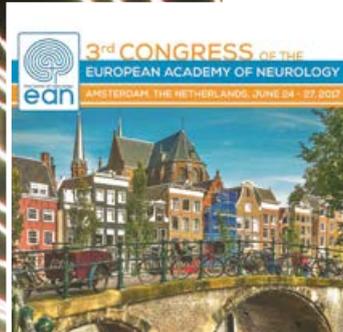




# Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



## 3. EAN in Amsterdam

Was wurde auf dem 3<sup>rd</sup> Congress der European Academy of Neurology (EAN) Ende Juni dieses Jahres diskutiert?

*Kongressbericht* **30**



## Postpartal depressiv? Bipolarstörung droht

Werden Frauen postpartal erstmals depressiv, ist das Risiko für eine bipolare Störung offenbar sehr hoch.

*J Clin Psychiatry* **32**

## Multiple Sklerose

Schnelle Remission: Wie wirksam ist die Therapie akuter Schübe heute?

*BMC Neurol* **16**

## Schizophrenie

60 Jahre Antipsychotika-Studien: Was gilt?

*BMC Neurol* **41**

## PSP

Neue Diagnosekriterien

*Mov Disord*  
**24**



Mit Gewinnspiel Seite 37



1 x täglich  
**AUBAGIO®**  
teriflunomid 14 mg  
Tabletten

# Mehr Ruhe vor MS.

 AUBAGIO® – damit das  
Leben wieder den Ton  
angibt.

- ✓ **53%** Reduktion der Schübe  
mit Residuen<sup>#,a,b,1</sup>
- ✓ **46%** Reduktion der Behinderungs-  
progression bei aktiverer MS<sup>\*b,c,2</sup>
- ✓ **80%** Reduktion der Gd+  
aufnehmenden T1-Läsionen<sup>b,3</sup>

#Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3%.<sup>3,4</sup> Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. \*Bei Patienten mit  $\geq 2$  Schüben im Jahr vor Studienbeginn. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5%.<sup>3,4</sup> Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppen-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. <sup>a</sup>Schübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führen (beurteilt durch den Prüfarzt) <sup>b</sup>im Vergleich zu Placebo <sup>c</sup>im Vergleich zu Placebo <sup>d</sup>Behinderungsprogression: über 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS um mindestens 1,0 Punkte (mindestens 0,5 Punkte bei EDSS > 5,5).

1 Macdonell R et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P1095. 2 Kappos L et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P618. 3 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011;365(14):1293–1303. 4 Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014;13(3):247–256.

**AUBAGIO®** 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, 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. Erhöhd. 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 Erhöhd. 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, mögl. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhdung mögl., regelmäß. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwie. 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. Behandl. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Elimin. 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. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsys., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. 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 Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einsch. Sepsis, Blut, Lymphsys.: Häufig Neutropenie, Anämie, Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). Immunsys.: Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. Psyche: Häufig Angst. Nerven: Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsynd. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie, Herz: Häufig Palpitationen. Gefäße: Häufig Hypertonie. Atemw., Brust, Mediast.: Nicht bek. interstit. Lungenerkrank. GIT: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen, 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. Skelettmusk., Bindegew., Knochen: Häufig Schim. d. Mskl. u. Skelettsystem. Myalgie, Arthralgie, Niere, Harnwege: Häufig Pollakisurie. Geschlechtsorg., Brustdrüse: Häufig Menorrhagie. Allgemein: Häufig Schmerz. Nicht bek. Asthenie. Untersuch.: Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-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 gruppe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Juni 2017 (GZDE.AUBA.17.07.0483)**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

## Sie erinnern sich?

Liebe Leserin, lieber Leser,

mit dieser Ausgabe der Neuro-Depesche feiern wir ein Jubiläum, wir sind im 20. Jahr. Was ist in der Zeit nicht alles passiert? Nehmen Sie den Morbus Parkinson: Wir haben erlebt, wie die Behandlung mit Levodopa um die Dopaminagonisten erweitert wurden, die bis heute einen Standard darstellen (bis auf die Ergotderivate, die wir aufgrund fibrotischer Nebenwirkungen haben stürzen sehen). Mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin erschien endlich eine neuroprotektive Therapie möglich zu sein, bis Langzeitergebnisse einen solchen Effekt widerlegten. Im Falle der Depression war es lange nicht klar, ob die neuen SSRI wie Fluoxetin den älteren Trizyklika an Wirksamkeit das Wasser reichen könnten. Heute sind sie der Goldstandard. Ein ähnliche Entwicklung sahen wir bei den atypischen Antipsychotika. Die Aufzählung ließe sich noch lange fortsetzen... Erwähnt sei aber unbedingt noch die vor 20 Jahren mit dem ersten Immunmodulator Interferon-beta 1b begonnene revolutionäre Entwicklung in der Behandlung der Multiplen Sklerose (siehe dazu auch unsere „Zeitreise“ (S. 19). Und ein Ende ist nicht abzusehen. Ähnlich wie bei den monoklonalen Antikörpern, aktuelle Hoffnungsträger für viele schwer behandelbare Krankheiten. Wir dürfen also auf die nächsten Jahre gespannt sein.



Um Sie zeitgemäß zu unterstützen, haben sich auch die Neuro-Depesche und der Verlag mit seinen Medien und vielfältigen Angeboten gewandelt. So steht Ihnen u. a. (jederzeit und kostenfrei) ein riesiges Online-Archiv unserer medizinischen Fachbeiträge zur Verfügung, das Sie schnell und einfach für Ihre tägliche Arbeit nutzen können.

Noch ein Wort in eigener Sache. Derzeit führt die LA-MED wieder eine großangelegte Facharztstudie bei Neurologen und Psychiatern zur Mediennutzung durch, zu der vielleicht auch Sie befragt werden. Wir würden uns sehr freuen, wenn sie sich dann an uns, „das grüne Blatt“, erinnerten. Wir möchten Ihnen, geschätzte Leserinnen und Leser, weiterhin unseren Mix aus CME-Artikeln, Kongress- und Veranstaltungsberichten, aktuellen Studienreferaten und Kurzmeldungen aus dem Berufsfeld bieten – und dabei immer besser werden. Lassen Sie uns die nächste Dekade angehen!

Mit diesem Schwung wünscht Ihnen das Team der Neuro-Depesche einen schönen Spätsommer. Bleiben Sie uns gewogen!

*Jörg Lellwitz*

*Chefredakteur*

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

### **Anzeigenverwaltung:**

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



Risikofaktoren für eine Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Störung: So wirken sich Armut der Familie und eine elterliche ADHS aus.

Seite 8

Lostao L et al.: Socioeconomic position and health services use in Germany and Spain during the great recession. PLoS One 2017; 12(8): e0183325 [30. Aug.; doi: 10.1371/journal.pone.0183325]



Neben Photo- und Phonophobie sind Übelkeit und Erbrechen sehr häufige Begleitsymptome von Migräne-Attacken. Wie stark sind die Belastungen der Patienten wirklich?

Seite 10

Gajria K et al.: Humanistic and economic burdens of nausea and vomiting among migraine sufferers. J Pain Res 2017; 10: 689-98

**DIE DRITTE SEITE**

Gesundheitsleistungen vor und nach der Finanzcrash 2008: Krise? Welche Krise? **6**

Alkohol doch schädlicher als gedacht? Hirnstruktur und Kognition schon bei moderatem Konsum beeinträchtigt **6**

**ADHS**

► **CME:** Risikofaktoren: So wirken sich Armut und elterliche ADHS aus **8**

Auditive Stimulation bei ADHS: Bessert „weißes Rauschen“ die Kognition? **8**

**KOPFSCHMERZ**

► **CME:** Begleitsymptome der Migräne: Individuelle und ökonomische Belastungen durch Übelkeit und Erbrechen **10**

Vermehrtes periaquäduktales Grau: Ein Biomarker für die episodische Migräne? **14**

Cluster-Kopfschmerz: Sumatriptan s.c. – Akuttherapie der ersten Wahl **14**

**RESTLESS-LEGS-SYNDROM**

Bei peripherer Neuropathie: Lindert die Peroneus-Dekompression auch die RLS-Symptome? **15**

**MULTIPLE SKLEROSE**

► **CME:** MP in der Ära der Immunmodulation: Wie wirksam ist heute die Therapie akuter Schübe? **16**

Persistenz und Kinderwunsch: GA bietet eine alltagstaugliche MS-Therapie **18**

**6** Ocrelizumab bei schubförmiger MS: Schnelle Kontrolle der MS-Aktivität **19**

**6** Oxidativer Stress bei progressiver MS: Glutathion-Mangel korreliert mit Hirnatrophie **20**

Teriflunomid in der MS-Therapie: Auch wichtige Effekte auf Fatigue und Kognition **20**

**PARKINSON-SYNDROME**

► **CME:** Movement Disorders Society (MDS): Neue Diagnosekriterien für die PSP **24**

Möglicher Umwelteinfluss: Parkinson-Risiko durch fettreduzierte Milch? **28**

Safinamid als Zusatztherapie: Anhaltende Wirksamkeit – auch NMS gebessert **28**

**DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE**

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

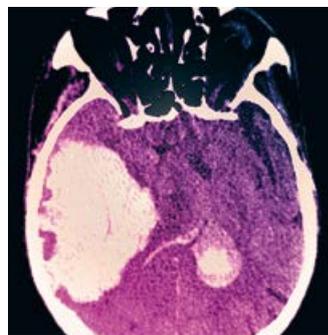
Foto: Titelbilder: mauritius-images (2), Bilder auf dieser Seite: Forolia (2)



*Epilepsie bei Tuberöser Sklerose: Bei Kindern mit TS-bedingten Anfällen wirkt die ketogene Diät auch positiv auf die Kognition und das Verhalten*

Seite 34

Park S et al.: Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017; 7(1): 45-9



*Hirnblutung: Niedrige Cholesterin-Spiegel gehen mit höherer Blutungsschwere, schlechterem funktionellen Outcome und erhöhter Mortalität einher.*

Seite 40

Chen YW et al.: Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage .... *PLoS One* 2017; 12(4): e0171379 [Epub 19. Apr.; doi: 10.1371/journal.pone.0171379]

**SCHLAF**

Update Chronotherapie: Kürzere Einschlafzeit, und hohe Schlafqualität mit retardiertem Melatonin **29**

**KONGRESS**

3<sup>rd</sup> Congress der European Academy of Neurology (EAN), 24.-27. Juni 2017 in Amsterdam **30**

**AFFEKTIVE STÖRUNGEN**

► **CME:** Postpartale Depression: Immer nach einer Bipolar-Störung fahnden! **32**

Kontrollierte Studie: Die SMS-Unterstützung bessert die Depression **32**

**EPILEPSIE**

► **CME:** Tuberöse Sklerose: Kinder mit TS-bedingten Anfällen: Ketogene Diät bessert auch Kognition und Verhalten **34**

**DEMENZIELLE SYNDROME**

► **CME:** Digitalisierter Uhrenzeichnen-Test: Demenz-Screening deutlich verbessert **36**

**VASKULÄRE ERKRANKUNGEN**

► **CME:** Registerstudie zu spontanen Hirnblutungen: Cholesterinspiegel korrelieren negativ mit dem Outcome **40**

**SCHIZOPHRENIE**

60 Jahre Placebo-kontrollierte Studien mit Antipsychotika: Was ist gesichert, was nicht? **41**

Moderne Behandlungskonzepte der Schizophrenie: Die Autonomie der Patienten stärken **41**

IM FOKUS **10**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **16**

ZEITREISE **19**

STENO **34**

SITE-SEEING **36**

IMPRESSUM **40**

BESTELLCOUPON **18**

MED-INFO **42**

► **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **43**

## Gesundheitszugang vor und nach 2008

**Krise? Welche Krise?**

Hatte die weltweite Finanzkrise 2008 Auswirkungen auf den Zugang ärmerer Menschen zu Gesundheitsleistungen? Eine binationale Forschergruppe untersuchte die Situation vor und nach dem Schicksalsjahr in Deutschland und Spanien. Das erstaunliche Resultat der Analyse: „Crisis? What Crisis?“

Grundlage waren die Daten des deutschen Socio-Economic Panel (SOEP) 2006 bis 2011 und spanischer Bevölkerungsbefragungen. Die sozioökonomische „Position“ der Personenkreise wurde anhand des Ausbildungsstandes und des

familiären Haushaltseinkommens definiert.

In fast allen sozioökonomischen Kategorien stieg der Prozentsatz an Arztbesuchen/Krankenhausaufnahmen zwischen 2006 und 2011 in Deutschland, während er in Spanien sank. In beiden Zeitabschnitten ergab sich nach Adjustierung der Daten auf Alter, Geschlecht, Art der Krankenversicherung, selbstberichteter Gesundheitsstatus für Personen mit einem niedrigeren Bildungsstand hierzulande eine geringere Zahl an Arztbesuchen und für Menschen mit einem niedrigeren Einkommen eine erhöhte Rate an Krankenhausaufnahmen.

Zwischen den beiden Zeitperioden fand sich in Deutschland aber kaum ein Unterschied. Der Ver-



## KOMMENTAR

Entgegen intuitiver Annahmen hat die Finanzkrise 2008 den sozioökonomisch-definierten Zugang zu Gesundheitsleistungen offenbar nicht verändert. Dabei ging die Arbeitslosenquote hierzulande von 8,6% (2007) auf 5,0% (2011) zurück, während sie in Spanien von 8,4% auf 21,7% stieg. Die deutschen Gesundheitsausgaben wuchsen 2007 um 4,4%, 2011 noch um 3,3% (Spanien: +8,0% vs. -3,3%).

gleich der beiden niedrigsten mit den beiden höchsten sozioökonomischen Kategorien ergab: Die prozentuale Verhältnisrate für Arztbesuche lag bei 0,97 (2006) und 0,96 (2011) und für Hospitalisierungen bei 1,14 in 2006 und 1,12 in 2011.

Auch im wirtschaftlich deutlich schlechter gestellten Spanien fanden sich in der Inanspruchnahme dieser Gesundheitsleistungen im volladjustierten Modell vor und nach 2008 keinerlei signifikante sozioökonomische Unterschiede. **JL**

**S** Lostao L et al.: Socioeconomic position and health services use in Germany and Spain during the great recession. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183325 [30. Aug.; doi: 10.1371/journal.pone.0183325]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171199](http://www.neuro-depesche.de/171199)

## Alkohol doch schädlicher als gedacht?

**Hirnstruktur und Kognition schon bei moderatem Konsum beeinträchtigt**

Epidemiologischen Studien zufolge geht ein geringer bis moderater Alkoholkonsum gegenüber einer Abstinenz mit diversen Gesundheitsvorteilen wie z. B. einer verringerten Inzidenz von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Demenz einher. Nun spricht eine viel beachtete britische Langzeitstudie über 30 Jahre schon bei „normalen“ Trinkmengen für relevante Hirnveränderungen und kognitive Beeinträchtigungen.

Aus der Bildgebungs-Substudie der bevölkerungsbasierten britischen Whitehall-II-Beobachtungsstudie konnten 523 Männer und Frauen ausgewertet werden. Sie waren bei Studieneinschluss durchschnittlich 43 Jahre alt

und nicht alkoholabhängig. Über 30 Jahre (1985–2015) lang waren bei ihnen wöchentlich der Alkoholkonsum (1 Einheit: 10 ml oder 8 g reiner Alkohol) erfasst und regelmäßig die kognitiven Leistungen geprüft worden. Zwischen 2012 und 2015 wurden per MRT das Hippokampus-Volumen, die Dichte der grauen Substanz und die Mikrostruktur der weißen Substanz erfasst.

Ein stärkerer Alkoholkonsum ging über die 30 überblickten Jahre mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine rechtsseitige Hippokampus-Atrophie (HKA) einher, und zwar dosisabhängig: Gegenüber der Gruppe der Abstinenten war das Risiko bei einem hohen Kon-

sum (> 30 Einheiten/Woche) um fast das Sechsfache erhöht (Odds Ratio: 5,8; 95%-KI: 1,8–18,6;  $p \leq 0,001$ ). Doch auch bei einem mittleren Konsum (14–21 Einheiten/Woche) war das HKA-Risiko um mehr als das Dreifache und signifikant erhöht (OR: 3,4; 95%-KI: 1,4–8,1;  $p = 0,007$ ). Die Autoren heben hervor, dass ein geringer Konsum (hier 1 bis < 7 Einheiten/Woche) das Risiko zwar nicht signifikant erhöhte (OR: 1,5;  $p = 0,3$ ), doch gegenüber der Abstinenz-Gruppe auch keinerlei protektive Effekt hatte.

Darüber hinaus ging ein stärkerer Alkoholkonsum auch mit Veränderungen der Mikrostruktur des Corpus callosum und einer schnelleren Verschlechterung der lexikalischen Wortflüssigkeit einher. Keine Zusammenhänge fanden sich mit den Querschnittsergebnissen zur kognitiven Gesamtleistungsfähigkeit (zum Zeitpunkt der MRT-Scans) sowie den Langzeitveränderungen der semantischen Flüssigkeit oder der Worterinnerung. **HL**

**S** Topiwala A et al.: Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2353 [Epub 6. Juni; doi: 10.1136/bmj.j2353]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171200](http://www.neuro-depesche.de/171200)

## KOMMENTAR

Auch bei moderaten Trinkmengen geht ein Alkoholkonsum offenbar mit hirnstrukturellen Veränderungen wie des (u. a. gedächtnisrelevanten) Hippokampus und einem schnelleren kognitiven Abbau einher. Diese Ergebnisse sollten sich, so die Autoren, nicht zuletzt auf die „unbedenklichen“ Trinkmengen in Leitlinienempfehlungen auswirken.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

## Risikofaktoren

## So wirken sich Armut und eine elterliche ADHS aus

In etlichen Studien wurde in „benachteiligten“ Bevölkerungsgruppen eine höhere ADHS-Prävalenz berichtet – und auch ADHS-erkrankte Eltern erhöhen das Risiko der Kinder, an einer ADHS zu erkranken. Ein US-Team erforschte nun, inwieweit eine ADHS-Diagnose der Eltern den Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und ADHS-Risiko der Kinder beeinflusst.

