikanten Therapieeffekt (durchschnittlicher EDSS-Unterschied -0,01 Punkte). Die ARR fiel in den Vitamin-D-Armen sogar geringfügig höher aus als in den Placebo-Gruppen (durchschnittlicher Unterschied +0,05 Schübe).

M *Zheng C et al.: The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2018; 23: 56-61*

Kognitive Probleme durch Luftverschmutzung Eine hochrangig veröffentlichte Studie legt nahe, dass eine anhaltende Luftverschmutzung (vor allem mit Schwefeldioxid, Stickoxid und Feinstaub < 10 µm), wie sie in einigen chinesischen Großstädten herrscht, die Leistungen in verbalen und mathematischen Tests signifikant verschlechtern kann. Die Untersuchung von ca. 25 000 Personen über vier Jahre zeigte, dass ein Anstieg des durchschnittl. Air Pollution Index (API) um eine Standardabweichung über 7 Tage die verbalen Testergebnisse um 0,278 Punkte, ein derartiger Anstieg über 3 Jahre aber um 1,132 Punkte verschlechterte. Es bestand eine Zunahme mit dem Lebensalter, ältere Männer mit geringer Bildung waren am stärksten betroffen.

S *Zhang X et al.: The impact of exposure to air pollution on cognitive performance. Proc Natl Acad Sci U S A 2018: pii: 201809474 [Epub 27. Aug.; doi: 10.1073/pnas.1809474115]*

Lithium in der Schwangerschaft Von 22 124 Schwangerschaften in sechs Kohorten konnten 727 mit Lithium-Exposition ausgewertet werden. Danach war die Lithium-Therapie mit keiner der vorab definierten Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen assoziiert, wenngleich die exponierten Kinder in den ersten 28 Tagen signifikant häufiger ins Krankenhaus aufgenommen werden mussten als die der Referenzgruppe (27,5% vs. 14,3%; Odds Ratio: 1,62). Wie erwartet war das Risiko für große Fehlbildungen bei Exposition im ersten Trimester deutlich erhöht. (7,4% vs. 4,3%; adjustierte OR: 1,71), aber ohne Signifikanz bei Herzmissbildungen (2,1% vs. 1,6%; gepoolte adj. OR: 1,54).

M *Munk-Olsen et al.: Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: ... Lancet Psychiatry 2018; 5(8): 644-52*

Foto: blackday – Fotolia

Migräne- plus Depressionsschwere

Beide durch HF-rTMS signifikant verringert

Die (linksseitige) hochfrequente repititive transkranielle Magnetstimulation (HF-rTMS) des dorsolateralen Präfrontalkortex (lt-DLPFC) wirkt möglicherweise zentral antinozizeptiv. Daher könnte das Verfahren die Migräne und auch die komorbide Depression bessern. In der retrospektiven Analyse einer offenen Studie bei Migräne-Patienten mit Depression besserten sich beide Erkrankungen signifikant.

Die elf Männer und drei Frauen litten unter einer Migräne ohne Aura (gemäß der Kriterien der International Headache Society, ICHD) und unter einer Depression (Score auf der Hamilton Depression Rating Skala [HAMD] > 14). Vor der Stimulation wurden sie aufgefordert, in einem Kopfschmerztagebuch Häufigkeit (Anzahl der Tage) und -schwere (vierstufige Likert-Skala, 0 = kein Schmerz bis 3 = starker Schmerz) der Attacken festzuhalten. Die funktionelle Beeinträchtigung durch die Migräne wurde anhand des Migraine Disability Assessment (MIDAS) beurteilt, die Depressionsschwere anhand des HAMD-Scores.

Die Patienten unterzogen sich über drei Wochen 15 HF-rTMS-Sitzungen. Die Kopfschmerzschwere ging von 2,43 vor auf 1,50 nach den Sitzungen sowie auf 1,43 nach vier und nach acht Wochen zurück (vs. Baseline je $p < 0{,}001$). Die Kopfschmerzhäufigkeit hatte sich von 2,86 auf 1,93 zu allen Messzeitpunkten signifikant verringert ($p = 0{,}006$ nach den Sitzungen und nach vier Wochen; $p = 0{,}001$ nach acht Wochen). Der MIDAS-Score war nach den 15 Sitzungen sowie nach vier und acht Wochen von anfangs 21,14 auf 13,93, 14,01 und 14,07 signifikant zurückgegangen (je $p < 0{,}001$).