In ein gründliches Screening wurden alle sechs- bis 14-jährigen Schüler eines Bezirks in North Carolina (U.S.) einbezogen. Die (gewichtete) ADHS-Prävalenz betrug 14,7%. Es fanden sich 967 Kinder mit Informationen über eine ADHS der Eltern. Der sozioökonomische Status (SES) wurde anhand des Familieneinkommens und des Bildungsstatus erfasst.

Unadjustiert hatten Kinder, deren Eltern keinen High-School-Abschluss aufwiesen, ein sechsfach erhöhtes ADHS-Risiko (Odds Ratio, OR: 6,0). Bei Kindern aus Familien mit einem Einkommen < US\$20 000 war das Risiko vervierfacht (OR: 4,0) Ebenfalls nicht adjustiert erhöhte eine elterliche ADHS-Diagnose das Erkrankungsrisiko der Kinder signifikant um mehr als das Vierfache (OR: 4,3).

Im Weiteren fand sich eine signifikante Interaktion zwischen dem SES und einer elterlichen ADHS-Diagnose ( $p = 0,016$ ). Der SES-Gradient war bei Kindern aus Familien ohne elterliche ADHS-Diagnose mit 7,5 größer, der SES-Einfluss stärker: Bei ihnen war die ADHS-Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) bei mittlerem und niedrigem Familieneinkommen (vs. bei Kindern ohne elterliche ADHS-Diagnose und hohem Einkommen als Referenz [OR: 1]) 2,3-fach bzw. 6,2-fach erhöht.

Bei Kindern aus Familien mit elterlicher ADHS war der SES-Gradient mit 2,6 niedriger, mithin der SES-Einfluss schwächer: Hier war

die ADHS-Wahrscheinlichkeit (OR) der Kinder aus Familien mit hohem bzw. mittlerem Einkommen schon um den Faktor 10,2 bzw. 12,0 erhöht. Dies gipfelte bei den Kindern aus ADHS-belasteten Familien mit niedrigem Einkommen in einer um mehr als das Sechszehnfache erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit (OR: 16,7). JL

■ Rowland AS et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 2017 [Epub 12. Aug.; doi: 10.1111/jcpp.12775]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171179](http://www.neuro-depesche.de/171179)



### Frage 1: Bei elterlicher ADHS-Belastung betrug das ADHS-Risiko (OR) der Kinder bei hohem bzw. niedrigem Einkommen

- A 10,2 bzw. 16,7  
 B 10,2 bzw. 12,0  
 C 12,0 bzw. 16,7  
 D 12,0 bzw. 10,2  
 E 16,7 bzw. 10,2

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Auditive Stimulation bei ADHS

### Bessert „weißes Rauschen“ die Kognition?

Sind Kinder mit ADHS im Alltag „unterstimuliert“? Nach aktuellen Arousal- und Stimulationstheorien könnten akustische Zusatzreize die kognitiven Fähigkeiten der ADHS-Patienten verbessern. Jetzt wurde dazu in Belgien eine experimentelle Studie durchgeführt, in der ein spezieller Lärmreiz („weißes Rauschen“) eingesetzt wurde.

13 Kinder mit einer ADHS und 17 Kontrollen (sieben bis 12 Jahre) unterzogen sich einem visuellen Go/Nogo Task – einmal mit und einmal ohne Zufallsgeräusche (77 dB über einen Kopfhörer). Während der kognitiven Aufgabe wurde auch die durchschnittliche Amplitude der P300-Komponente evozierter Potenziale im EEG gemessen. Sie dient als Marker für das aktuelle Interesse des Probanden. Die spontane Blinzelrate wurde als Maß für die Modulation des dopaminergen Transmittsystems aufgezeichnet. Auch wurden die Aufmerksamkeits- und die Hemmungsleistung untersucht.

In allen Parametern schnitten die ADHS-Kinder initial unvorteilhafter ab als die Kontrollen. Viele der zahlreichen Ergebnisparameter beeinflusste die Geräuschexposition nicht signifikant. U. a. wurde die bei den Patienten signifikant höhere Blinzelrate entgegen der Studienhypothese in der Exposition nicht verringert.

In den Resultaten des Go/Nogo-Test zeigte sich allerdings eine deutliche Verbesserung: Die Exposition gegenüber dem weißen Rauschen verringerte die Zahl der Auslassungsfehler der ADHS-Kinder signifikant auf das Niveau der Kontrollgruppe. Es ergaben sich enge Korrelationen zwischen dem beobachteten Expositionsnutzen und den neuropsychologischen Schwächen bei Vigilanz und Hemmung.

Kinder, die von dem weißen Rauschen neuropsychologisch profitierten – acht der 13 ADHS-Kinder und vier der 17 Kontrollen – wiesen während der Exposition „im Go“ erhöhte P300-Amplituden auf. Auch der sog. „Noise Benefits Index“ (NBI) sprach für eine signifikante Relation zwischen ADHS und Expositionsnutzen. JL

■ Baijot S et al.: Neuropsychological and neurophysiological benefits from white noise in children with and without ADHD. *Behav Brain Funct* 2016; 12(1): 11 [Epub 15. März; doi: 10.1186/s12993-016-0095-y]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171180](http://www.neuro-depesche.de/171180)

#### KOMMENTAR

Niedriger sozioökonomischer Status (also Armut/niedriger Bildungsstand) und elterliche ADHS-Belastung sind nicht nur einzeln starke Risikofaktoren für eine ADHS des Nachwuchses, sie interagieren auch durchaus miteinander. Die Befunde eröffnen immerhin die Möglichkeit, gefährdete Kinder frühzeitig zu identifizieren. Warum die Psychopathologie unter den Armen stärker ist, zitieren die Autoren, stellt immer noch „eine der wichtigsten Fragen“ der psychiatrischen Epidemiologie dar.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

**Gewalttat verschärft Stigmatisierung**

– Wie der Gewaltextzess eines mutmaßlich psychisch Erkrankten im Juli 2016 Stigma-Parameter beeinflusst hat, untersuchten Ärzte anhand einer Fallvignette („Anna“). Drei identische Online-Befragungen (2014, 2015, 2016; n = 2195) in Deutschland ergaben, dass die Wahrscheinlichkeit, „Anna“ als gewalttätig einzuschätzen, gegenüber 2014 von 7% auf 11% zunahm. „Unberechenbar“ war sie nun für 23% statt zuvor 17%. Andere Stigma-Parameter veränderten sich nicht. „Psychische Erkrankungen“ stellen nach „religiösen Überzeugungen“ und „Manipulation durch Andere“ den häufigsten angenommenen Grund für Gewalttaten dar.

**S** Schomerus G et al.: *Shifting blame? Impact of reports of violence and mental illness in the context of terrorism on population attitudes towards persons with mental illness in Germany.* *Psychiatry Res* 2017; 252: 164-8

**Herz-Kreislauf-Fitness schützt**

– In der Bevölkerung geht eine höhere kardiorespiratorische Fitness mit einer niedrigeren Inzidenz an Major Depression und klinischer Angst einher. Dies ergab eine viereinhalbjährige Studie an 1084 Männern und Frauen im Alter von 25–83 Jahren. Nach Adjustierung auf Alter, Rauchen, Alkohol, Übergewicht etc. war das relative Risiko für eine Depression bei einem guten  $peakVO_2$ -Wert um 29% verringert, das für eine Depression plus Angststörung sogar um 55%. Erstaunlicherweise fand sich kein Zusammenhang mit der selbstberichteten körperlichen Aktivität der Befragten.

**S** Baumeister SE et al.: *Associations of leisure-time and occupational physical activity and cardiorespiratory fitness ....* *J Clin Psychiatry* 2017; 78(1):e41-e47 [Epub Jan.; doi: 10.4088/JCP.15m10474]

**„Monitoring Violence against Health Care“ (MVH)**

– In dem neuen MVH-Alarm-Netzwerk wurden alle gegen Gesundheitseinrichtungen in Syrien verübten Angriffe dokumentiert: Zwischen Anfang Nov. 2015 und Ende Dez. 2016 wurden bei 402 Vorfällen – meist Luftangriffe – 938 Menschen verletzt, darunter 677 (72%) verwundet und 261 (28%) getötet. Während die Mehrzahl der Todesopfer erwachsene Männer waren (68%), war die Todesrate bei Kindern unter fünf Jahren am höchsten (39%). 24% der Opfer waren Gesundheitsmitarbeiter. Das MVH soll dazu dienen, Spekulationen zu beenden und derartige Vorfälle zu objektivieren.

**S** Elamein M et al.: *Attacks against health care in Syria, 2015-16: results from a real-time reporting tool.* *Lancet* 2017; pii: S0140-6736(17)31328-4. [Epub 7. Juni; doi: 10.1016/S0140-6736(17)31328-4]

## Begleitsymptome der Migräne

**Individuelle und ökonomische Belastungen durch Übelkeit und Erbrechen**

**Neben Photo- und Phonophobie sind Übelkeit und Erbrechen sehr häufige Begleitsymptome von Migräne-Attacken. Wie stark sind die Belastungen der Patienten wirklich? Die individuellen und auch die ökonomischen Folgen wurden jetzt in den USA an einer großen Zahl von Migräne-Patienten untersucht.**

In der retrospektiven Studie wurden die Daten der internetbasierten Querschnittsbefragung US National Health and Wellness Survey (2013) von 7855 Migräne-Patienten ausgewertet (Durchschnittsalter 41,82 Jahre, 73,4% weiblich). Sie hatten im letzten Monat durchschnittlich 3,27 Migräne-Attacken und verwendeten überwiegend orales Sumatriptan, Topiramate und Rizatriptan.

Neben Depressivität und Schlafproblemen wurden auch ihre Ressourcennutzung („Health care resource use“) anhand der Zahl von Arztbesuchen, Notfallbehandlungen und stationären Aufnahmen in den letzten sechs Monaten ermittelt und Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität nach der Work Productivity and Activity Impairment-General Health Scale (WPAI-GH) erfasst.

57,6% des Migräne-Kollektivs (n = 4528) berichteten Übelkeit/Erbrechen im Rahmen ihrer Migräne-Attacken. Die Betroffenen waren häufiger weiblich, etwas jünger und etwas häufiger übergewichtig. Adjustiert auf möglicherweise beitragende Faktoren litten sie nach dem Gesamtwert des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) im Durchschnitt unter stärkeren

depressiven Symptomen als jene ohne Übelkeit/Erbrechen (7,91 vs. 7,02;  $p < 0,001$ ).

Sie wiesen nach dem Summenscore eines Fragebogens (elf Items) auch deutlich häufiger Schlafprobleme auf (durchschnittlich 3,29 vs. 2,64;  $p < 0,001$ ).

Während sich in Arztbesuchen und Klinikbehandlungen keine Unterschiede zeigten, fielen die Besuche von Notfallambulanzen im Durchschnitt deutlich häufiger aus als bei den Patienten ohne Übelkeit/Erbrechen (0,48 vs. 0,38;  $p = 0,001$ ). Dies führte zu um 26,3% höheren geschätzten Kosten (jährlich 1499 vs. 1187 US\$;  $p = 0,002$ ). Auch die direkten Behandlungskosten waren höher (19 662 vs. 18 398 US\$/Jahr), doch der Unterschied war ohne Signifikanz ( $p = 0,103$ ). Die prozentuale stärker eingeschränkte Arbeitsproduktivität (37,73% vs. 35,12%;  $p = 0,002$ ) bei den Patienten mit Übelkeit/Erbrechen resultierte in höheren monetären Produktivitätsverlusten (10 344 vs. 9218 US\$/Jahr;  $p = 0,016$ ).

Insgesamt übersetzten sich diese Migräne-Begleitsymptome gegenüber den Patienten ohne Übelkeit/Erbrechen aber auch in höhere jährliche Gesamtkosten (25 644 vs. 23 831 US\$;  $p = 0,037$ ). **JL**

**S** Gajria K et al.: *Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers.* *J Pain Res* 2017; 10: 689-98

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171181](http://www.neuro-depesche.de/171181)

**Frage 2: Übelkeit und Erbrechen der Migräne-Patienten erhöhten welchen Parameter nicht(!) signifikant?**

- A Depression
- B Schlafprobleme
- C Arbeitsproduktivität
- D direkte Behandlungskosten
- E Gesamtkosten

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

**KOMMENTAR**

Unter Übelkeit und Erbrechen leiden bis zu 90% bzw. 70% der Migräne-Patienten, in dieser Studie immerhin mehr als der Hälfte. Die typische Begleitsymptomatik geht mit Depression, Schlafproblemen, Notfallbehandlungen und verringerter Arbeitsproduktivität einher. Die unzureichende Reduzierung von Übelkeit und Erbrechen unter den derzeitig verfügbaren Migräne-Therapeutika stellt in der Behandlung ein wichtiges „Unmet need“ dar, das nicht nur die Patienten stärker leiden lässt und funktionell einschränkt, sondern auch zu höheren indirekten und Gesamtkosten führt. Diesbezüglich wirksamere Therapien könnten auch die Lebensqualität der Patienten erhöhen.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

Erstmals spezifische Prävention am Horizont

## CGRP-Antikörper zur Prophylaxe der schweren Migräne

Menschen mit Migräne müssen starke Einschränkungen hinnehmen. Im Verlauf der Attacken erleiden sie häufig einen kompletten Funktionsverlust. Bislang werden Patienten mit episodischer und chronischer Migräne prophylaktisch mit unspezifischen Substanzklassen wie Antidepressiva, Antiepileptika oder Beta-blocker behandelt. Aktuell befinden sich neue spezifische Migräne-Therapien in der klinischen Entwicklung: Mit Hilfe monoklonaler Antikörper gegen das Gene-Related Peptide (CGRP) oder seinen Rezeptor wird gezielt in die Signalwege der Migräne-Entstehung eingegriffen. Dabei stellt sich die Frage nach der Vergleichbarkeit der klinischen Studien zu den Substanzen mit unterschiedlichen Applikationsformen und Bindungseigenschaften. Dies wird in einem Review diskutiert.<sup>1</sup>

Die Lebensqualität von Migräne-Patienten ist sehr oft deutlich beeinträchtigt, der Leidensdruck hoch. Neben dem eigentlichen Kopfschmerz machen den Patienten auch die häufigen Begleitsymptome wie Übelkeit/Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit zu schaffen.

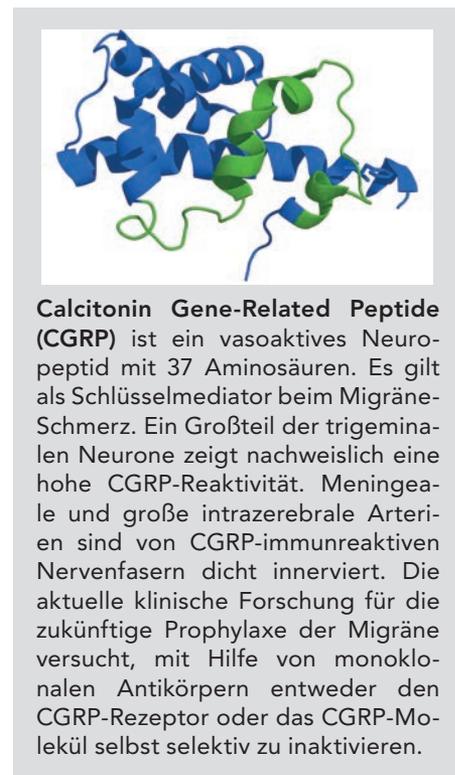
Für die Einschätzung von Kopfschmerzart und -schwere sollten Fragebögen eingesetzt werden. Um die subjektiven Angaben und den Verlauf zu präzisieren, ist es hilfreich, den Patienten ein Migräne-Tagebuch führen zu lassen.

### Korrekte Diagnose der Migräne

Spezielle diagnostische Verfahren spielen eine untergeordnete Rolle, die Migräne ist vor allem eine klinische Diagnose. Dafür ist das Gespräch mit dem Patienten von besonderer Bedeutung. Wichtig ist die anamnestische Abklärung – und dass der Arzt/die Ärztin die richtigen Fragen stellt.

### Einstufung nach der Attackenhäufigkeit

Bei Migräne werden anhand der Kopfschmerzhäufigkeit ein episodischer und ein chronischer Verlauf unterschieden: Bei der episodischen Migräne kommt es zu unterschiedlich starken, einzeln abgrenzbaren Migräne-Attacken. Treten an mehr als 15 Tagen pro Monat Kopf-



schmerzen auf, die an mehr als acht Tagen eindeutige Kennzeichen einer Migräne-Attacke aufweisen, handelt es sich um eine chronische Migräne. Gemäß aktueller Leitlinie sollte über eine Migräne-Prophylaxe nachgedacht werden, wenn u. a. drei und mehr Migräne-Attacken pro Monat auftreten, die die Lebensqualität beeinträchtigen, oder aber Migräne-Attacken vorliegen, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten.

### Bisherige Prophylaxe-Optionen

Neben der (oralen oder injektiven) Akuttherapie, vor allem mit Triptanen, sind für Patienten mit einer behandlungsbedürftiger Migräne für die Prophylaxe mehrere Medikamente verfügbar. Keine dieser Therapien wurde speziell gegen die Migräne entwickelt. Sie gehen mit zahlreichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen einher. Untersuchungen zeigen zudem, dass die Adhärenz bei einer täglichen Tabletten-Einnahme gering ist. Nur einer von fünf Patienten bleibt unter herkömmlichen Migräne-Prophylaktika über Jahresfrist behandlungstreu (siehe Abb. 1).<sup>2</sup>

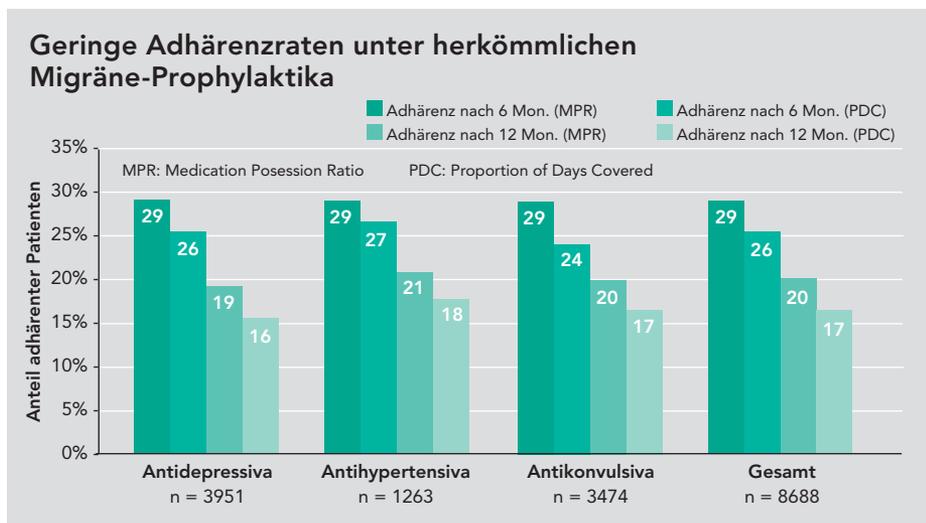


Abb. 1: Unter derzeit zur Migräne-Prophylaxe eingesetzten oralen Antidepressiva, Antihypertensiva und Antikonvulsiva ist die Adhärenz bei Patienten mit chronischer Migräne gering. Mod. nach [2]

## Neues Target CGRP

Das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt zahlreichen präklinischen und klinischen Studien zufolge bei der Migräne eine wichtige pathophysiologische Rolle (siehe Textkasten S.1 oben). Derzeit befinden sich zur Migräne-Prophylaxe vier CGRP-Antikörper in der klinischen Entwicklung: Durch die Blockade des CGRP-Rezeptors bzw. die Bindung am CGRP-Molekül selbst können diese Biologika direkt und spezifisch in die Übertragung des Schmerzsignals bei der Migräne eingreifen. Die vier in Entwicklung befindlichen Antikörper sind entweder vollständig human („-umab“) oder besitzen einen Mausanteil („-zumab“). Appliziert werden die Wirkstoffe entweder subkutan, meistens einmal monatlich.

## CGRP-Antikörper: Wirksam bei günstigem Nebenwirkungsprofil

Alle CGRP-Antikörper zeigten in den bisherigen randomisierten kontrollierten Studien gegenüber Placebo eine überlegene prophylaktische Wirksamkeit. Zudem bestätigte sich das sehr günstige Nebenwirkungsprofil der neuen Substanzklasse. Außerdem verweisen Untersuchungen zu Blutbild, EKG oder Leberenzymen auf ein gutes Sicherheitsprofil. Gegenüber den derzeit zur Migräne-Prophylaxe eingesetzten Substanzklassen bieten die CGRP-Antikörper – möglicherweise auch abhängig von Verabreichungsart und -frequenz – offenkundige Compliance-Vorteile. Die Drop-out-Rate in den aktuellen Phase-II-Studien lag zwischen 0,3% und 12%.

## Unterschiede zwischen den Phase-II-Migräne-Studien

Ein Vergleich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Ansätze der monoklonalen Antikörper – Inaktivierung des Rezeptors oder des Moleküls – auf Basis der Phase-II-Studien ist aktuell sehr schwierig. Wie die Autoren des Reviews<sup>1</sup> betonen, gilt es u. a., auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und die unterschiedlichen Endpunkte zu achten:

■ Was war der primäre Studienendpunkt? War es die Wirksamkeit, oder war die Studie nur für die Sicherheit und Verträglichkeit konzipiert worden.

■ Wo fand die Patientenrekrutierung statt? Ausschließlich in den USA oder wurden auch europäische Patienten eingeschlossen?

■ Wurde exakt zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden? Nicht in allen Studien trennen die Einschlusskriterien klar zwischen diesen beiden Formen.

■ Welche Ausschlusskriterien wurden angewendet, waren Zusatztherapien und Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz beachtet worden? In den meisten Studien waren keine zusätzlichen präventiven Medikamente erlaubt. Vereinzelt waren jedoch andere Prophylaktika und/oder größere Mengen an Triptanen gestattet.

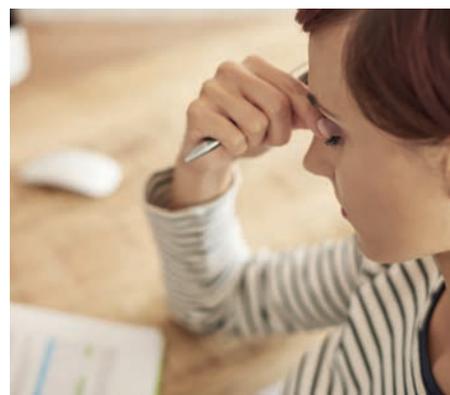
■ Waren die Patienten vergleichbar schwer erkrankt? Die Teilnehmer in den Studien zur episodischen Migräne unterscheiden sich zum Beispiel stark in den Migräne-Tagen zu Baseline. Außerdem wurden die Migräne-Tage verschieden definiert. Zur Bestimmung der Erkrankungsschwere gibt es, so die Autoren, keine vergleichbaren Daten.

■ Bestehen relevante Unterschiede in der Höhe der Placebo-Response? Dies war in in der Tat der Fall.

■ Existieren Verlängerungsstudien? Nur eine Studie zur episodischen Migräne war durch eine offene Phase über ein Jahr erweitert worden.

## Aktuelle Phase-III-Studien zu den CGRP-Antikörpern

Derzeit laufen zehn Phase-III-Studien zu den vier CGRP-Antikörper-Präparaten bei episodischer und/oder chronischer Migräne, die im US-Studienregister zu finden sind.<sup>3</sup> Diese unterscheiden sich vom Studiendesign her ebenfalls stark.



## Fazit: Neue Ära der Prophylaxe

Migräne-Patienten wünschen sich eine schnelle und anhaltende Besserung ihrer Beschwerden und Einschränkungen. Aktuelle klinische Daten geben Anlass zur Hoffnung, dass CGRP-Antikörper – auch aufgrund ihrer guten Verträglichkeit – dem entgegenkommen können. Die vier Substanzen befinden sich in unterschiedlichen klinischen Entwicklungsstufen. Sowohl die amerikanische Zulassungsbehörde FDA als auch die europäische Behörde EMA haben den Zulassungsantrag zur Migräne-Prophylaxe für den vollständig humanen monoklonalen Antikörper akzeptiert. Beim Vergleich der Studien bedarf es der Berücksichtigung vieler Faktoren, vor allem der Einschlusskriterien (Migräne-Häufigkeit, Komorbiditäten, Vorbehandlungen etc.), Begleitmedikation, Studienendpunkte und -dauer. Insgesamt, so Review-Autor Prof. Uwe Reuter, Charité Berlin, sind CGRP-Antikörper eine interessante, künftige Option zur Migräne-Prophylaxe.

### Literatur

1. Mitsikostas DD, Reuter U: Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 000-000 [doi: 10.1097/WCO.0000000000000438]; 2. Hepp Z et al.: Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478-88. 3. <https://clinicaltrials.gov>

### Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Autor: Jörg Lellwitz; Koautor: Dr. Heike Israel-Willner  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2017 GfI

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH

## Vermehrtes periaquäduktales Grau

**Biomarker für die episodische Migräne?**

**Migräne-Patienten zeigen in der Bildgebung gegenüber Gesunden diverse regionale Hirnvolumen-Abweichungen. In einer MRT-Pilotstudie untersuchten chinesische Wissenschaftler, ob die Größe des periaquäduktalen Grau (PAG) bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne verändert ist und ob dies ggf. mit klinischen Variablen in Zusammenhang steht.**

Die strukturellen 3-Tesla-MRT-Aufnahmen wurden (interiktal) von 18 Patienten mit EM und 16 mit chronischer Migräne (CM) sowie 18 neurologisch unauffälligen Kontrollen (KG) angefertigt. Die individuellen PAG-Volumina wurden segmentweise mit einem PAG-Standardmuster verglichen. Zusätzlich wurden die depressiven und Angstsymptome (mittels Hamilton Depression bzw. Anxiety Scale; HAMD bzw. HAMA) und die Kognition mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) erfasst. Die Schmerzschwere wurde mit einer Visuell-Analog-Skala (VAS) und die kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung mit der Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) erhoben.

Die 18 EM-Patienten wiesen ein durchschnittlich signifikant größeres PAG-Volumen

auf als die gesunden Kontrollen (0,35 vs. 0,32 ml;  $p = 0,017$ ), nicht aber als die CM-Patienten (0,35 vs. 0,33 ml;  $p = 0,327$ ). Der Unterschied zwischen CM und KG war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,170$ ).

Die einzige signifikante Korrelation zwischen PAG-Größe und den zusätzlichen Parametern ergab sich bei den CM-Patienten. Hier korrelierte das durchschnittliche PAG-Volumen signifikant negativ ( $p = 0,03$ ) mit der Schmerzintensität nach VAS.

Die Analyse der Receiver operating characteristics (ROC) zeigte, dass das PAG-Volumen für die Unterscheidung der Kontrollen von den EM-Patienten – bei hoher Spezifität – diagnostisch zuverlässiger war (Area under the Curve [AUC]: 0,731; Sensitivität: 0,556; Spezifität:

0,889) als die Abgrenzung von den CM-Patienten. Hier ließ insbesondere die Sensitivität zu wünschen (AUC: 0,634; Sensitivität: 0,438; Spezifität: 0,833). In der Unterscheidung von EM und CM war die Zuverlässigkeit wegen der näher beieinander liegenden PAG-Volumina – bei niedriger Spezifität – auch gering (AUC: 0,618; Sensitivität: 0,813; Spezifität: 0,556). **JL**

**█** Chen Z et al.: Volume expansion of periaqueductal gray in episodic migraine: a pilot MRI structural imaging study. *J Headache Pain* 2017;18(1): 83 [Epub 15. Aug 15; doi: 10.1186/s10194-017-0797-z]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171201](http://www.neuro-depesche.de/171201)

## KOMMENTAR

PAG (S. grisea) ist eine relativ kleine Struktur im Mittelhirn und Teil eines wichtigen antinozizeptiven neuronalen Netzwerkes. Absteigende Projektionen, z. B. in das Hinterhorn des Rückenmarks und zu den Trigeminus-Kernen, können sowohl schmerzhemmend als auch -fördernd wirken. Das hier anhand der hochauflösenden MRT-Aufnahmen beobachtete signifikant vergrößerte PAG-Volumen bei Patienten mit episodischer Migräne könnte den Autoren zufolge als Biomarker die Diagnose unterstützen.

## Cluster-Kopfschmerz

**Sumatriptan s.c. – Akuttherapie der ersten Wahl**

**Als Goldstandard in der Akuttherapie des Cluster-Kopfschmerzes (CK) empfiehlt die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) 6 mg Sumatriptan subkutan. Neben der Studienlage wurden auf einem von Hormosan Pharma veranstalteten Lunchseminar beim Deutschen Schmerz- und Palliativtag 2017 in Frankfurt die praktischen Vorteile des Fertigpens zur s.c.-Injektion diskutiert.**

CK-Attacken dauern unterschiedlich lang: unbehandelt etwa 15 bis 180 Minuten. Auch die Frequenz variiert stark und reicht von einer Attacke alle zwei Tage bis zu acht Attacken pro Tag. Neben dem heftigen, oft als „vernichtend“ beschriebenen einseitigen Kopfschmerz leiden die Patienten häufig unter einer großen inneren Unruhe oder Agitiertheit („Pacing around“ bzw. „Rocking“), erläuterte *Dr. Torsten Kraya*, Halle. Trotz eigentlich eindeutiger Diagnosekriterien sind Patienten mit CK zum größten Teil medizinisch unterversorgt. Wie *Kraya* betonte, wird der CK erst nach durchschnittlich vier bis fünf Jahren richtig diagnostiziert (und behandelt).

Als Ziele der Akuttherapie bei CK-Patienten

nannte *Dr. Charly Gaul*, Königstein im Taunus, die rasche Beendigung der Attacke bei wenigen, besser gar keinen therapiebedingten Nebenwirkungen. Natürlich sollte auch eine ggf. häufigere Anwendung höchstens minimale Risiken mit sich bringen. Goldstandard der Akuttherapie des CK sind 6 mg Sumatriptan s.c., das in dieser Indikation auch von der DMKG als Mittel der ersten Wahl empfohlen wird.

Die Bioverfügbarkeit liegt bei 96%, für orales Sumatriptan nur bei 14%. Die parenterale Gabe bürgt für einen schnellen Wirkeintritt. So verschwand in einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie der Kopfschmerz unter 6 mg Sumatriptan s.c. bei 74% der CK-Pa-

tienten innerhalb von 15 Minuten. Unter Placebo traf dies nur auf 26% der Teilnehmer zu ( $p < 0,001$ ).

Außerdem zeigen Daten zur Langzeitanwendung, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit von Sumatriptan 6 mg (s.c.) auch bei häufiger Anwendung (über bis zu drei Monate) nicht nachlässt. Weder die Frequenz der Attacken noch die Nebenwirkungen nahmen zu, betonte *Gaul* in Frankfurt.

Eine leitliniengerechte und praktische Option zur CK-Akuttherapie bietet der sofort gebrauchsfertige Fertipen mit 6 mg Sumatriptan. Er ist handlich, komfortabel und sicher in der Anwendung – Eigenschaften, die nicht zuletzt von Bedeutung sind, wenn die Patienten „unterwegs“ sind. Mit der Kombination aus schnellstem Wirkeintritt unter den empfohlenen Substanzen und modernster Pen-Technologie stellt der Fertipen den „State of the art“ zur Attackenkupierung bei CK dar. **GS**

## LUNCH-SEMINAR

„Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen“, Schmerz- und Palliativtag 2017, Frankfurt, 23.03.2017. Veranstalter: Hormosan Pharma Fertipen Sumatriptan 6 mg: Sumatriptan-Hormosan® Injekt

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171167](http://www.neuro-depesche.de/171167)

## Bei peripherer Neuropathie

**Lindert Peroneus-Dekompression auch die RLS-Symptome?**

Ein RLS geht häufig mit anderen neurologischen und psychiatrischen Krankheiten einher. Auch Patienten mit einer peripheren Neuropathie berichten häufig RLS(-artige)-Symptome. In einer retrospektiven Auswertung in den USA wurde nun untersucht, ob die chirurgische Nerven-Dekompression die RLS-Symptomatik der Patienten verringern kann.

Ausgewertet wurden die Daten von 42 Patienten mit einer diabetischen ( $n = 14$ ) oder nicht-diabetischen ( $n = 28$ ) peripheren Neuropathie. Die elf Männer und 31 Frauen waren zum Zeitpunkt der RLS-Diagnose im Durchschnitt etwa 63 Jahre alt. Allerdings war nicht exakt zwischen einem primären und einem sekundären RLS unterschieden worden.

Alle unterzogen sich an der University of Colorado einer chirurgischen Dekompression des – motorische und sensible Anteile enthaltenden – N. peroneus (syn. fibularis) communis und superficialis, wie sie bei peripheren Neuropathien üblich ist. Zum Teil wurde auch der N. tibialis auf verschiedenen Höhen entlastet.

Vor der Operation und 15 Wochen danach bewerteten die Patienten verschiedene RLS-artige Symptome anhand einer Visuell-Analog-Skala VAS (0–10), darunter Schmerzen, Brennen, Taubheit, Kribbeln, Schwäche, Gleich-

gewicht, Engegefühl, Ziehen, Krämpfen, Zappeln/Zucken und Pochen.

Die Behandelten berichten in allen VAS-Kategorien signifikante Besserungen (je  $p < 0,01$ ) mit Ausnahme des „Ziehens“ ( $p = 0,14$ ). Diese vorteilhaften postoperativen VAS-Änderungen waren negativ korreliert mit den präoperativen VAS-Summen- ( $r = -0,58; p < 0,001$ ) und Einzel-Werten (je  $p < 0,01$ ). Das bedeutet, dass die relativ stärksten Besserungen bei den Patienten auftraten, die vorher die stärksten Beschwerden berichtet hatten.

Die Therapieeffekte waren im Übrigen unabhängig vom Geschlecht der Patienten und der diabetischen/nicht-diabetischen Ursache ihrer Neuropathie. **JL**

**S** Anderson JC et al.: Nerve decompression and restless legs syndrome: a retrospective analysis. *Front Neurol* 2017; 8: 287 [Epub 6. Juli; doi: 10.3389/fneur.2017.00287]

Mehr Infos:

[www.neuro-depesche.de/171202](http://www.neuro-depesche.de/171202)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**KOMMENTAR**

Ein sekundäres RLS tritt häufig bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Eisenmangel sowie – wie hier – bei einer peripheren Neuropathie auf. Nach anekdotischen Berichten einiger Chirurgen über postoperative Besserungen ist dies die erste Studie, die für eine deutliche Verbesserung der RLS-Symptome nach einer chirurgischen Dekompression des N. peroneus spricht. Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Untersuchung waren weder Eisenmangel noch andere RLS-typische Befunde erhoben oder Schweregradskalen eingesetzt worden. In weiteren Studien sollten nun der spezifische symptomatische Benefit anhand validierter RLS-Skalen und zusätzlich die Effekte auf die Schlafqualität der Patienten untersucht werden. Vor allem stellt sich die Frage, für welche RLS-Patienten die Therapie am ehesten infrage kommt. Die Autoren spekulieren, dass es jene sein könnten, die auf mehrere medikamentöse RLS-Therapie nicht (ausreichend) ansprechen.

**Anzeigenverwaltung:**

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



### Prolin-reiches Peptid gegen Alzheimer

Iranische Wissenschaftler prüften die Effekte eines Prolin-reichen Peptids (PRP-1) im Rattenmodell der Alzheimer-Demenz. Nach einer Hochfrequenzstimulation des entorhinalen Kortex verringerte die intrathekale Gabe von Amyloid-β (Aβ25–35) die reaktive elektrische Aktivität in Hippokampus-Neuronen. Dagegen führte die zusätzliche Gabe von PRP-1 zur elektrophysiologischen Normalisierung. Vermutlich basiert der protektive Effekt auf einer Stimulation des Immunsystems bzw. der Glia.