Zu Beginn der Therapie lag der HAMD-Score bei durchschnittlich 20,71 Punkten. Nach 15 Sitzungen war er auf 14,21, nach vier und nach acht Wochen auf 13,79 gesunken. Der Unterschied zu Baseline war jeweils signifikant (je $p < 0{,}001$). Fünf der 14 Teilnehmer (35,7%) erreichten dabei einen um mehr als 50% verringerten HAMD-Score und wurden als Responder eingestuft. Die Therapieeffekte auf Migräne und Depression blieben über das gesamte Follow-up bestehen. Relevante Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. **GS**

KOMMENTAR

Die parallelen und im Follow-up anhaltenden Besserungen von Migräne und Depression deuten darauf hin, dass der Wirkung der HF-rTMS kein Placebo-Effekt zugrundeliegt. Diskutiert werden eine Hemmung der Schmerzwahrnehmung durch Aktivierung supraspinaler Bahnen, eine Verringerung bzw. Aufhebung der fronto-limbischen Dysfunktion und eine Erhöhung der niedrigen β-Endorphin-Plasmaspiegel. Dass die Veränderung der funktionellen Beeinträchtigung durch Migräne nicht signifikant mit dem Rückgang des HAMD-Scores korrelierte, weist möglicherweise darauf hin, dass die Wirkungen auf Migräne und Depression voneinander unabhängig sind.

S Kumar S et al.: The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation ... Clin Psychopharmacol Neurosci 2018; 16: 62-66 e0198730 [Epub 20. Juni; doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.62]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181146

Episodische und chronische Migräne

Attacken-Prophylaxe mit Fremanezumab

Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) haben das Potenzial, in der Migräne-Therapie eine bedeutende Lücke zu schließen. Auf einem von TEVA unterstützten Satellitensymposium beim 4. Kongress der EAN in Lissabon wurden die aktuellen Studiendaten zu dem – noch nicht zugelassenen – Fremanezumab präsentiert.

Der humanisierte monoklonale Anti-CGRP-Antikörper Fremanezumab hat sich in den Phase-III-Studien des HALO-Studienprogramms sowohl bei Patienten mit episodischer als auch mit chronischer Migräne (EM, CM) als prophylaktisch wirksam erwiesen, berichtete *Prof. Michel D. Ferrari*, Leiden.

In der dreimonatigen Studie zur EM erhielten 288 Patienten einmalig und 287 dreimal im Abstand von vier Wochen s.c. Fremanezumab, 290 Patienten Placebo. Bei Ausganswerten von 8,9–9,3 monatlichen Migränetagen in der vierwöchigen Vorlaufphase sank deren mittlere Zahl (primärer Endpunkt) in den beiden Fremanezumab-Gruppen um 2,9 bzw. 3,0 Tage und damit signifikant stärker als unter Placebo (-1,6 Tage; je $p < 0{,}0001$). Bereits zum Untersuchungszeitpunkt nach den ersten vier Wochen war die prophylaktische Wirkung feststellbar. Zudem erwies sich der Anteil an Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50% – nach *Ferraris* Worten relevanter als die absolute Reduktion der Migräne-Tage – in den beiden Fremanezumab-Gruppen mit 44,4% bzw. 47,4% vs. 27,9% signifikant höher als unter Placebo (je $p < 0{,}001$). Außerdem sanken in beiden Verum-Armen die Migräne-bedingten Beeinträchtigungen nach dem Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) gegenüber Placebo signifikant, während die Lebensqualität zunahm.

In der CM-Studie (n = 1130) erhielten je 375 Patienten Fremanezumab alle drei Monate bzw. einmal monatlich und 371 entsprechende Placebo-Injektionen. In beiden Verum-Gruppen verringerte sich die durchschnittliche Zahl der monatlichen Kopfschmerz-Tage (primärer Endpunkt) gegenüber Placebo signifikant: nach 12 Wochen um 4,3 bzw. 4,6 Tage (vs. -2,5 Tage unter Placebo; je $p < 0{,}001$).

Eine 50%-ige Reduktion der Tage mit Migräne wurde unter Fremanezumab bei 38% (alle 3 Monate) bzw. 41% (monatlich) der Teilnehmer erreicht, gegenüber 18% unter Placebo-Gabe (je $p < 0{,}001$). Zudem ergaben sich unter Fremanezumab in den sekundären Endpunkten wie den Migräne-bedingten Beeinträchtigungen (z. B. Headache Impact Test-6, HIT-6) und diversen Arbeitsproduktivitäts- und Lebensqualitätsparametern (z.B. EQ-5D-VL-VAS) bei den CM-Patienten ebenfalls deutlich Effekte.

Der Antikörper wurde in den bisherigen Studien „bemerkenswert" gut vertragen, hob *Ferrari* in Lissabon abschließend hervor. Die Nebenwirkungsrate lag insgesamt auf Placebo-Niveau, und relevante Nebenwirkungen waren selten. Daten zur Langzeitsicherheit liegen bislang allerdings noch nicht vor. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„The role of Calcitonin Gene-Related Peptide in migraine: the latest clinical evidence and its implications in the new era of biologics" 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Lissabon, 18. Juni 2018. Veranstalter: TEVA

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181156

®GFI. Der Medizin-Verlag

Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

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

www.neuro-depesche.de

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

Die für Sie relevanten Inhalte finden Sie im Handumdrehen:

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

60. Jahrestreffen der AHS, 28. 06 - 1. 7. 2018, San Francisco

Kopfschmerz verstehen und lösen

Dass Kopfschmerzen viel mehr sind als nur ein lästiges unspezifisches Symptom, zeigte einmal mehr das 60. Jahrestreffen der American Headache Society (AHS) in San Francisco. Ein Schwerpunkt des Kongresses lag erneut auf der Migräne.

Dazu hier einige praktisch orientierte, teils auch unterhaltsame Blitzlichter.

Erfolgreiche Nackenübungen

40 Patienten mit episodischer Migräne (durchschnittl. etwa sechs Attacken/Monat) absolvierten in einer texanischen Studie elf Wochen lang ein strukturiertes Trainingsprogramm mit Nackenübungen. Fast zwei Drittel der Patienten erlebten eine Reduktion der Attackenfrequenz um mindestens 50%. Die maximale Schwere der Attacken sank auf einer 10-Punkte-VAS von durchschnittlich 8,9 auf 5,1. Unterschiedliche Wirkmechanismen sind denkbar. Möglicherweise werden über periphere Afferenzen subkortikale schmerzverarbeitende Netzwerke moduliert. Auch entspannende und stressreduzierende Effekte, wie sie bei etablierten nicht-medikamentösen Prophylaxeverfahren eingesetzt werden, sind denkbar. Wie hoch der Anteil psychophysiologischer Effekte ist, wird sich mangels Verblindungsmöglichkeit kaum herausfinden lassen. Eine weitere Evaluation in größeren, randomisiert-kontrollierten Studien ist wünschenswert.

„Gepant" zur Akuttherapie der Migräne

Der orale Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Antagonist Rimegepant (75 mg) erwies sich in einer Phase-III-Studie (n = 1186, 89% Frauen) als wirksam in der Akuttherapie von Migräneattacken, berichtete *Prof. Richard B. Lipton*, New York, in einer Late-breaking abstract-Präsentation. Die durchschnittliche Attackenfrequenz zu Baseline betrug 4,6 pro Monat. Auch wenn die Ansprechrate nicht dramatisch hoch ausfiel, wurden die kombinierten primären Endpunkte gegenüber Placebo jeweils mit Signifikanz erreicht, nämlich Schmerzfreiheit (20% vs. 12%, $p = 0{,}0006$) und Reduktion der am stärksten beeinträchtigenden Begleitsymptome (38% vs. 25%, $p = 0{,}001$). Bestimmt wurden diese Endpunkte jeweils nach zwei Stunden.