*Khalaji N et al.: Protective effects of proline-rich peptide in a rat model of Alzheimer Disease: an electrophysiological study. Basic Clin Neurosci 2017 Jan;8(1):5-12*

### GSK249320 bei Schlaganfall

Das Myelin-assoziierte Glykoprotein hemmt das axonale Wachstum, seine Blockade durch den monoklonalen Antikörper GSK249320 könnte diesen Effekt aufheben – und nach Schlaganfall zur Besserung der neurologischen Defizite beitragen. In einer Proof-of-concept-Studie an 134 Schlaganfall-Patienten wurden die innerhalb von 72 h verabreichten GSK249320-Infusionen gut vertragen (und es traten keine neutralisierenden Antikörper auf). Nach der Interimsanalyse nach 90 Tagen wurde die Phase-IIb-Studie aber vorzeitig gestoppt, weil sich in der Gehgeschwindigkeit als Primärparameter überhaupt kein Unterschied vs. Placebo ergab. Auch die Funktion der oberen Extremitäten hatte sich nicht gebessert.

*Cramer SC et al.: Proof-of-concept randomized trial of the monoclonal antibody GSK249320 versus placebo in stroke patients. Stroke 2017; 48(3): 692-8*

### Selektive GPR52-Agonist

GPR52 ist ein Gs-Protein-gekoppelter Rezeptor, der vorwiegend im Striatum und Nucleus accumbens exprimiert wird. Das neue FTBMT wirkte jetzt *in vitro* und *in vivo* als selektiver GPR52-Agonist und aktivierte im Nagermodell den cAMP-Signalweg in striatalen Neuronen. Im Mausmodell der akuten Psychose hemmte FTBMT die durch MK-801 induzierte Hyperaktivität, ohne Katalepsien auszulösen. Die c-fos-Expression spricht ferner dafür, dass FTBMT – verglichen mit dem Striatum – vorzugsweise die Neuronen im Mantel des Nucl. accumbens aktiviert. Mit diesen antipsychotischen und prokognitiven Effekten könnte FTBMT neuer Antipsychotikum-Kandidat sein.

*Nishiyama K et al.: FTBMT, a novel and selective GPR52 agonist, demonstrates antipsychotic-like and procognitive effects... J Pharmacol Exp Ther 2017; pii: jpet.117.242925 [Epub 29. Aug.; doi: 10.1124/jpet.117.242925]*

## MP in der Ära der Immunmodulation

# Wie wirksam ist die Therapie akuter Schübe heute?

Hochdosiertes Methylprednisolon (MP), zumeist intravenös verabreicht, ist die Standardbehandlung des akuten MS-Schubes. Einige Patienten sprechen darauf aber nicht an – und insgesamt ist die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen nicht gut belegt. Jetzt nahmen Leipziger Neurologen die Effekte unter die Lupe – bei immunmodulatorisch behandelten und nicht-behandelten Patienten.

In die prospektive Einjahresstudie wurden 108 Patienten (73 Frauen, Durchschnittsalter 34,7 Jahre) eingeschlossen: 31 mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS), 72 mit einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS) und fünf mit einer sekundär-progressiven MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben. Von den 77 Patienten mit manifester MS war etwa die Hälfte (n = 41; 53,2%) immunmodulatorisch behandelt, und zwar im Durchschnitt seit 2,1 Jahren, zumeist mit Interferon beta (36,6%), Glatirameracetat (22,0%), Fingolimod (14,4%) und Natalizumab (9,8%). Kein KIS-Patient war immunmodulatorisch behandelt worden. Zehn bis 14 Tage nach Ende der Schubbehandlung erfolgte eine standardisierte Nachuntersuchung

Bei den 108 Patienten wurden 119 Schübe dokumentiert, zumeist mit sensiblen (42,9%), motorischen (29,4%) und visuellen Symptomen (24,4%). 114 der 119 Schübe wurden intravenös mit hochdosiertem MP behandelt (durchschnittlich 3531,6 mg ± 1164,3 mg MP über 3,6 ± 1,0 Tage). Diese Therapie wurde durchschnittlich 13,8 Tage nach Symptombeginn begonnen.

In der Gesamtgruppe der Behandelten ging der durchschnittliche EDSS-Wert von 3,1 auf 2,6 zurück, in der MS-Gruppe von 3,5 auf 3,0 und in der KIS-Gruppe von 2,2 auf 1,4. Eine komplette Remission der Schubsymptomatik erreichten aber nur 29,2% der Patienten, eine Teilremission immerhin 38,7%. Keine Symptomveränderung fand sich bei 18,2%. Eine Verschlechterung wurde bei 4,4% der Patienten beobachtet.

Dabei unterschied sich das Outcome bei den immunmodulatorisch Behandelten insgesamt von dem der Unbehandelten: Vollremission 40,0% vs. 20,9%, Teilremission 42,2% vs.

### KOMMENTAR

Mit einer niedrigeren Rate an Schüben plus einer höheren Rate an Vollremissionen (40% vs. 26%) unter Immunmodulatoren werden die aktuellen Therapieempfehlungen zu MP auch in einer modernen Patientenpopulation bestätigt. Da hier bei jedem fünften Patienten mit Schub die Akutbehandlung eskaliert werden musste, empfehlen die Autoren, die Ergebnisse der Schubtherapie regelmäßig zu dokumentieren.

51,2%, keine Veränderung 15,6% vs. 23,3% und Verschlechterung 2,2% vs. 2,3%. Allerdings war der Unterschied nicht signifikant (p = 0,169).

Bei 27 der 119 Schübe (22,7%) war aus ärztlicher Sicht eine eskalierte Akutbehandlung indiziert. Dies betraf zehn behandelte und 17 unbehandelte Patienten (7 KIS; 10 MS). Diese wurde in 24 Fällen auch durchgeführt: i.v.-MP in doppelter Dosis (n = 18) oder je fünf Sitzungen einer Plasmapherese (n = 2) oder Immunsorption (n = 4). Mit diesen Interventionen erreichten von 22 auswertbaren Patienten sechs eine Voll- (27,3%) und zehn eine Teilremission (45,4%), ohne Veränderung blieben auch nach der Eskalation sechs Patienten (27,3%).

JL

Stopp M et al.: Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. BMC Neurol 2017; 17(1): 151 [Epub 7. Aug.; doi: 10.1186/s12883-017-0927-x]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171182](http://www.neuro-depesche.de/171182)

### Frage 3: Wie viele Schübe erforderten eine Eskalation der Akutbehandlung?

- A 2,3%
- B 15,6%
- C 20,9%
- D 22,7%
- E 40,0%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Neueste Studienergebnisse tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)



## INDIVIDUELLE THERAPIEKONZEPTE FÜR EINE VIELSCHICHTIGE ERKRANKUNG.



- Komplexe Erkrankungen wie Multiple Sklerose erfordern individuelle und bedarfsgerechte Lösungen.
- Mit insgesamt sechs Präparaten trägt Biogen dazu bei, dass verschiedene Formen der Multiplen Sklerose\* heute noch individueller behandelt werden können.
- Um Patienten in Zukunft noch besser helfen zu können, forschen wir mit viel Engagement nach neuen innovativen Therapieansätzen.

\* schubförmig remittierende Multiple Sklerose: TECFIDERA®, PLEGRIDY®, TYSABRI® (hochaktiv)  
schubförmige Multiple Sklerose: ZINBRYTA®, AVONEX®  
Verbesserung der Gehfähigkeit bei Multipler Sklerose: FAMPYRA®

Fachinformationen:

TECFIDERA®, Mai 2017 | PLEGRIDY®, Mai 2017 | AVONEX®, Oktober 2015 | ZINBRYTA®, Juli 2017 | TYSABRI®, Februar 2017 | FAMPYRA®, Mai 2017

GEMEINSAM **STARK** GEGEN MS



Persistenz und Kinderwunsch:

**GA bietet eine alltagstaugliche MS-Therapie**

Wie sich die Adhärenz in der MS-Behandlung optimieren lässt und welche Besonderheiten bei Patientinnen mit Kinderwunsch zu beachten sind, wurde im Rahmen eines interdisziplinären Pressegesprächs des Unternehmens Teva erörtert. Der Immunmodulator Glatirameracetat (GA) – seit 2015 als dreimal wöchentliche Therapie (GA40) verfügbar – erfüllt viele Anforderungen an eine alltagstaugliche Basistherapie. Seit kurzem steht auch dem Kinderwunsch unter GA nichts mehr im Wege.

Nach etwa 15 Monaten hat die Hälfte der Patienten ihre MS-Therapie abgebrochen, schilderte Prof. Tjalf Ziemssen, Dresden. Dabei gibt es in der Adhärenz und Persistenz „kaum einen Unterschied zwischen oralen und injizierbaren MS-Medikamenten“. Studiendaten zufolge geht die 40 mg-Formulierung von GA auch gegenüber oralen MS-Medikamenten mit höherer Adhärenz und niedrigeren Abbruchraten einher. Dafür könnten die einfache Anwendung und die gute Verträglichkeit verantwortlich sein. Die nur dreimal wöchentliche Injektion von GA40 bedeutet für den Patienten gegenüber einmal täglich 20 mg GA (GA20) eine Einsparung von 208 Spritzen pro Jahr. Zudem sind injektionsbedingte Nebenwirkungen um die Hälfte reduziert. Nicht zuletzt löst GA „einfach keine grippeähnlichen Symptome“ aus, so Ziemssen.

Hierzulande sind etwa 70% aller MS-Patienten Frauen und mehrheitlich im gebärfähigen

Alter. Mehr als 40% bekommen ihr erstes Kind nach der MS-Diagnose, erläuterte Prof. Judith Haas, Berlin. Grundsätzlich ist der Kinderwunsch mit der MS vereinbar: „MS ist kein Hindernis.“

Für GA haben sich durch den Wegfall der Gegenanzeige „Schwangerschaft“ in der Fachinformation die Handlungsspielräume deutlich erweitert. Die Änderung basiert auf einer Auswertung der Sicherheitsdatenbank von Teva: Bei 5042 unter GA20 eingetretenen, prospektiv gemeldeten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang zeigten sich keine erhöhten Raten an Fehlbildungen und Totgeburten. Haas: „Unter IFN-beta ist das Fehlbildungsrisiko auch gering, aber Copaxone ist einfach das sichere Medikament.“ Daher werden weder kontrazeptive Maßnahmen noch ein Absetzen von GA bei Kinderwunsch als notwendig erachtet. Zudem ist die GA-Therapie auch während der Schwangerschaft möglich, wenn der



Nutzen für die Mutter mögliche Risiken für den Fetus überwiegt. **JL**

**PRESEGESPRÄCH**

„Perspektivwechsel: Erfahrungshorizonte in der Behandlung der Multiplen Sklerose“, Berlin, 17.07.2017. Veranstalter: Teva  
Glatirameracetat: Copaxone®  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/170932](http://www.neuro-depesche.de/170932)

**LITERATURDIENST**

**Bestellung der Originalarbeiten**

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. [www.neuro-depesche.de/151185](http://www.neuro-depesche.de/151185)).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Praxis-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

**Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.**

**Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen**

Wenn Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular [www.neuro-depesche.de/abo](http://www.neuro-depesche.de/abo) aus, oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30-210

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

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift



Ocrelizumab bei schubförmiger MS

**Schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität**

Das in den USA bereits zugelassene und in Europa im Zulassungsverfahren befindliche Ocrelizumab führt innerhalb weniger Wochen nach Behandlungsbeginn zu einer signifikanten Reduzierung der klinischen und radiologischen MS-Aktivität. Diese Daten zu dem B-Zell-depletierenden monoklonalen Anti-CD20-Antikörper wurden auf einer „Platform Presentation“ zur MS beim 69. Jahrestreffen der AAN in Boston vorgestellt.

Gepoolt ausgewertet wurden die Daten der beiden gleichzeitig aufgebauten Doppelblindstudien OPERA I und II an Patienten mit schubförmiger MS (RMS), berichtete *Stephen Hauser*, San Francisco. Sie hatten im Double-dummy-Design intravenöse Infusionen von Ocrelizumab (600 mg alle 6 Monate) oder dreimal wöchentlich 44 µg Interferon-beta 1a (s.c.) erhalten.

Zum Studienende nach 96 Wochen war die jährliche Schubrate (ARR) unter Ocrelizumab um 46,5% niedriger als in der INFβ-1a-Gruppe (0,156 vs. 0,291;  $p < 0,001$ ). Post hoc-Analysen zeigen, dass die relative Reduktion der klinischen Schubaktivität unter Ocrelizumab schon sehr früh einsetzte und innerhalb aller Untersuchungszeiträume nachweisbar war: Sie betrug vs. INFβ-1a bereits acht Wochen nach Behandlungsbeginn 54,9% ( $p = 0,005$ ). Nach 12 Wochen lag sie bei 48,8% ( $p = 0,002$ ), nach 24 Wochen bei 40,4% ( $p < 0,001$ ) und nach 48 Wochen bei 48,7% ( $p < 0,001$ ).

Neben der frühen ARR-Reduktion war auch die Wahrscheinlichkeit für einen neuen Schub gegenüber der aktiven Kontrollgruppe unter Ocrelizumab schon in der achten Woche signifikant geringer ( $p = 0,014$ ). Dies setzte sich im Studienverlauf nach 16, 24, 48 und 72 Wochen fort und gipfelte in einem Unterschied von 19% vs. 32% ( $p = 0,001$ ) nach 96 Wochen.

Wie *Hauser* in Boston betonte, korrespondierte das schnelle Einsetzen der Wirkung auf

die klinische Krankheitsaktivität mit frühen und ausgeprägten Effekten von Ocrelizumab auf die MS-Aktivität in der Bildgebung: In einer kleineren Phase-II-Studie zur RMS war die Zahl neuer Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen in der MRT bereits in Woche 4 gegenüber Placebo mit 0,32 vs. 0,84 ( $p = 0,042$ ) signifikant reduziert. Der Unterschied wurde danach noch größer: In Woche 8 betrug er 0,04 vs. 1,17 ( $p < 0,001$ ), und in Woche 12 lag er bei 0,02 vs. 0,63 ( $p = 0,002$ ). Diese frühe und „nahezu komplette Unterdrückung der MRT-Aktivität“, so *Hauser*, betraf in dieser Studie ab dem Intervall von vier bis acht Wochen auch neue/vergrößerte T2-Läsionen.

Wie die Laboranalysen in OPERA I und II zeigen, bewirkt Ocrelizumab schon nach zwei Wochen eine Reduktion der B-Zell-Zahlen (CD19+) auf ein vernachlässigbares Niveau. Bei RMS-Patienten ist die schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität ein wichtiges Therapieziel, hob *Hauser* hervor, um die Behinderungsprogression zu minimieren und die neurologischen Funktionen der Patienten langfristig zu erhalten. **JL**

SCIENTIFIC PRESENTATION

Hauser SL: Rapidity of onset of ocrelizumab clinical efficacy in relapsing multiple sclerosis. Platform Presentation „MS Therapeutics and Clinical Research II“ (S31.002), 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), Boston, 26.04.2017  
Ocrelizumab

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171194](http://www.neuro-depesche.de/171194)



„MALPRACTICE?  
BUT WE ONLY DID ONE  
LITTLE THING WRONG.  
LOOK AT ALL THE  
THINGS WE DID RIGHT.“

**ZULASSUNGEN  
IN DEUTSCHLAND**

- 1996** Erster Immunmodulator: Interferon-beta 1b (an alternierenden Tagen s.c.) (Betaferon®, Schering)
- 1997** Interferon-beta 1a (einmal wöchentlich i.m.) (Avonex®, Biogen)
- 1998** Interferon-beta 1a (dreimal wöchentlich s.c.) (Rebif®, Serono)
- 2001** Glatirameracetat (einmal täglich 20 mg s.c.) (Copaxone®, Teva)
- 2006** Erstes Antikörper-Präparat: Natalizumab (alle vier Wochen i.v.) (Tysabri®, Biogen)
- 2011** Erstes orales Medikament: Fingolimod (einmal täglich oral) (Gilenya®, Novartis)
- 2011** Fampridin (zur Verbesserung der Gehfähigkeit) (zweimal täglich oral) (Fampyra®, Biogen)
- 2011** THS-CBD (Spray zur symptomatischen Therapie der MS-Spastik) (bei Bedarf) (Sativex®, Almirall)
- 2013** Alemtuzumab (zwei mehrtägige i.v.-Behandlungsphasen im Jahresabstand) (Lemtrada®, Sanofi Genzyme)
- 2013** Teriflunomid (einmal täglich oral) (Aubagio®, Sanofi Genzyme)
- 2014** Dimethylfumarat (zweimal täglich oral) (Tecfidera®, Biogen)
- 2014** Peginterferon-beta 1a (alle 14 Tage s.c.) (Plegridy®, Biogen)
- 2015** Glatirameracetat (dreimal wöchentlich 40 mg s.c.) (Copaxone®, Teva)
- 2016** Daclizumab (einmal monatlich s.c.) (Zinbryta®, Biogen)
- 2017** Cladribin-Tabletten (zwei orale Kurzzeitbehandlungsphasen in zwei Jahren) (Mavenclad®, Merck)

Oxidativer Stress bei progressiver MS

## Glutathion-Mangel korreliert mit Hirnatrophie

Der Theorie nach wird die Hirnatrophie durch oxidativen Stress gefördert. Ob die Konzentrationen an Glutathion ( $\gamma$ -L-Glutamyl-L-Cysteinylglycine; GSH) als dem wichtigsten nicht-enzymatischen Antioxidans im Hirngewebe bei Patienten mit progressiver MS verringert ist, wurde jetzt in vivo in einer US-Bildgebungsstudie geprüft.