Hypersensitivität korreliert mit psychischen Störungen

Sensorische Hypersensitivität ist ein häufiges Begleitphänomen der Migräne. In einer koreanischen Studie berichteten fast zwei Drittel der Patienten über eine Phonophobie, die Hälfte der Patienten über Photophobie und ein fast ebenso hoher Anteil über eine Osmophobie. Allodynie lag bei etwa jedem fünften Patienten vor. Die Zahl der Hypersensitivitäten korrelierte mit dem Risiko für eine chronische Migräne, für psychische Störungen, Schlafstörungen und Fatigue. Den größten Einfluss hinsichtlich des Risikos psychischer Komorbidität hatte die Allodynie.

SAB-Kopfschmerz erstmals detailliert untersucht

Die klinischen Charakteristika der Kopfschmerzen, die infolge einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung (SAB) auftreten, wurden erstmalig in einer Studie der Mayo Klinik, Rochester, USA, detailliert untersucht. Aus der prospektiven Studie, in die 158 Notfall- und Intensivpatienten mit Kopfschmerzen eingeschlossen wurden, 20 davon mit SAB, berichtete *Dr. Linh Hue Vu,* Rochester. Signifikante Unterschiede zeigten sich u. a. in Bezug auf folgende Charakteristika (SAB- vs. Nicht-SAB-Patienten):

- Okzipitale Schmerzlokalisation (55% vs. 22%)
- stechende Schmerzqualität (35% vs. 5%)
- anamnestische Kopfschmerzen (50% vs. 83%)
- Meningismus (80% vs. 42%)

Zudem wurde das Schmerzmaximum innerhalb der ersten Sekunde des Auftretens von 65% der SAB-Patienten, aber nur von 10% der Nicht-SAB-Patienten berichtet.

Neue Sicherheitsdaten zu Pestwurz

Die Wirksamkeit des Pestwurz-Extraktes Petadolex® in der Migränepro-Phylaxe wurde *Prof. Tamara Pringsheim*, Calgary, zufolge durch zwei randomisiert-kontrollierte Studien belegt. Die Ansprechraten (Reduktion der Attackenfrequenz ≥ 50%) lagen bei 45% und 68%. Pestwurz enthält hepatotoxische Pyrrolizidin-Alkaloide, bei der Herstellung des genannten Präparates werden diese entfernt, in anderen können sie aber in teilweise bedenklichen Konzentrationen vorkommen. Eine aktuelle deutsch-amerikanische Studie (*Diener HC et al.*, Cephalalgia Reports 2018; 1: 1-8) evaluierte nun anhand von publizierten präklinischen und klinischen Studien sowie von umfassenden Pharmakovigilanzdaten die Sicherheit des Präparats mit Fokus auf die Leber. In der Studie wurde kein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen Anwendung und den gemeldeten Fällen schwerer Leberschäden detektiert. In zwei Fällen reversibler Leberenzymerhöhungen war dies allerdings der Fall.

Sex als Migränemittel?

„Schatz, ich habe heute Migräne": Nach gängigem Klischee kündigen Frauen mit diesem Satz unvermeidbare sexuelle Deprivation an. Dass das nicht typisch ist, zeigt die Umfrage einer Forschungsgruppe in Nevada unter fast 200 sexuell aktiven Migräne-Patientinnen. Als Kontrollgruppe dienten 100 Migräne-freie Frauen. Insgesamt zeigte sich zwar bei den Patientinnen ein nicht-signifikanter Trend zu einer niedrigeren Koitus-Frequenz. Dieser Unterschied beruhte maßgeblich auf der Subgruppe der Patientinnen mit chronischer Migräne. Frauen mit niedriger oder moderater Attackenfrequenz einer episodischen Migräne waren dagegen sogar sexuell aktiver und erlebten beim Geschlechtsverkehr häufiger Orgasmen als die Kontrollen ohne Migräne. Die meisten Patientinnen gaben zwar an, dass ihre Lust auf Sex während einer Attacke eingeschränkt sei, immerhin ein Viertel aller Patientinnen mit episodischer Migräne berichteten jedoch, dass sie Sex (und besonders Orgasmen) als Mittel ansehen, eine Migräne-Attacke zu beenden. **SM**

®GFI. Der Medizin-Verlag

Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde

WWW.DGPPNKONGRESS.DE

DGPPN KONGRESS 2018

28. November – 1. Dezember I CityCube I Berlin

DIE PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE DER ZUKUNFT

- Hochkarätige Keynote Speaker
- Über 650 Einzelveranstaltungen
- Zertifiziertes Fort- und Weiterbildungsprogramm

Wissenschaftliche Kongresskoordination
DGPPN e. V.
programm@dgppn.de

Kongress- und Ausstellungsbüro
dgppn18@cpo-hanser.de

Jetzt anmelden und Wunschworkshop sichern!

CME-Zertifizierung beantragt

World Psychiatric Association

European Psychiatric Association

© voss.photography.com

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

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

Geschäftsführung:
Dr. med. Christian Bruer

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

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

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

Anzeigenpreisliste: 2018 vom 1. Okt. 2017

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

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

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2018

geprüft Facharzt-Studie 2016

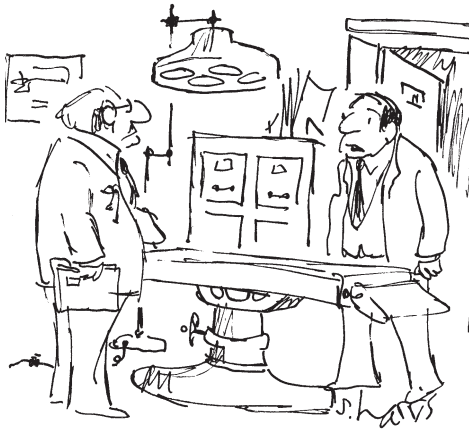
Migräne-Prophylaxe mit CGRP-Antikörper Erenumab

Auch bei therapierefraktärer episodischer Migräne wirksam

Zur prophylaktischen Behandlung bei episodischer und chronischer Migräne (EM, CM) wurde mit Erenumab erstmals ein spezifisches Medikament zugelassen. Die aktuelle Studienlage zu dem einzigen vollhumanen, gegen den Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichteten Antikörper schilderten internationale Experten auf einem Satellitensymposium von Novartis beim 4. Kongress der EAN in Lissabon. Außerdem wurden erstmals die Daten der LIBERTY-Studie vorgestellt, nach denen Erenumab auch bei therapierefraktärer EM wirksam ist.

Die bisherigen oralen Migräne-Prophylaktika gehen aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder mangelnder Wirksamkeit mit einer schlechten Adhärenz einher. Die CGRP-Antikörper bieten eine wirksame und sichere Alternative. Der monoklonale Antikörper Erenumab bewirkte in mehreren großen randomisierten klinischen Studien eine konsistente und anhaltende Migräne-Prophylaxe, berichtete *Prof. Uwe Reuter*, Berlin. Dabei erreichten viele Patienten eine Halbierung der monatlichen Migräne-Tage. Auch in Subgruppen mit Medication-overuse Headache (MOH), mit menstruell getriggerter und vor allem mit bislang therapierefraktärer Migräne, betonte er, war der Antikörper wirksam. Außerdem belegen offene Verlängerungsstudien die über ein Jahr anhaltende Wirksamkeit.

Erenumab ist bislang die einzige in den CGRP-Signalweg eingreifende Therapie, die speziell bei schwierig zu behandelnden Menschen mit episodischer Migräne (EM) untersucht wurde, so *Reuter* auf der Late Breaking Session des EAN. An der zwölfwöchigen doppelblinden Phase-IIIb-Studie LIBERTY nahmen 246 EM-Patienten teil, die auf zwei (38,6%), drei (37,8%) oder vier (22,8%) vorherige Therapieversuche mit herkömmlichen Migräne-Prophylaktika nicht ausreichend angesprochen hatten. Sie litten durchschnittlich an 9,3 Tagen im Monat unter einer Migräne und nahmen an durchschnittlich 4,6 Tagen dagegen Medikamente ein.