Ein GSH-Mapping in frontoparietalen Hirnregionen wurde bei 21 Patienten mit schubför-

miger MS (RRMS), je 20 mit primär oder sekundär progressiver MS (PPMS bzw. SPMS) und 28 neurologisch Gesunden durchgeführt. Die GSH-Befunde in den vier Gruppen wurden zu klinischen Variablen wie der Behinderung nach EDSS und radiologischen Parametern wie T2-Läsionslast, Hirnatrophie, Grey- und White matter-Anteil etc. in Beziehung gesetzt.

RRMS-Patienten wiesen eine stärkere Hirnatrophie auf als die Kontrollen, aber eine geringere als die progressiv erkrankten. SPMS-Patienten zeigten signifikant größere T2-Läsionsvolumina als PPMS-Patienten ( $p = 0,01$ ), ohne signifikante Unterschiede in der Hirnatrophie.

Die frontoparietalen GSH-Werte betragen bei den Kontrollen durchschnittlich 1,22

$\mu\text{mol/g}$  Hirngewebe, aber nur 1,15 bei den RRMS-, 1,05 bei den PPMS- und 1,06  $\mu\text{mol/g}$  bei den SPMS-Patienten. Im Vergleich wies die MS-Gesamtgruppe ( $n = 61$ ) somit beträchtlich niedrigere frontoparietale GSH-Spiegel auf als die Kontrollgruppe ( $-10,7\%$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Dabei unterschieden sich die GSH-Werte der RRMS-Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollen ( $p = 0,11$ ). Dagegen verfügten die PPMS- und SPMS-Patienten über signifikant geringere GSH-Konzentrationen als die Kontrollen und die RRMS-Patienten ( $-8,3\%$ ;  $p = 0,006$ ). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen PPMS- und SPMS-Patienten.

Zu den klinischen Befunden der Patienten ergaben sich – nach Kontrolle auf Patientenealter – wider Erwarten keine direkten signifikanten Relationen. Jedoch gingen niedrigere GSH-Konzentration mit einer stärkeren Hirnatrophie einher – bei allen MS-Patienten. **JL**

**E** Choi IY et al.: In vivo evidence of oxidative stress in brains of patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 1352458517711568 [Epub 1. Juni; doi: 10.1177/1352458517711568]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171203](http://www.neuro-depesche.de/171203)

KOMMENTAR

Die signifikant niedrigeren GSH-Spiegel bestätigen, dass oxidativer Stress auch für die progressive MS eine wichtige Rolle spielt. Die GSH-Werte korrelierten noch dazu mit der Hirnatrophie der Patienten. Die Studienhypothese wird durch den Nachweis unterstützt, dass sich die GSH-Konzentrationen bei RRMS-Patienten, die generell ja von einem Überwiegen der entzündlichen Komponente charakterisiert sind, kaum von denen der Kontrollen unterschieden.

Teriflunomid in der MS-Therapie

## Auch wichtige Effekte auf die Fatigue und die Kognition

Beim „3. MS Special(ists)-Presseworkshop“ von Sanofi-Genzyme schilderten MS-Experten in Hamburg, wie sich die orale Therapie mit Teriflunomid auf Symptombereiche wie Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen sowie auf die Therapiezufriedenheit der Patienten auswirkt. Sie plädieren dafür, diese „unsichtbaren Symptome“ der MS von Anfang an im Blick zu haben.

Im Verlauf leiden mehr als 80% der MS-Patienten unter einer Fatigue, für jeden Dritten ist sie das am stärksten belastende Symptom, erläuterte Prof. Pasquale Calabrese, Basel. Wie die häufigen kognitiven Probleme kann die Fatigue Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der MS-Patienten enorm verschlechtern. Gerade angesichts immer komplexer, immer schneller zu bewältigender Arbeitsaufgaben spielt die gestörte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vieler MS-Patienten eine immer größere Rolle. In der Tat besteht eine Korrelation zwischen Fatigue bzw. eingeschränkter Kognition bei MS und mangelnder Produktivität am Arbeitsplatz. „Präsentismus scheint das große Problem zu sein“, so Calabrese in Hamburg.

Aus diesen Gründen sei, so Prof. Peter Rieckmann, Bamberg, schon bei der Wahl der

initialen Therapie darauf zu achten, dass auch diese „unsichtbaren“ Symptombereiche gebessert werden. So konnte unter der Therapie mit Teriflunomid in der TOWER-Studie eine signifikant geringere Zunahme der Fatigue (nach der Fatigue Impact Scale, FIS) beobachtet werden als unter Placebo. Für die kognitiven Einschränkungen ergab die TERI-PRO-Studie positive Effekte: Berichteten anfänglich 41% der Teilnehmer anhand der Multiple Sclerosis Performance Scale (MSPS) nicht oder nur minimal kognitiv beeinträchtigt zu sein, hatte sich dieser Anteil bei den mit Teriflunomid behandelten MS-Patienten nach 24 Wochen auf 48% erhöht.

Eine frühzeitige, an den individuellen Bedürfnissen des Patienten orientierte, effektive Therapie „hat das Potenzial, die Langzeitpro-

gnose der Patienten zu verbessern“, schilderte Prof. Mark Obermann, Seesen. Sind die Patienten mit der Behandlung zufrieden, sind sie auch adhärenz.

Die Vorteile von Teriflunomid gegenüber anderen MS-Therapien aus Patientensicht zeigt die Phase IV-Studie TERI-PRO: In allen Items des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) ergab sich eine signifikante Zunahme der Behandlungszufriedenheit bei Patienten, die von Interferon-beta oder Dimethylfumarat auf Teriflunomid umgestellt wurden. Bei Umstellung von Fingolimod nahm die Zufriedenheit im Item „Einfachheit der Therapie“ zu, bei Umstellung von Glatirameracetat zusätzlich auch in den TSQM-Items „Allgemeine Zufriedenheit“ und „Nebenwirkungen“. „Selbst der Wechsel von oralen Medikamenten auf Teriflunomid erhöht die Therapiezufriedenheit“, betonte Obermann. Nur bei guter Adhärenz, so der Neurologe weiter, lässt sich die Freiheit von klinischer und messbarer Krankheitsaktivität als zentrales Therapieziel erreichen. **JL**

PRESSEWORKSHOP

MS-Workshop „3. MS Special(ists)“, Hamburg, 09.08.2017. Veranstalter: Sanofi Genzyme Teriflunomid: Aubagio®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171195](http://www.neuro-depesche.de/171195)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

Nusinersen (Spinraza®): Neue Perspektiven bei SMA

## Viele Kinder erreichen motorische Meilensteine – und überleben

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (5q-SMA) ist mit etwa 95% die häufigste Form der SMA.<sup>1</sup> Aufgrund eines genetischen Defekts wird nicht genug Survival of Motor Neuron (SMN)-Protein gebildet, so dass es zunehmend zu muskulärer Schwäche und Atrophie kommt.<sup>2</sup> Mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®), das in zelluläre Prozesse am SMN2-Gen eingreift, steht mit der Zulassung am 30. Mai 2017 durch die Europäische Kommission für viele 5q-SMA-Patienten erstmals eine medikamentöse Therapie zur Verfügung, mit der die motorischen Funktionen und das Überleben verbessert werden können.<sup>2,3</sup> Dies erläuterten Experten bei einem Pressegespräch von Biogen.

Die SMA ist mit einer Inzidenz von 1:10 000 Neugeborenen eine seltene Krankheit, stellt aber bei Säuglingen eine der häufigsten genetisch bedingten Todesursachen dar.<sup>4</sup>

### Das Krankheitsbild SMA

Die autosomal-rezessiv vererbte 5q-SMA wird durch homozygote Deletionen und seltener durch Mutationen des Gens SMN1 auf Chromosom 5 verursacht.<sup>4</sup> Das SMN-Protein, das für das Überleben von Motoneuronen essenziell ist, wird bei den SMA-Patienten ausschließlich durch SMN2 kodiert, ist daher deutlich in der Menge reduziert (Abb. 1).<sup>4,5</sup>

So ist die SMA neuroanatomisch gekennzeichnet durch den Untergang von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Dies führt zu einer schweren, fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur (vorwiegend Oberschenkel und Oberarm) mit allmählichem Verlust der Bewegungsfähigkeit.<sup>2,6</sup>

Aus diesem Grund erreichen viele SMA-Patienten wichtige motorische Meilensteine wie das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen nicht. Die Progression der Erkrankung geht mit einem komplexen Profil von Begleitsymptomen und Komplikationen einher,<sup>2</sup> Kognition<sup>7</sup> und Schmerzempfinden<sup>8</sup> werden aber bei der SMA nicht beeinträchtigt.

### Kopienzahl und Schweregrad

Der Mensch besitzt zwischen 0 und 8 Kopien des SMN2-Gens. Da jede SMN2-Kopie ca. 10% funktionales Protein bildet, stellt die Kopienzahl einen wichtigen Prädiktor für den klinischen SMA-Schweregrad dar: Patienten mit vielen SMN2-Kopien zeigen meist einen milderen Verlauf.<sup>9</sup> Neben der älteren SMA-Einteilung in fünf Schweregrade (0 bis IV) wird heute vor allem zwischen zwei Formen unterschieden:

Die schwerste, sich früh ( $\leq 6$  Monate) manifestierende **infantile SMA** ist am häufigsten. Die Betroffenen bilden sehr wenig SMN-Protein und erlangen nie die Fähigkeit, ohne Hilfe zu sitzen. Zudem kommt es zu Lähmungen/Ausfällen von

Muskelgruppen für basale Funktionen wie Atmen oder Schlucken. Diese Kinder, die nur mit maschineller Beatmung älter als zwei Jahre werden (Haupttodesursache: respiratorische Insuffizienz), haben den höchsten Bedarf an intensivmedizinischen und unterstützenden Behandlungen.

Bei **später einsetzender SMA** (> 6 Monate) bilden die Patienten größere Mengen an SMN-Protein, die ausreichen, den Tod zu verhindern. Obwohl die Erkrankung bei ihnen schwächer ausgeprägt ist, verlieren sie oft bereits erworbene motorische Meilensteine wieder – mit tiefgreifenden Folgen für das gesamte Leben.

Bei einer präsymptomatischen SMA sind dagegen noch keine eindeutigen Symptome sichtbar, dennoch kann die Diagnose schon genetisch gesichert werden.<sup>10</sup>

### Wirkweise von Nusinersen

Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Das ASO Nusinersen verändert bei SMA-Patienten die Art, wie die prä-messengerRNA von SMN2 gespleißt wird.<sup>11</sup> Dadurch wird potenziell vollständiges und funktionsfähiges SMN-Protein in größeren Mengen gebildet,<sup>11</sup> das das Überleben der Motoneuronen im Rückenmark sicherstellt.<sup>3</sup> Mit Nusinersen lassen sich SMA-Patienten erstmals medikamentös behandeln.

Motorische Meilensteine, die einige Säuglinge unter Nusinersen erreichten, waren u. a. vollständige Kopfkontrolle, Drehen in Rücken- bzw. Bauchlage, Sitzen und Stehen.

### Klare Therapieeffekte

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Nusinersen umfasst Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über diverse Patientenpopulationen und SMA-Schweregrade hinweg. Auf dieser Datenbasis beruhte auch die Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) Ende Mai 2017.

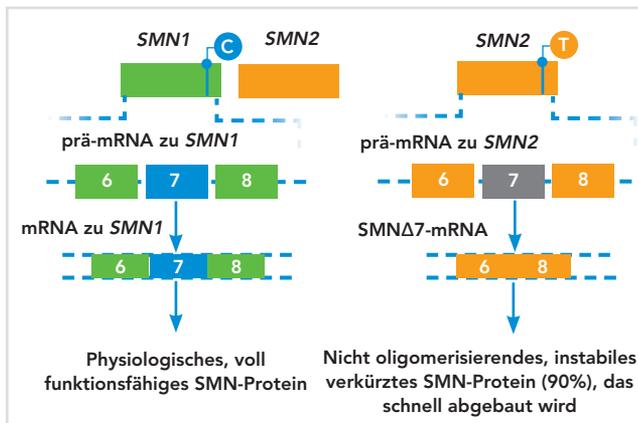


Abb.1: Das SMN-Gen existiert in den Isoformen SMN1 und 2. Ein voll funktionsfähiges SMN1-Gen enthält an Stelle 840 Cytosin (C), das SMN2-Gen Thymin (T). Durch diese minimale Veränderung wird bei 85%–90% der SMN2-Transkripte das Exon 7 fälschlicherweise herausgeschnitten. Das resultierende Protein SMNΔ7 ist verkürzt, funktionsuntüchtig und wird rasch abgebaut.<sup>4,5</sup>

An ENDEAR<sup>12</sup> nahmen 121 Säuglinge mit infantiler SMA ( $\leq 7$  Monate; 2 SMN2-Kopien) teil. In der Endauswertung nach 56 Wochen ( $n = 110$ ) wurde bei 67% der mit Nusinersen Behandelten eine Gesamtbesserung bei den Meilensteinen der Motorikentwicklung nach der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) belegt (Scheinintervention: 14%). Nur 1% (vs. 22%) wies eine Verschlechterung auf. Die Responderrate war in der Nusinersen-Gruppe mit 51% vs. 0% signifikant höher als bei den Kontrollen ( $p < 0,0001$ ); eine weitere Verbesserung gegenüber der Zwischenauswertung (41% vs. 0%;  $p < 0,0001$ ). Zudem war die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit deutlich größer (83% vs. 58%; Hazard Ratio: 0,372;  $p = 0,0041$ ) (Abb. 2).

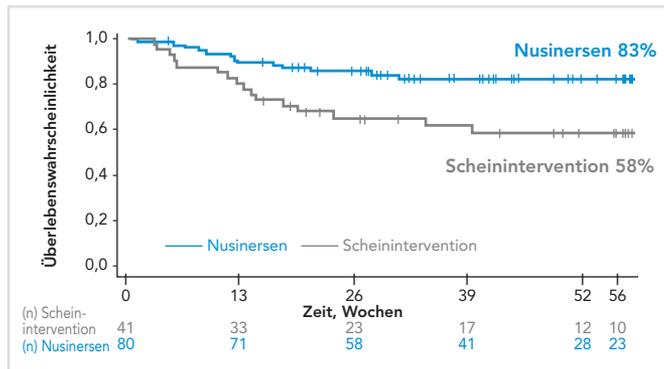


Abb. 2: In der ENDEAR-Studie über 56 Wochen überlebten deutlich mehr Säuglinge mit SMA unter Nusinersen als unter der Scheinintervention. Mod. nach <sup>12</sup>

Im Revised Upper Limb Module (RULM) als sekundärer Endpunkt lag die mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl bis Monat 15 unter Nusinersen bei 3,7 (Scheinintervention: 0,3). Einen beliebigen neuen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichten 17,1 vs. 10,5% der Patienten.

Zusätzlich zeigen auch Interimsdaten der unverblindeten Phase-II-Studie NURTURE mit 20 präsymptomatischen Patienten (Alter  $\leq 6$  Wochen, genetische 5q-SMA-Diagnose; 2 oder 3 SMN2-Kopien) klare Vorteile: Nach median 317,5 Tagen unter Nusinersen waren alle Säuglinge am Leben und beatmungsfrei.<sup>14</sup>

## Günstiges Nutzen-Risiko-Profil

Unerwünschte Ereignisse (UE) oder schwere UE traten unter Nusinersen durchgehend seltener auf als unter der Scheinintervention. Die meisten UE waren der Grunderkrankung oder der Lumbalpunktion geschuldet. Häufig waren in den Nusinersen-Gruppen Infektionen der oberen und unteren Atemwege sowie Obstipation – in der Population der Säuglinge mit SMA generell zu erwartende Ereignisse.<sup>6</sup> Der Wirkstoff war gut verträglich, es kam zu keinen sicher auf behandlungsbedingten UE beruhenden Therapieabbrüchen.

## Die praktische Anwendung

Nusinersen wird intrathekal per Lumbalpunktion appliziert<sup>6</sup> – beginnend mit vier Aufsättigungsdosen in den ersten zwei Monaten (Tag 0, 14, 28 und 63) und

anschließend eine Erhaltungsdosis (12 mg/5 ml) alle vier Monate. Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Indikationserfahrung im Bereich SMA erfolgen.<sup>3</sup> Zudem ist ein gut organisiertes, multidisziplinäres Team erforderlich: Im klinischen Alltag spielen supportive, symptomatische Maßnahmen eine große Rolle.<sup>15</sup> Deutsche Zentren für die Therapie von Kindern und Erwachsenen mit SMA finden sich online, auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) unter <http://bit.ly/SMA-DGM>.

## Fazit: Erste und einzige medikamentöse Therapie

Mit der Zulassung von Nusinersen wird für viele SMA-Patienten eine wichtige Versorgungslücke geschlossen. Es handelt sich um die erste und bislang einzige medikamentöse Behandlung, die bei günstigem Nutzen-Risiko-Profil motorische Funktionen und das Überleben der Patienten deutlich verbessern kann.