Einmal monatlich Erenumab (140 mg s.c.) führte in dieser therapieschwierigen Population mit 30,3% vs. 13,7% unter Placebo in Woche 9 – 12 zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für einen Abnahme der monatlichen Migräne-Tage um ≥ 50% (OR: 2,73; p = 0,002). Gegenüber Placebo betrug der Unterschied in der Reduktion durchschnittlich 1,61 Tage (p = 0,004). Außerdem wurden die Tage mit Medikamenteneinnahme versus Placebo um 1,73 Tage verringert (p < 0,001). Eine Reduktion der Migräne-Tage um ≥ 75% erreichten 11,8% (Placebo: 4,0%; Odds Ratio: 3,2; p = 0,0025), und 5,9% wurden Migräne-frei (Placebo: 0).

Auch in LIBERTY ergab sich für den CGRP-Rezeptor-Antikörper eine Sicherheit und Verträglichkeit auf Placebo-Niveau. U. a. brach kein Patient der Erenumab-Gruppe die Therapie nebenwirkungsbedingt ab, betonte *Reuter*.

Erenumab wurde im Aug. 2018 als erste spezifische Prophylaxe zur Therapie Erwachsener mit vier oder mehr Migräne-Tagen pro Monat zugelassen. Die Markteinführung in Deutschland soll im Nov. 2018 erfolgen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„It's time to act on migraine: how can we manage the unmet needs?" und Reuter, U [O427], Late Breaking Session. 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Lissabon, 17. bzw. 19. Juni 2018. Veranstalter: Novartis

Erenumab: Aimovig®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/181157

THERAPIEOPTIONEN

Tranylcypromin bei Patienten mit TRD

Der einzige hierzulande zugelassene irreversible, nicht-selektive MAO-A/B-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom®, Aristo Pharma) kann eine wirkungsvolle Alternative bei therapieresistenter Depression (TRD) sein. Ein grundlegender Wechsel des Wirkmechanismus kann Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien zufolge die entscheidende Wende bringen. Tranylcypromin zeigt sich in einer Metaanalyse von 23 Studien Placebo signifikant überlegen. Diese fiel mit einer log Odds-Ratio von 0,509 gegenüber anderen Antidepressiva (log OR: 0,390) relativ hoch aus. In jenen Studien, in denen gezielt Patienten mit therapieresistenter Depression behandelt worden waren, ergaben sich eine signifikante Überlegenheit von Tranylcypromin gegenüber anderen bei TRD nicht-etablierten Antidepressiva (log OR: 1,976) und eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei anderen MAO-Hemmern (log OR: -0,366). Das in „European Neuropsychopharmacology" veröffentlichte Review ist jetzt auf Deutsch erhältlich und einsehbar unter *www.raus-aus-dem-stimmungstief.de.*

STUDIENDATEN

IFNβ-1a (s.c.) vs. orale MS-Medikamente

Daten aus dem Behandlungsalltag ergänzen zunehmend die Resultate kontrollierter Studien. Das hochdosiert und hochfrequent eingesetzte IFN-beta (IFNβ) 1a s.c. (Rebif®, Merck) wurde anhand von Real-World-Daten hinsichtlich der Schubreduktion mit drei oralen MS-Medikamenten verglichen. Die retrospektive, als AAN-Poster veröffentlichte Auswertung der IMS Health Real World Data (RWD) 2012–2015 umfasste 4475 MS-Patienten, darunter 978 mit IFNβ-1a s.c., 330 mit Teriflunomid, 883 mit Fingolimod und 2284 mit Dimethylfumarat (DMF) behandelte Patienten. Nach Kontrolle auf verschiedene Kovariablen ergaben sich unter IFNβ-1a s.c. gegenüber Fingolimod und DMF keine signifikanten Unterschiede in der Schubwahrscheinlichkeit (Odds Ratio: 0,960 bzw. 1,021; p = 0,7284 bzw. p = 0,8316), während das Schubrisiko unter Teriflunomid signifikant höher ausfiel (OR: 1,357; p = 0,0477).