### Literatur

- [1] Farrar MA, Kiernan MC, Neurotherapeutics 2015; 12: 290-302; [2] Faravelli I et al., Nat Rev Neurol 2015; 11(6): 351-59; [3] Fachinformation Spinraza®, Stand Mai 2017; [4] Lunn MR, Wang CH, Lancet 2008; 371(9630): 2120-33; [5] Zanetta C et al., Clin Ther 2014; 36: 127-40; [6] European Medicines Agency (EMA): First medicine for spinal muscular atrophy; 21. April 2017; EMA/250453/2017; [7] von Gontard A et al., Neuromuscul Disord 2002; 12(2): 130-6; [8] Battista V et al., Understanding Spinal Muscular Atrophy (SMA); Cure SMA Care Series; Stand Aug. 2016; [9] Fallini C, Bassell GJ, Rossoll W, Brain Res 2012; 26(1462): 81-92; [10] Arnold WD et al., Muscle Nerve 2015; 51(2): 157-67; [11] Hua Y et al., Genes Dev. 2010; 24(15): 1634-44; [12] ClinicalTrials.gov; NCT02193074; [13] ClinicalTrials.gov; NCT02292537; [14] ClinicalTrials.gov; NCT02386553; [15] Wang CH et al., J Child Neurol 2007; 22(8): 1027-49

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Quelle u.a.: Pressegespräch am 28. Juni 2017 in Frankfurt am Main. Veranstalter: Biogen  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

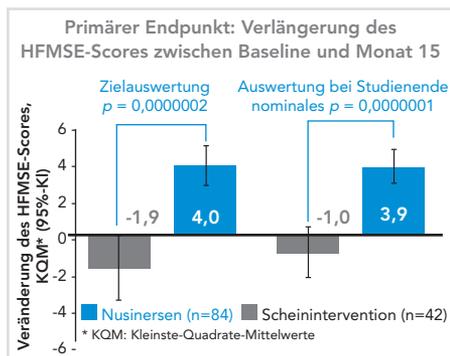


Abb. 3: In der CHERISH-Studie erreichten die Patienten unter Nusinersen zunehmend bessere HFMSE-Werte. Mod. nach <sup>13</sup>

In der Studie CHERISH<sup>13</sup> mit 126 älteren Patienten und späterem SMA-Beginn (2–12 Jahre alt; meist 3 SMN2-Kopien; freies Sitzen möglich) war Nusinersen ebenfalls erfolgreich: Der Gesamtscore der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) hatte sich sowohl in der Zwischenanalyse nach sechs Monaten als auch in der Abschlussanalyse in Monat 15 hochsignifikant gebessert (zuletzt vs. Scheinintervention um durchschnittlich 4,9 Punkte;  $p = 0,0000001$ ) (Abb. 3).

Unter Nusinersen hatte sich mehr als jeder zweite Patient (57,3%) um die als klinisch relevant angesehenen 3 oder mehr HFMSE-Punkte verändert, in der Vergleichsgruppe nur jeder fünfte (20,5%).



Movement Disorders Society (MDS)

## Neue Diagnosekriterien für die PSP

Die internationalen Experten der MDS-endorsed PSP Study Group haben evidenz- und konsensbasiert neue klinische Diagnosekriterien für die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) erarbeitet. U.a. definierten sie vier neue Diagnosekategorien.

Hintergrund ist, dass die 1996 veröffentlichten klinischen diagnostischen Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Society (NINDS-SPSP) eine exzellente Spezifität aufweisen, aber ihre Sensitivität für andere PSP-Varianten als das Richardson-Syndrom (PSP-RS) begrenzt ist (mediane Sensitivität 24%).

Mit dem üblichen Procedere wurden alle Publikationen ab 1996 zu autopsisch oder klinisch bestätigten PSP-Fällen identifiziert. Aus den mehr als 6000 geprüften Arbeiten wurden retrospektiv standardisierte klinische Daten für die PSP- und die Kontrollgruppen generiert und ausgewertet. In insgesamt fünf „Delphi-Runden“ wurden konsensbasiert die neuen Kriterien für eine möglichst frühe und zuverlässige PSP-Diagnose erarbeitet.

Als klinische Prädiktoren einer echten PSP wurden von der MDS-Study Group vier funktionelle Domänen identifiziert:

- okulomotorische Störungen
- Haltungsinstabilität
- Akinesie
- kognitive Beeinträchtigungen.

In jeder der vier Domänen werden drei klinische Merkmale aufgelistet und bewertet, die die verschiedenen Niveaus der diagnostischen Sicherheit charakterisieren. Auf diesen jeweils gewichteten Merkmalen aufbauend schätzt die MDS-endorsed PSP Study Group nun vier PSP-Kategorien vor:

### Sichere („definite“) PSP

Diese kann nur durch eine neuropathologische Untersuchung post mortem diagnostiziert werden. Es existieren gegenwärtig keine zu-

verlässigen Biomarker, Bildgebungsbefunde oder genetische Befunde mit einer Sensitivität und Spezifität in der Nähe von 100%.

### Wahrscheinliche („probable“) PSP

Diese kann diagnostiziert werden, wenn die Kombination klinischer Merkmale bei möglicherweise geringer Sensitivität eine hohe Spezifität aufweist. Dies dient u.a. der Patientenselektion für Studien, in die auf keinen Fall Nicht-PSP-Patienten eingeschlossen werden sollen.

### Mögliche („possible“) PSP

Sie lässt sich diagnostizieren, wenn klinische Merkmale vorliegen, die – möglicherweise zu Ungunsten der Spezifität – die Sensitivität erhöhen. Diese Kategorie eignet sich u. a. für Studien (z. B. deskriptiver oder epidemiologischer Art), wenn möglichst keine echten PSP-Fälle ausgeschlossen werden sollten. Diese Patientengruppe kann auch in Therapiestudien eingeschlossen werden, wenn zusätzliche Biomarker-Befunde die diagnostische Spezifität erhöhen.

### Auf eine PSP hinweisende („suggestive of“) Symptomatik

Diese wird angenommen, wenn beispielsweise leichtgradige Frühzeichen einer PSP vorliegen, die unterhalb der diagnostischen Schwelle einer „möglichen PSP“ bleiben. Analog zum klinischen isolierten Syndrom (KIS) bei der Multiplen Sklerose oder der Mild cognitive impairment (MCI) bei der Alzheimer-Demenz dient diese von der MDS neu geschaffene Kategorie vor allem der frühen Identifizierung von PSP-Patienten, bei denen engmaschig Nachuntersuchungen erfolgen sollten. Diese Langzeitbeobachtungen können dazu dienen, den natürlichen Verlauf der PSP zu studieren und die Frühdiagnostik durch die Identifizierung von Biomarkern etc. zu verbessern. Die Kategorie ist auch besonders wichtig für die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien.



### Wahrscheinliche („probable“) 4R-Tautopathie

Diese ebenfalls neue eingeführte Kategorie ist durch four-repeat tau-Isoformen gekennzeichnet. Sie ist gedacht für Patienten, die sich mit initialer dominierender Sprach-/Sprechstörung (PSP-SL) oder einem kortikobasalen Syndrom (PSP-CBS) vorstellen und eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine PSP bzw. CBD-Neuropathologie aufweisen. Dabei sind, heben die Autoren hervor, alle „wahrscheinlichen PSP“-Fälle auch „wahrscheinliche 4R-Tautopathien“ mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine zugrunde liegende PSP-, nicht aber CBD-Pathologie. **JL**

■ Höglinger GU et al. für die Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32(6): 853-64  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171183](http://www.neuro-depesche.de/171183)

### Frage 4: Welche funktionelle Domäne ist kein(!) expliziter Aspekt der klinischen PSP-Diagnostik?

- A okulomotorische Störungen
- B Haltungsinstabilität
- C Akinesie
- D Tremor
- E kognitive Beeinträchtigungen

### Frage 5: Welche Kategorie wurde von der MDS neu eingeführt?

- A eine sichere PSP
- B eine wahrscheinliche PSP
- C eine mögliche PSP
- D auf eine PSP hinweisende Symptomatik
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Die PSP ist eine neuropathologisch definierte Krankheitsentität, die überaus variantenreich ist. Wichtiger Aspekt der neuen MDS-Diagnosekriterien ist die zeitlich möglichst weit nach vorn verlegte Diagnose. Die ursprünglichen NINDS-SPSP-Kriterien wurden dazu nicht nur um evidenzbasierte Daten ergänzt, sondern auch um zwei neue Diagnosekategorien erweitert.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

Transdermale Applikation mit 24-Stunden-Wirkung

## Das Rotigotin-Pflaster – eine intelligente Therapieoption

Die transdermale Anwendung des nicht-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin (Leganto®) gewährleistet eine stabile Plasmakonzentration des Wirkstoffs über 24 Stunden. Die resultierende kontinuierliche Rezeptorstimulation bietet beim Morbus Parkinson eine günstige Voraussetzung für die Kontrolle motorischer Symptome sowie für die Vermeidung von Wirkfluktuationen. Auch bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) wird das Pflaster erfolgreich eingesetzt.

Im Hinblick auf die motorischen Parkinson-Symptome wird schon mit der Frühtherapie beginnend eine gleichmäßige, dem physiologischen Zustand nahekommende Stimulation der Dopaminrezeptoren angestrebt, um die Beweglichkeit der Patienten möglichst lange zu erhalten. In den letzten Jahren rückten darüber hinaus die nicht-motorischen Symptome (NMS) immer stärker in den therapeutischen Fokus. Deren Behandlung wurde auch in Plenarsitzungen beim Deutschen Parkinson Kongress in Baden-Baden ein hoher Stellenwert eingeräumt.<sup>1</sup> Gerade Depression, Fatigue, Schlafstörungen, Schmerzen und andere NMS können die Parkinson-Patienten erheblich beeinträchtigen und ihre Lebensqualität verringern.<sup>2</sup>

### RECOVER: Klare Besserung der Motorik

Rotigotin ist ein Dopaminagonist mit hoher Affinität zu D2- und D3-Rezeptoren sowie einer vergleichsweise geringen Affinität zu 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren.<sup>3</sup> Dies erklärt seine dem Dopamin ähnelnde Wir-

kung auf die Parkinson-Symptomatik. In der Doppelblindstudie RECOVER wurden die Therapieeffekte einer vierwöchigen Erhaltungstherapie mit dem Rotigotin-Pflaster (2–16 mg/24 h) versus Placebo bei 287 im Verhältnis 2 : 1 randomisierten Parkinson-Patienten mit und ohne Fluktuationen untersucht, die eine unzureichende frühmorgendliche Symptomkontrolle aufwiesen.<sup>4</sup> Primäre Endpunkte waren die morgendliche Motorik (UPDRS Teil III) vor Medikamenten-Einnahme und die Schlafqualität nach der Modified Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2). Gegenüber Placebo verbesserten sich die morgendlichen motorischen Symptome unter Rotigotin signifikant ( $p = 0,0002$ ), und auch die Schlafqualität nach PDSS-2 stieg deutlich an ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 1a, 1b).

### Besserung des Schlafs und sekundärer Endpunkt

Die zusätzliche signifikante Abnahme der depressiven Symptome (Abb. 1c) nach dem Beck Depression Inventar (BDI-II) vs. Placebo ( $p = 0,011$ ) könnte

### Die Indikationen für Leganto®

- als Monotherapie für die symptomatische Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung im Frühstadium
- in Kombination mit L-Dopa während des Krankheitsverlaufs einschließlich der Parkinson-Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von L-Dopa nachlässt oder unbeständig wird
- zur Behandlung des mittelschweren bis schweren RLS

Seit Nov. 2016 liegt Leganto® als neue „Improve Room Temperature“ (IRT)-Formulierung mit verbesserter Klebekraft bei gleicher Hautverträglichkeit vor. Vorteile sind höhere Lagertemperatur (30° C) und längere Lagerfähigkeit (30 Monate).

durch die Affinität von Rotigotin zum 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bedingt sein. Es scheint, als ob gerade die Parkinson-assoziierte Depression besonders gut auf eine Stimulation dieses Rezeptor-Subtyps anspricht.<sup>5</sup> So konnte unter Rotigotin auch nach der Parkinson's Disease Non-Motor Symptom Scale (NMSS) als sekundärer Wirksamkeitsparameter eine signifikante Verbesserung von Stimmung/Kognition ( $p = 0,0003$ ) sowie Schlaf/Fatigue der Parkinson-Patienten ( $p = 0,002$ ) beobachtet werden.<sup>4</sup> Durch die Reduktion von NMS kann unter Rotigotin auch eine Besserung des Wohlbefindens der Patienten erreicht werden.<sup>2,4</sup>

### Weitere praktische Vorteile

Besonders wertvoll kann die Pflasteranwendung im Übrigen bei Patienten mit Schluckstörungen sein und jenen, die sich einer Operation unterziehen müssen. In einer kleinen, offenen, prospektiven Studie traten unter dem transdermal applizierten Rotigotin keinerlei unerwartete Parkinson-Symptome auf, wie Anästhesisten, Neurologen und Patienten übereinstimmend berichteten.<sup>6</sup> Sie sahen mit je meist deutlich > 80% eine gute Praktikabilität – sowohl bei der Umstellung auf das Pflaster als auch bei der Rückkehr zur Ausgangsmedikation.

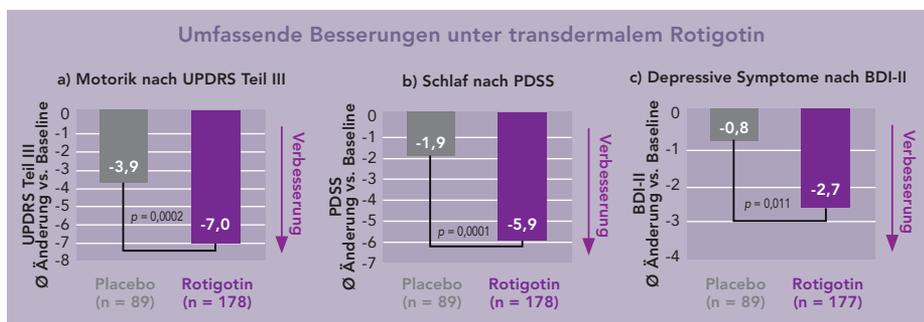


Abb. 1: Morbus Parkinson: Unter transdermaletem Rotigotin bessern sich nicht nur die Motorik, sondern auch der Schlaf und die Depressivität der Patienten. Mod. nach <sup>4</sup>

## Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Rotigotin

In der Monotherapie des frühen Morbus Parkinson<sup>7</sup> sowie in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenen Patienten<sup>8</sup> zeigte sich transdermales Rotigotin wirksam in Bezug auf motorische Symptome sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens. So werden den aktuellen S3-Leitlinien der DGN zufolge bei nächtlicher Akinese und frühmorgendlichen Dystonien transdermales Rotigotin (oder retardiertes Ropinirol) empfohlen.<sup>9</sup>

Neben den bekannten dopaminergen Nebenwirkungen der Dopaminagonisten wie Übelkeit/Erbrechen, Schwindel und Somnolenz kann es darüber hinaus bei der Pflasterapplikation zu Reaktionen an der Applikationsstelle kommen. Der Anteil an Patienten, der die Behandlung mit Rotigotin aufgrund von Reaktionen an der Applikationsstelle in Studien abgebrochen hat, war gering. Die gleichmäßige Plasmakonzentration über 24h scheint auch in Bezug auf Wirkfluktuationen vorteilhaft zu sein.<sup>4,10</sup>

## Rotigotin auch beim Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Das RLS hat eine Prävalenz von bis zu 9%, eine Pharmakotherapie aufgrund der Symptomschwere ist bei bis zu 3% der Betroffenen indiziert. Für kürzere, oft situative RLS-Beschwerden wie bei Theaterbesuchen oder längeren Flügen kann L-Dopa als Bedarfsmedikation ausreichend sein, während bei mittelschwerem bis schwerem RLS heute Dopaminagonisten die Erstlinientherapie sind. Bei der Wahl der Medikation spielt die Wirkdauer oft eine wesentliche Rolle: Gerade bei lang anhaltenden Symptomen kommen auch länger wirksame Substanzen oder Galeniken in Betracht. Tatsächlich können dabei auch orale Dopaminagonisten mit langer Wirkdauer noch zu kurz wirksam sein. Gerade bei anhaltenden, evtl. auch schon tagsüber vorhandenen RLS-Beschwerden bietet sich das Rotigotin-Pflaster an. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden 458 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RLS mit

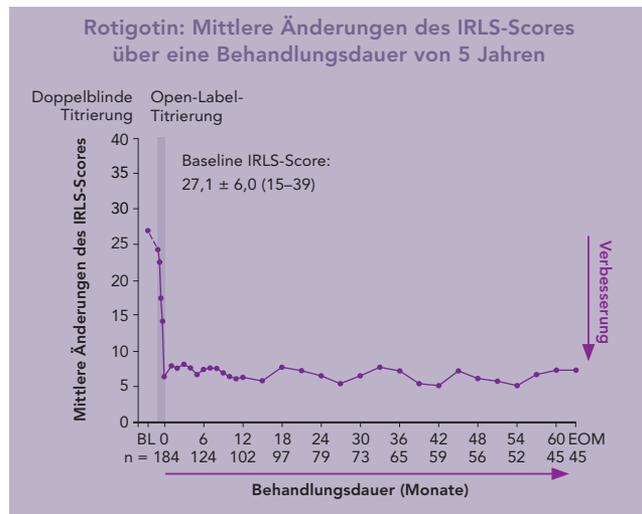


Abb. 2: RLS: Über fünf Jahre zeigt sich unter 1–3 mg/24h Rotigotin eine anhaltende Verringerung der Symptomschwere. Mod nach<sup>13</sup>

verschiedenen Dosierungen des Rotigotin-Pflasters behandelt.<sup>11</sup> Nach der International RLS Study Group Rating Scale (IRLS) zur Schweregrad-Bestimmung zeigte sich für 1 mg/24h, 2 mg/24h und 3 mg/24h eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

## Augmentation vermeiden

Ein prinzipielles Problem der RLS-Behandlung mit Dopaminergika besteht in der Augmentation, also der örtlichen und/oder zeitlichen Ausweitung bzw. Aggravierung der Beschwerden. Das Risiko, eine Augmentation zu entwickeln, nimmt mit zunehmender Dosis der dopaminergen Medikation zu.

Die Auswirkungen einer Langzeittherapie mit transdermalem Rotigotin wurden in einer offenen Fünfjahres-Studienverlängerung untersucht (Abb. 2).<sup>12,13</sup> Am Ende war fast die Hälfte der RLS-Patienten (47%), die Rotigotin im zugelassenen Dosisbereich von 1 mg bis 3 mg/24h erhalten hatten, symptomfrei. Über den gesamten Zeitraum ergab sich eine anhaltende Wirkung, die Augmentationsrate lag (unter 1–3 mg/24h Rotigotin) bei 5%.<sup>12</sup> Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) geben Empfehlungen, wie das Risiko einer Augmentation reduziert werden kann bzw. welche Schritte beim Auftre-

ten einer Augmentation unternommen werden können.<sup>14</sup>

## Fazit: Eine vorteilhafte Option

Der Datenlage zufolge ist die transdermale Rotigotin-Applikation eine wirksame Behandlungsoption für Parkinson-Patienten. Sie kann bei speziellen Situationen, z. B. wenn die orale Gabe temporär oder dauerhaft umgangen werden muss, bei ausgeprägten frühmorgendlichen Akinesen

oder wenn NMS wie Schlafstörungen, Schmerzen oder Depressivität vorliegen, sinnvoll sein. Beim RLS sind die anhaltende Wirksamkeit und die niedrige Augmentationsrate wesentliche Vorteile.