Ocrelizumab anhaltend wirksam

Auf dem 4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Lissabon wurden neue Daten zu dem Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche) präsentiert. Explorative Analysen der erweiterten Kontrollperiode der ORATORIO-Studie zeigen, dass sich die Therapie bei Patienten mit früher primär progredienter MS (PPMS) vorteilhaft auf das Fortschreiten der Erkrankung auswirken kann: Der Zeitpunkt einer Rollstuhlpflichtigkeit (EDSS ≥ 7) wurde (extrapoliert) um sieben Jahre verzögert (19,2 vs. 12,1 Jahre unter Placebo). Anders ausgedrückt wurde das Risiko dafür um 46% reduziert (6,2 % vs. 9,8 %, Hazard Ratio: 0,54; p = 0,022). Darüber hinaus belegen die Vierjahres-Daten der offenen Verlängerungsphase der OPERA-Studien, dass die bei Patienten mit schubförmiger MS

LITERATURDIENST

Bestellung von Originalarbeiten

Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/180985).

Zusätzlich schicken wir Ihnen auf Wunsch eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten.

Gerne können Sie eine Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Neuro-Depesche 3/2018) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 180985) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

ABONNEMENT

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

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

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

(RMS) unter Ocrelizumab vs. Interferon-beta 1a s.c. erzielten Effekte (signifikante Senkung der jährlichen Schubrate und des Risikos für eine Behinderungsprogression) anhaltend waren. Die längerfristigen Sicherheitsdaten zu 3778 RMS- und PPMS-Patienten (9474 Patientenjahre) bestätigen nach wie vor das positive Nutzen-Risiko-Profil des Antikörpers. Bis Juni 2018 wurden weltweit mehr als 50 000 Patienten mit Ocrelizumab behandelt.

PHARMA NEU

Migräne: Erster CGRP-Antikörper zugelassen

Seit August 2018 ist die erste spezifisch entwickelte Migräneprophylaxe Erenumab (Aimovig®) zur Behandlung von Erwachsenen mit vier oder mehr Migräne-Tagen pro Monat zugelassen. Der monoklonale Antikörper Erenumab bewirkt eine bisher einzigartige Rezeptorblockade des Calcitonin Gene-Related-Peptids (CGRP). Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments wurden in mehreren Studien mit insgesamt mehr als 3000 Patienten untersucht. Darin erzielte der Wirkstoff eine signifikante Reduktion der Migräne-Tage (häufig um mehr als die Hälfte) bei Placebo-ähnlichem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. So verringerte sich in der Extension einer Phase-II-Studie bei Patienten mit chronischer Migräne (monatlich ≥ 15 Kopfschmerztage, davon ≥ 8 Migräne-Tage) über die Dauer von einem Jahr unter Erenumab 140 bzw. 70 mg die durchschnittliche Zahl der Migräne-Tage von 18,1 zu Baseline um 10,5 bzw. 8,5 Tage. Das gute Wirk- und Sicherheitsprofil führte in den Studien zu einer sehr geringen Abbruchrate von lediglich 2% (im Vergleich zu 80% unter herkömmlichen Prophylaktika). Die Markteinführung von Erenumab (Aimovig®) ist in Deutschland für November 2018 geplant.

PERSPEKTIVE

FDA: Incobotulinumtoxin A bei Sialorrhö

Die FDA hat Incobotulinumtoxin A (Xeomin®, Merz) zur Therapie der chronischen Sialorrhö bei Erwachsenen zugelassen. Es ist das erste und einzige Neurotoxin mit dieser zugelassenen Indikation in den USA. Die Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SIAXI (Sialorrhea In Adults XEOMIN® Investigation) mit 184 Patienten. In beiden ko-primären Endpunkten, der nicht stimulierten Speichelflussrate (uSFR) und im Patientenurteil zur allgemeinen Veränderung der Sialorrhö (Clinical Global Impression of Change Scale, GICS) zeigten sich vier Wochen nach Injektion der höheren Dosis (100 U) Incobotulinumtoxin A signifikante Unterschiede versus Placebo ($p < 0{,}005$). Die Effekte hielten bis zu 16 Wochen an. In Deutschland ist das Neurotoxin-Präparat derzeit zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus, zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen zugelassen. Ein Zulassungsantrag für die chronische Sialorrhö ist auch für Europa gestellt.