Mit Einführung der neuen IRT („Improved Room Temperatur“-)Formulierung konnte das Handling des Rotigotin-Pflasters nochmals verbessert werden. Außerdem wurde durch eine Optimierung der Zusammensetzung der Kleberbestandteile eine Verbesserung in den Klebeeigenschaften bei gleichbleibender Hautverträglichkeit erreicht.

**Literatur:** 1. Plenarsitzung „Behandlungskonzepte bei Parkinson“, 6. Mai 2017, DPG-Kongress, Baden-Baden; 2. Martinez-Martin P et al., *Mov Disord* 2011; 26(3): 399-406; 3. Fachinformationen Leganto® Bayer Vital (Stand: Februar 2016); 4. Trenkwalder C et al., *Mov Disord* 2011; 26(1): 90-9; 5. Woitalla D., *Praxis Report Heft 2*, 9. Jahrgang, Februar 2017; 6. Wüllner U et al., *J Neural Transm* 2010; 117: 855-9; 7. Parkinson Study Group, *Arch Neurol* 2003; 60: 1721-8; 8. Giladi N et al., *Mov Disord* 2007; 22(16): 2398-404; 9. DGN S3-Leitlinie IPS 2016 (<http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>); 10. Braun M et al., *Eur J Neurol* 2005, Vol 12 (Suppl. 2): 96; 11. Trenkwalder C et al., *Lancet Neurol* 2008; 7: 595-604; 12. Oertel W et al., *Lancet Neurol* 2011; 10: 710-20; 13. Dohin E et al., *Expert Opin Pharmacother* 2013 Jan; 14(1): 15-25; 14. DGN-Leitlinie RLS ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-081\\_S1\\_Restless-Legs-Syndrom\\_RLS\\_2012\\_1\\_verlaengert](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-081_S1_Restless-Legs-Syndrom_RLS_2012_1_verlaengert))

## Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI, Ges. f. med. Inf. mbH, München  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2017 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH

Möglicher Umwelteinfluss

## Parkinson-Risiko durch fettreduzierte Milch?

Der Verzehr von Milchprodukten könnte das Risiko erhöhen, einen Morbus Parkinson zu entwickeln. Nun untersuchten US-Neurologen in einer großen Kohorte, ob Milchprodukte generell oder aber fettreduzierte Varianten das Parkinson-Risiko beeinflussen.

Das Datenmaterial stammte aus den beiden großen prospektiven Kohortenstudien Nurses' Health Study (n = 80 736) und Health Professionals Follow-up Study (n = 48 610) mit einem Follow-up von 26 bzw. 24 Jahren. 1036 Personen erkrankten an einem Morbus Parkinson. Zweimal im Jahr waren die Ernährungsgewohnheiten per Fragebögen erfasst worden.

Während die Gesamtzufuhr an Milchprodukten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Parkinson-Risiko zeigte (Hazard Ratio: 1,16; 95%-KI: 0,92–1,48;  $p = 0,19$ ), traf dies auf die Submenge der fettreduzierten Lebensmittel zu: Gegenüber Personen, die keine fettreduzierten Produkte zu sich nahmen (n = 48 885), war die gepoolte, auf mehrere Variablen adjustierte Wahrscheinlichkeit eines Morbus Parkinson für Menschen mit täglichem Konsum von  $\geq 3$  Portionen (n = 3436) um 34% erhöht (HR: 1,34; 95%-KI: 1,01–1,79;  $p = 0,04$ ).

Das Risiko wurde offenbar getrieben durch die Zufuhr von entrahmter und fettreduzierter Milch (HR: 1,39; 95%-KI: 1,12–1,73,  $p < 0,01$ ). Frauen und Männer waren dabei praktisch gleich Maß betroffen (Heterogenität:  $p > 0,05$ ). Detailanalysen ergaben in übrigen keinen Zusammenhang zwischen der Menge der Milchprodukt-Bestandteile wie Protein, Laktose, Kalzium und Vitamin D. Interessanterweise ging der Trend für den Konsum von Vollfett-Milchprodukten in die umgekehrte Richtung, das Parkinson-Risiko war eher verringert, allerdings ohne Signifikanz.

### KOMMENTAR

Es werden verschiedene exogene Einflüsse diskutiert, die das Risiko für einen Morbus Parkinson erhöhen könnten. Schon 2002 wurde auf Zusammenhänge mit dem Verzehr von Milchprodukten hingewiesen. Eine (geschlechterunabhängige) Risikoerhöhung wurde nun in dieser Auswertung mit mehr als 1000 Parkinson-Fällen bestätigt – jedenfalls was den Konsum fettreduzierter Milch betrifft. Mögliche Mechanismen umfassen einen antiurämischen Effekt, da Harnsäure vor einer Parkinson-Erkrankung zu schützen scheint. Eine erhöhte Pestizid-Aufnahme scheint dagegen weniger wahrscheinlich.

Einer Metaanalyse zufolge, die noch drei weitere Studien zur Ernährung (mit 1725 Parkinson-Fällen) einschloss, war das gepoolte relative Risiko (RR) für einen Morbus Parkinson bei extrem hohem Konsum von Milch sogar um 56% erhöht (RR: 1,56; 95%-KI: 1,30–1,88). In dieser Auswertung war auch die Assoziation zwischen Gesamtzufuhr an Milchprodukten und dem Morbus Parkinson mit einer Risi-



kosteigerung um 27% signifikant (HR: 1,27; 95%-KI: 1,04–1,55). **HL**

**M** Hughes KC et al.: Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2017 [Epub 8. Juni; doi: 10.1212/WNL.0000000000004057]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171204](http://www.neuro-depesche.de/171204)

### Safinamid als Zusatztherapie

## Anhaltend wirksam – auch NMS gebessert

Wirkfluktuationen bei fortgeschritten erkrankten Parkinson-Patienten betreffen nicht nur die motorischen, sondern auch die nicht-motorischen Symptome (NMS). Dass Safinamid als Add-on auf beide Symptombereiche wirkt, legten renommierte Neurologen auf einem von Zambon unterstützten Satellitensymposium beim 3. EAN-Kongress dar.

Safinamid weist einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus auf: Während die MAO-Hemmung die dopaminerge Neurotransmission verbessert, wird die bei Parkinson-Kranken beobachtete glutamaterge Überaktivität verringert. Das Medikament wird bei Patienten im mittleren bis fortgeschrittenen Parkinson-Stadium als Add-on zu L-Dopa (mit oder ohne anderen Dopaminergika) eingesetzt, wenn motorische Fluktuationen bestehen.

Studien belegen die Wirkung von Safinamid als Add-on auf die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson und die motorischen Fluktuationen wie Wearing-Off. Die Off-Zeiten wurden signifikant verringert und die On-Zeiten (ohne beeinträchtigende Dyskinesien) entsprechend erhöht, ohne wesentliche Dyskinesien zu induzieren. Relevante vorbestehende Dyskinesien der Teilnehmer der Studie 018 wurden unter Safinamid (100 mg/d) sogar gebessert. Zudem habe die Wirksamkeit über die zwei Jahre angehalten, ergänzte der Chairman des Symposiums, *Prof. Heinz Reichmann*, Dresden.

Parkinson-Patienten leiden durchschnittlich unter 8 bis 13 NMS, die teilweise bereits vor der Parkinson-Diagnose auftreten, erläuterte *Prof. Jaime Kulisevsky*, Barcelona, die Studienlage. Eine Hauptschwierigkeit stellt die richtige Diagnose dar: Oft werden die vielfältigen NMS

wie Angst, Niedergeschlagenheit, Depression, Schmerzen, kognitive Beeinträchtigungen etc. gar nicht der Grunderkrankung zugeordnet, so *Prof. Fabrizio Stocchi*, Rom. Werden die Symptome als nicht-motorische Fluktuationen erkannt, neigen viele Ärzte dazu, einfach die L-Dopa-Dosis zu erhöhen. Doch dies könne die Fluktuationen bzw. Dyskinesien verstärken, warnte *Stocchi*. Safinamid habe den Vorteil, dass es zunächst bei unveränderter übriger Medikation gegeben werden könne. Sein Resümee: „Sehr sicher und einfach anzuwenden.“

Auch die NMS können durch Safinamid positiv beeinflusst werden, wie verschiedene post-hoc-Analysen der Studien 016/018 zeigen: Nach sechs Monaten hatten sich unter Safinamid (100 mg/d) das „emotionale Wohlbefinden“ (nach PDQ-39) und depressive Symptome (nach GRID-HAMD) gebessert. Die zahlreichen von den Experten vorgestellten Kasuistiken belegen die motorischen und nicht-motorischen Effekte auch im Therapiealltag. **Lkk/JL**

### SATELLITENSYMPOSIUM

„Safinamide as a valuable add-on-therapy: Exploring new approaches to PD management through patient case presentations“, 3. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam, 26.06.2017. Unterstützt von Zambon  
Safinamid: Xadago®  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171196](http://www.neuro-depesche.de/171196)

## Update Chronotherapie

**Kürzere Einschlafzeit, hohe Schlafqualität mit retardiertem Melatonin**

Schlafstörungen wirken sich auf viele Lebensaspekte ausgesprochen negativ aus. Sie erhöhen u. a. das Risiko für psychische Krankheiten, und auch das Immunsystem der Schlafgestörten verändert sich. Welche physiologische Rolle endogenes Melatonin spielt und wie retardiertes Melatonin in der Behandlung der Insomnie wirkt, wurde jüngst in Bamberg auf einer Pressekonferenz von Medice Arzneimittel Pütter diskutiert.

Die Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus unterliegt einem komplexen Mechanismus, in dem Melatonin ein wichtiger Taktgeber ist. Die Ausschüttung körpereigenen Melatonins beginnt nach Einsetzen der Dunkelheit, gipfelt um 2 bis 4 Uhr nachts und fällt in der zweiten Nachthälfte ab. Es steuert den zirkadianen Rhythmus, synchronisiert die innere Uhr und regelt den Tag-Nacht-Zyklus, wirkt schlafanstoßend und erhöht die Schlafneigung

Eine verminderte endogene Melatonin-Synthese – wie dies in zunehmendem Alter der Fall ist – geht häufig mit einer Insomnie einher. Dies erklärt, warum vor allem ältere Menschen davon betroffen sind. Hier kann die Gabe von Melatonin helfen. Da die Substanz eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, erfordert die einmal tägliche Einnahme vor dem Schlafengehen eine spezielle retardierte Darreichungsform. Nur so kann Melatonin als „Chronotherapeutikum“ die physiologischen nächtlichen Wirkspiegel erreichen und den zirkadianen Rhythmus normalisieren. Retardiertes Melatonin imitiert also die natürliche Melatonin-Sekretion.

Eine Insomnie erhöht das Risiko für psychische Erkrankungen wie Depression, Angststörungen sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch zum Teil um den Faktor 8, erläuterte *Dr. Robert Meyrer*, Bamberg. Und auch das Immunsystem wird in Mitleidenschaft gezogen, beispielsweise sinkt die

Zahl der T-Helfer-Zellen deutlich. Dies sind zusätzliche Gründe, die Schlafstörung zu behandeln.

Wirksamkeit, Sicherheit und gute Verträglichkeit von retardiertem Melatonin wurden in placebokontrollierten und randomisierten Studien nachgewiesen. Nach dreiwöchiger Gabe von retardiertem Melatonin (2 mg/d) verbesserte sich die Schlafqualität gegenüber Placebo auf einer visuellen Analogskala des Schlaffragebogens Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) signifikant ( $p = 0,014$ ). Das retardierte Melatonin ist zurzeit das einzige bei primärer Insomnie zugelassene Arzneimittel, zu dem Daten zur Lebensqualität im Rahmen des Entwicklungsprogramms erhoben wurden: Bereits nach dreiwöchiger Gabe beurteilten die Patienten ihre Lebensqualität anhand des Fragebogens WHO-5 Wellbeing Index im Vergleich zu Placebo signifikant besser ( $p = 0,034$ ). Die Rate unerwünschter Ereignisse lag auf Placeboniveau.

Für optimale Wirksamkeit sollte retardiertes Melatonin immer zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, nach der letzten Mahlzeit, ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen. **GS**

**PRESSEKONFERENZ**

„Update Chronotherapie: Schlafstörungen differenziert diagnostizieren und kausal therapieren“, Bamberg, 02.08.2017. Veranstalter: Medice Arzneimittel Pütter

retardiertes Melatonin: Circadin®

Mehr Infos:

[www.neuro-depesche.de/170930](http://www.neuro-depesche.de/170930)

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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

European Academy of Neurology, 24.–27. Juni 2017 in Amsterdam

## Multiple Sklerose, Demenz und Migräne – Neues vom EAN

In Amsterdam trafen sich die europäischen Neurologen zu ihrem Jahreskongress – mehr als 6000 Besucher kamen. Das übergreifende Thema des 3<sup>rd</sup> Congress der European Academy of Neurology (EAN) war „Outcome measures in Neurology“. Die Sessions umfassten das gesamte Spektrum der neurodegenerativen, entzündlichen, traumatischen und übrigen neurologischen Erkrankungen

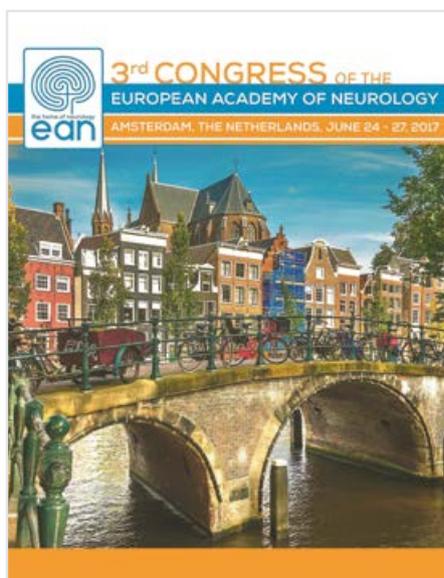
Hier eine kleine Auswahl an vorgestellten Studien und Erkenntnissen.

### Remyelinisierungspotenzial bei MS sehr unterschiedlich

Mittels einer Kombination aus PET und Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR) wurde im Längsschnitt untersucht, wie häufig es in demyelinisierten Kortextarealen von MS-Patienten zur Remyelinisierung kommt. Der Index der kortikalen Remyelinisierung war in dieser Kohorte von 15 Patienten hoch variabel, er umfasste nach 2 bis 4 Monaten 12% bis 28% des zu Baseline demyelinisierten Hirnvolumens. Verbunden war er mit dem Index Remyelinisierung der weißen Substanz im <sup>11</sup>C-PIB PET ( $p = 0,01$ ). Die kortikalen Reparaturvorgänge korrelierten dabei negativ sehr eng mit dem Behinderungsgrad der Patienten nach EDSS ( $p = 0,001$ ) und der Krankheitschwere nach der MS Severity Scale ( $p = 0,001$ ). Der kombinierte PET/MTR-Ansatz kann u. a. dazu dienen, MS-Patienten für Studien zu remyelinisierenden Medikamenten nach ihrem Reparaturpotenzial zu stratifizieren.

### Sexuelle Dysfunktion bei MS

Die enge Interaktion zwischen sexuellen Funktionsstörungen und Depression sowie Krankheitsschwere bei Frauen mit einer MS zeigt eine internationale Studie unter deutscher Beteiligung auf. 83 MS-Patientinnen im medianen Alter von etwa 36 Jahren nahmen teil. Unter sexuellen Dysfunktionen (nach dem Female Sexual Function Index, FSFI) litten 37 Patientinnen (44,6%). Nach dem Beck Depression Inventory-V (BDI-V) waren 28 (33,7%) depressiv. Die FSFI-Werte waren mit den BDI-V-Scores invers korreliert. Nach dem Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (MSISQ-19) wurden die Dysfunktionen in



primäre (durch zerebrale Läsionen), sekundäre (durch MS-bedingte körperliche Behinderung) und tertiäre (MS-bedingte psychische Probleme) eingeteilt. Unter primären litten 28/38 (73,7%), unter sekundären 32/38 (84,2%) und unter tertiären Störungen 22/38 (57,9%) Patientinnen. Die tertiären sexuellen Dysfunktionen waren mit den BDI-V-Scores korreliert und die sekundären mit der Behinderung nach den EDSS-Werten. Somit scheint die Depression die direkt der MS zugeordneten Funktionsstörungen bei MS-Patientinnen noch zu verstärken – möglicherweise, so die Autoren, aufgrund des bei Depression verringerten Selbstwertgefühls. Körperliche Behinderungen tragen dazu noch bei.

### Verlauf bei Alzheimer-Frühform: Vaskuläre Risikofaktoren wichtig?

In der „Early onset Alzheimer’s disease cohort“ (COMAJ) suchten französische Forscher nach dem Einfluss vaskulärer Risikofaktoren (VRF) auf den Krankheitsverlauf. Von den 94

im Alter unter 60 Jahren erkrankten Alzheimer-Patienten wiesen 78% mindestens einen VRF auf. Übergewicht fand sich bei 51%, arterieller Bluthochdruck bei 41%, Hypercholesterinämie bei 41%, Rauchen bei 36% und Diabetes mellitus bei 4%. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer (52%) waren APOE4-Allelträger. Es fanden sich keine signifikanten Assoziationen zwischen den verschiedenen VRF und dem Verlauf – mit einer interessanten Ausnahme: Beim Follow-up nach zwei Jahren war eine Hypercholesterinämie mit positiven Entwicklungen assoziiert. Bei diesen Patienten verringerte sich der durchschnittliche MMST-Wert langsamer (-5 vs. -6,6;  $p = 0,048$ ), und das Risiko für eine Ersthospitalisierung sowie für eine Pflegeheimweisung war jeweils signifikant geringer ( $p = 0,0223$  bzw.  $p = 0,0249$ ). Diese Zusammenhänge waren unabhängig vom APOE4-Allel-Status und einer Statin-Behandlung. Die Mortalität der Patienten wurde allerdings nicht verringert.