PRIME für RG6042 gegen Huntington

Die EMA hat dem in klinischer Prüfung zur Behandlung des Morbus Huntington befindlichen Antisense Oligonukleotid (ASO) RG6042 (früher: IONIS-HTTRx) von Roche den zulassungsbeschleunigenden Status PRIME (PRIority MEdicines) zuerkannt. Das Medikament hat das mutierte Huntington-Protein (mHTT) in einer Phase-I/IIa-Studie bei Erwachsenen im Liquor um durchschnittlich 40% reduzieren können und wurde gut vertragen. Jetzt soll mit RG6042 schnellstmöglich eine größere Phase-III-Studie durchgeführt werden.

Die nächste Neuro-Depesche

CME: Ältere Menschen: Deutlich schlechtere Aussichten in der Behandlung von **Depressionen**?

Naltrexon, Buprenorphin und Methadon: Bei **Alkohol- und Drogenabhängigen** weniger Kriminalität und Suizidalität

CGRP als Target neuer **Migräne-Therapien**

CME: Morbus Parkinson: Schlechter Schlaf verschlimmert die Dyskinesien am Tage

Optische Kohärenztomographie (OCT) bei **Multipler Sklerose**: Biomarker für die Krankheitsprogression?

Aufmerksamkeit gebessert: Bei Kindern mit **ADHS** haben Computerspiele auch positive Effekte

CME: Was bringt die Eisensubstitution beim **RLS**?

Randomisierte, kontrollierte Studie: Virtueller Coach ('Avatar') bessert die **Phobie** signifikant

Sogar **TIA's** führen zu Hirnatrophie und kognitivem Abbau

AAN-Empfehlungen zum **„Mild cognitive impairment"**

Warnzeichen: Vor Suizidhandlungen gehen **schizophrene Patienten** häufig noch zum Arzt – auch zum Psychiater

Inflammatorische versus andere **Polyneuropathien**

CME: Epilepsie: Stand der Dinge zu chirurgischen und neurologischen Komplikationen nach Temporallappen-Eingriff

SERVICE

Online-Materialien zu Natalizumab

Auf der Website *www.tysabri.de* bietet das Unternehmen Biogen zahlreiche Informationen zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) mit dem Antikörperpräparat Natalizumab (Tysabri®). In der Rubrik Sicherheitsmanagement finden Sie zahlreiche aktuelle Infos zum Thema „Sicherheit in der Anwendung von Tysabri®". Außerdem lassen sich auf der Website neben der Fachinformation von Tysabri® zahlreiche Materialien kostenlos bestellen oder – nach kurzer Anmeldung – gleich downloaden, darunter ein Patientenpass und das Arzt-Informations-Paket Tysabri®. Für Ihre Patienten werden hier unter anderem die Patientenaufklärungsbögen (zu Therapiebeginn, Fortsetzung der Therapie nach zwei Jahren und Absetzen), der Tysabri®-Zollpass, die STRATIFY JCV-Broschüre und ein Infusionskalender angeboten.

®GFI. Der Medizin-Verlag

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

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

Neuro Depesche

Kennziffer: ND92018 VNR: 2760909008099040018 Einsendeschluss: 26.10.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Wie hoch sind nach ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Die höchste respektive ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Keine(!) Dosisabhängigkeit der ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**In welcher Arbeitszeit-Gruppe ...**	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Die SCV-Zunahme im Verlauf ...**	S. 15	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Patienten mit late-onset ADHS ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**In welchen Gruppen ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**HHV-6A und HHV-7 ...**	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Welcher Faktor hatte ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Wie viele Patienten ...**	S. 33	☐	☐	☐	☐	☐

F ☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

ggf. Praxisstempel

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

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

EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® – Zusatztherapie zu Levodopa
für Ihre Parkinson-Patienten.[4]

XADAGO
(Safinamid)

Zambon

1. 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. **2.** Cattaneo C. et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. Adv Ther. 2018 Apr;35(4):515-522. **3.** Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Movement Disorders 2014; 29(2):229–237. **4.** XADAGO Fachinformation.

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