### Nicht Übergewicht, metabolisches Syndrom verschlechtert Kognition

Dass Übergewicht nicht allein für Kognitionsverschlechterungen und Begünstigung demenzieller Erkrankungen verantwortlich ist, sondern dass es dafür zusätzlicher Risikofaktoren bedarf, zeigt eine israelische Studien an 60 Übergewichtigen (BMI > 30). Die 30 Patienten, die zusätzlich zwei zum metabolischen Syndrom zählende Erkrankungen/Störungen wie Diabetes mellitus, Hypertonus etc. aufwiesen, waren nach dem Montreal Cognitive Assessment Score (MOCA) deutlich stärker beeinträchtigt als die übrigen 30 übergewichtigen Teilnehmer mit nur einer weiteren Komponente des metabolischen Syndroms: Eine Demenz lag bei ihnen zu 13% vs. 3% vor und eine leichtere kognitive Beeinträchtigung bei 51% vs. 7%. Kognitiv unauffällig waren in den beiden Gruppen demnach 36% vs. > 90%. Der MOCA-Score korrelierte mit den Blutdruckwerten und Leberzirrhose, stärkste Risikofaktoren waren allerdings Bauchumfang und Alter.

Als Ursache vermutet wird eine chronische Entzündung, die neuroinflammatorische und neurodegenerative Veränderungen auslöst. Jetzt sollte geklärt werden, so *Radi Shahien*, Safed/Israel, welche Komponente des metabolischen Syndroms beeinflusst werden muss, um die negativen Effekte auf die Kognition am effektivsten zu verringern.



## Cannabis zur Migräne-Prävention?

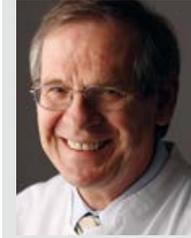
In einer italienischen Studie war oral verabreichtes Cannabis bei 48 Patienten mit chronischer Migräne (CM) wirksam: Zunächst wurde ermittelt, dass die geeignete orale Dosis an 19%-igem Tetrahydrocannabinol (THC) 200 mg beträgt. Hierunter sank die Schmerzschwere der Akutattacken um 55%. In der zweiten Studienphase zur Prävention erhielten 79 CM-Patienten über drei Monate täglich 200 mg der THC-Cannabidiol-(CBD)-Kombination oder aber 25 mg Amitriptylin. 48 Patienten mit Cluster-Kopfschmerz nahmen täglich ebenfalls diese THC-CBD-Dosis oder aber 480 mg/d des Kalziumkanalblockers Verapamil. Nach drei Monaten (und nach einem Follow up über weitere vier Wochen) war TCH-CBD dem Trizyklikum minimal überlegen (Attackenreduktion um 40,4% vs. 40,1%), während Zahl und Schwere gegenüber Baseline nur geringfügig abnahmen. Interessanterweise reduzierte THC-CBD in der Akutbehandlung der CM die Schmerzschwere um 43,5%, bei der Akutbehandlung des CK in ähnlicher Weise, aber nur in der Subgruppe der Patienten, die in der Kindheit unter einer Migräne gelitten hatten. Die übrigen erfuhren überhaupt keinen Therapieeffekt. Wie *Maria Nicolodi*, Florenz, anmerkte, „konnten wir demonstrieren, dass Cannabinoide in der Migräne-Prävention eine Alternative zu den etablierten zur Prophylaxe eingesetzten Medikamenten darstellt“. An THC-CBD-Nebenwirkungen traten vor allem Müdigkeit und Konzentrationsprobleme auf.

## Deutliche GBS-Häufung bei Winter-Geborenen

Das Risiko, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) zu entwickeln, scheint stark vom Geburtsmonat abzuhängen. Darauf weist eine in Serbien, Bosnien und Montenegro an fast 450 zwischen 2009 und 2015 geborenen Personen durchgeführte Studie hin. Die GBS-Patienten wiesen eine um 16% höhere Wahrscheinlichkeit auf, in den kälteren Monaten des Jahres geboren worden zu sein. Gegenüber der Bevölkerung war das GBS-Risiko der im Oktober geborenen Kinder besonders stark um 27% erhöht, das der im Juni geborenen war dagegen um 28% sehr deutlich niedriger. Mit der späteren Krankheitsschwere korrelierte der Geburtsmonat allerdings nicht, so *Bogdan Bjelica*, Belgrad. Eine Häufung im Winter fand sich im Übrigen auch für die akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP). Eine Saisonabhängigkeit wird für 50 Krankheiten angenommen.

## Smartphone-Tippen schädigt den Medianus

Jenseits aller Suchtaspekte kann eine intensive Smartphone-Nutzung auch neurologische Schäden verursachen: Immerhin tippen wir täglich durchschnittlich 2617 mal auf den Touchscreen, Intensivnutzer sogar mehr als 5000 mal – das macht etwa 2 Mio. Tipper pro Jahr. Türkische Ärzte stellten nun fest, dass sich durch diese „extreme Fingerakrobatik“



Mehr als 220 Millionen Menschen in Europa leiden unter neurologischen Erkrankungen – und die Zahl nimmt zu.

Indirekt ging der

Präsident der EAN, *Prof. Günther Deuschl*, Kiel, auf den Brexit und andere Bestrebungen zu nationalen Alleingängen in Europa ein: EU-Mittel sind die Hauptquelle für die Finanzierung der grenzüberschreitenden Forschung in der Neurologie. Über den Euro-Skeptizismus ist er besorgt. „Nur gemeinsam“ so *Deuschl* in Amsterdam, „können wir die wachsenden Herausforderungen in der Forschung bewältigen“.

eine Schädigung des N. medianus einstellen kann: Die motorische Überleitung war bei 22 „Heavy-Usern“ um etwa 10% langsamer als bei 19 moderaten Nutzern, während die Kontrollgruppe von 22 Nicht-Smartphone-Handy-Telefonierern keinerlei Einschränkungen zeigte. Ähnliches belegen auch die Werte des Quick DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, Hand). Die Schädigung wurde durch den Vergleich der zum Tippen benutzten und nicht-benutzten Hand bestätigt: Der NLG-Unterschied betrug 12%. Die Autoren warnen unter anderem vor einem Karpaltunnel-Syndrom. **JL**



# Ihre Meinung zählt!

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

**ifak**

**Machen Sie mit!**



Postpartale Depression

# Immer nach Bipolar-Störung fahnden!

Die Geburt eines Kindes kann verschiedene psychische Erkrankungen triggern. Jetzt wurde in einer dänischen Registerstudie über bis zu 16 Jahre untersucht, wie hoch das Risiko für eine spätere bipolare Störung ist, wenn Frauen erstmals postpartal behandlungsbedürftige depressive Symptome entwickeln.

Die Register-basierte Kohortenstudie umfasste 122 622 Para ohne psychiatrische Vorerkrankung, denen zwischen 1997 und 2012 – als Indikator einer ersten affektiven Episode – erstmals ein Antidepressivum verschrieben worden war. Die Inzidenz einer bipolaren Störung nach ICD-10 im Follow up wurden verglichen zwischen jenen 7877 Frauen, bei denen dies postpartal (d. h. im Jahr nach der Entbindung) erfolgte, und den übrigen, bei denen dies erst danach der Fall war.



Risikofaktoren für eine Bipolar-Störung in der Gesamtkohorte waren vor allem psychiatrische Vorerkrankungen der Eltern, insbesondere betraf dies eine bipolare Erkrankung (Hazard Ratio: 4,68).

Eine Bipolar-Störung innerhalb der nächsten 16 Jahre (median nach 4,5 Jahren) war bei den Frauen deutlich höher, die postpartal eine akute nicht-psychotische affektive Episode durchlitten hatten (2,65%), als wenn diese außerhalb dieses Zeitabschnitts aufgetreten war (1,77%).

Gegenüber einer nicht-postpartal begonnenen Antidepressiva-Monotherapie als Referenz (= Hazard Ratio: 1) war das Bipolar-Risiko bei einer postpartal vs. nicht-postpartal begonnenen Antidepressiva-Monotherapie um 66% erhöht (HR: 1,66; 95%-KI: 1,12–2,48).

Wurden postpartal Antidepressiva und in den Folgejahren (jenseits der Postpartalperiode) zusätzlich Anxiolytika verschrieben, stieg das Risiko auf etwa das Zehnfache (HR: 10,15; 95%-KI: 7,13-14,46). Bei einer nicht-postpartalen Antidepressiva-Ersttherapie plus zusätzlichem Anxiolytikum betrug die HR dagegen „nur“ 7,17.

Das höchste Bipolar-Risiko ergab sich (naturgemäß) bei Personen, denen (nach postpartaler Antidepressiva-Verordnung) ein Stimmungsstabilisierer oder Antipsychotikum verschrieben wurde (HR: 22,48). In der Gruppe mit Antidepressiva-Verordnung erst nach der Postpartalperiode lag diese HR lediglich bei 12,77.

Wie die Autoren hervorheben, sind es nicht die zusätzlichen Medikamente, die das Risiko für eine bipolare Erkrankung erhöhen, sondern die schwerere, ggf. auch therapierefraktäre Symptomatik der Betroffenen sowie komorbide Störungen, die mit einem höheren Bipolar-Risiko einhergehen (und die zusätzlichen Medikamente notwendig machen). **JL**

☑ Liu X et al.: Depression and anxiety in the postpartum period and risk of bipolar disorder: a Danish nationwide register-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(5): e469-e476 [Epub Mai 2017; doi: 10.4088/JCP.16m10970]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171184](http://www.neuro-depesche.de/171184)

KOMMENTAR

5%–13% der Frauen werden nach der Entbindung klinisch depressiv. Da eine akute affektive (nicht-psychotische) Erstepisode in der Postpartalperiode auf eine Bipolarität hinweisen kann, sollten die Patientinnen stets nach (hypo)manischen Symptomen und bipolaren Störungen der Elter) gefragt sowie langfristig beobachtet werden. Auf eine bipolare Erkrankung sollte vor allem geachtet werden, wenn die Frauen anhaltend unter relevanten affektiven Symptomen leiden und/oder eine Antidepressiva-Monotherapie sich als unwirksam erweist.

## Frage 6: Bei postpartaler Antidepressiva-Therapie plus späterer Anxiolytika-Verschreibung war das Bipolar-Risiko etwa

- A verdoppelt
- B verdreifacht
- C verfünffacht
- D verzehnfacht
- E verzwanzigfacht

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

# SMS-Unterstützung bessert die Depression

Kanadische Psychiater untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie, ob zusätzliche unterstützende Textnachrichten (SMS) auf das Smartphone die Therapie depressiver Patienten verbessern kann. Das scheint der Fall zu sein.

Eingeschlossen wurden 73 Patienten mit Major Depression, die in eine psychiatrische Klinik überwiesen worden waren. Über drei Monate erhielten 35 Patienten zweimal täglich eine vom Therapeuten persönlich formulierte SMS mit therapieunterstützendem Inhalt (Bleiben Sie am Ball, haben Sie Vertrauen, seien Sie achtsam etc.). Die 38 Patienten der Kontrollgruppe bekamen alle zwei Wochen eine SMS mit dem Dank für die Studienteilnahme und der Empfehlung, die Behandlung fortzusetzen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren die durchschnittlichen Veränderungen der depressiven Symptome nach dem Beck Depression Inventory (BDI) II gegenüber Baseline. 31 bzw. 32 Patienten beendeten die Studie regulär.

In der Interventionsgruppe kam es – nach Adjustierung auf die BDI-Ausgangswerte – zu einer signifikanten Abnahme des BDI-Scores von 40,1 auf 20,8 Punkte, in der Kontrollgruppe nur von 36,3 auf 24,9 Punkte ( $p=0,01$ ). Für die signifikant stärkere Verringerung der De-

pressivität um mehr als 24% wurde für die SMS-Intervention eine hohe Effektgröße von 0,67 (Cohens'd) errechnet.

Darüber hinaus ergab sich in der aktiven Gruppe nach drei Monaten ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung des selbstbeurteilten Gesundheitszustands nach EQ-5D-5: Die Werte nahmen in der Gruppe mit echter SMS-Unterstützung von 44,5 auf 65,7 zu, in der Kontrollgruppe von 47,1 nur auf 57,4 ( $p=0,05$ ). Für die durchschnittlich um mehr als 21% stärkere Veränderung ergab sich ein signifikanter Cohen's d-Wert von 0,51.

Die leichte Abnahme des EQ-5D-5-Items Angst/Depression und die geringfügig geringere Inanspruchnahme von Beratungen, Nothilfe-Besuchen etc. in der Interventionsgruppe erreichten keine Signifikanz. **JL**

☑ Agyapong VIO et al.: Randomized controlled pilot trial of supportive text messages for patients with depression. *BMC Psychiatry* 2017; 17(1): 286. Epub 2. Aug; doi: 10.1186/s12888-017-1448-2]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171189](http://www.neuro-depesche.de/171189)

Therapieresistente Depression

## Welche Optionen gibt es?

Viele depressive Patienten sprechen auf das initial verordnete Antidepressivum nicht an. Etliche Patienten erweisen sich nach dem zweiten oder dritten Medikament als therapieresistent. Welche therapeutischen Optionen stehen hier zur Verfügung? Eine besondere Rolle spielt hier der irreversible MAO-A/B-Hemmer Tranylcypromin.

Wie PD Dr. Mazda Adli, Berlin, auf einer Fortbildungsveranstaltung ausführte, ist Resistenz auf eine initiale Antidepressiva-Therapie die Regel, nicht die Ausnahme.

### Dosissteigerung, Augmentation,...

Bei einer Non- oder nicht ausreichenden Response die Dosis des Antidepressivums (AD) zu erhöhen, stellt für die meisten Antidepressiva eine sinnvolle Option dar. Dies gilt jedoch nicht für die SSRI, da bei diesen Substanzen keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung besteht.

Die Lithiumaugmentation kann bei einem relevanten Teil der Patienten doch noch zu einem Ansprechen auf die Pharmakotherapie führen. In einer Metaanalyse von neun Doppelblind-Studien (n = 239) ergab sich für die Lithiumaugmentation eine Odds Ratio von 2,89 (95%-KI 1,65–5,05).<sup>1</sup>

Auch die Augmentation mit einem atypischen Neuroleptikum hat eine gute Evidenzbasis. Jedoch ist in Deutschland nur Quetiapin für diese Indikation zugelassen.

### ... Kombination, Ketamin, Wechsel

Eine sinnvolle Strategie bei Non-Response kann die Kombination zweier AD sein. Die Wirksamkeit ist allerdings nur belegt für eine Kombination aus einem Wiederaufnahmehemmer (SNRI oder SSRI) und einem Blocker präsynaptischer Autorezeptoren (z. B. Mianserin, Mirtazapin). Dies empfiehlt auch die S3-Leitlinie.

Eine interessante Perspektive bei therapieresistenter Depression ist Ketamin. Seine Effektivität wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Der Anwendungsmodus ist jedoch weitgehend experimentell. Die intranasale Applikation von Esketamin be-

findet sich noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium.

Zum Wechsel auf ein neues AD nach Non-Response liegen nur wenige Studien höchsten Evidenzgrades vor. Diese zeigen bisher leider keinen positiven Effekt auf, erklärt Adli. Trotzdem ist der Wechsel des AD eine ausgesprochen häufige Strategie bei Non-Response, und dieser Wechsel sollte dann auch einen Wechsel des Wirkmechanismus beinhalten.

### Tranylcypromin (TCP) – eine aussichtsreiche Option

TCP nimmt aufgrund seines Wirkmechanismus unter den AD eine besondere Stellung ein. Seine Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression hat sich seit über 50 Jahren bewährt. TCP vermindert durch irreversible und nicht-selektive MAO-Hemmung den Abbau von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin.

Adli führte eine praxisbasierte Beobachtungsstudie bei 32 mit TCP behandelten Patienten (29 stationär, drei ambulant) mit uni- bzw. bipolarer Depression durch.<sup>2</sup> Es waren durchschnittlich 3,3 antidepressive Therapieversuche vorausgegangen.

Die depressiven Symptome, bestimmt anhand von klinischem Globalzustand (CGI-S) und Hamilton Depressionsskala (HAMD-21), gingen zwischen Baseline, Erreichen der Zieldosis und Therapieende signifikant zurück (Abb.). 19 Patienten (59,4%) remittierten, sieben (21,9%) respondierten, sechs (18,7%) waren Non-Responder. Dieses Behandlungsergebnis wurde durch den Schweregrad der Depression, Geschlecht, Alter und Therapie-resistenzlevel nicht beeinflusst. Es zeigte sich ein Trend zur höheren Dosis bei Therapieerfolg (57,4 ± 20,2 mg/d) versus Non-Response (43,9 ± 24,4 mg/d).

### TCP: Diätvorgaben beachten

Das Therapiemanagement von TCP ist durch die Notwendigkeit einer Tyraminarmen Diät komplizierter als für AD der ersten und zweiten Wahl, jedoch in etwa vergleichbar mit der Kontrolle von Plasmaspiegeln und Nierenfunktion unter Lithiumaugmentation. Erfahrungsgemäß lässt sich die Diät gut in den Patientenalltag integrieren. In einem „Katalog zur praktischen Therapie mit Jatrosom®“ von Aristo Pharma werden Fragen auch zur Ernährung umfassend und praxisnah beantwortet. Die Broschüre ist unter [www.raus-aus-dem-stimmungstief.de](http://www.raus-aus-dem-stimmungstief.de) als Online- oder Druckversion verfügbar.

Unter TCP traten signifikant weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf als während der Vorbehandlung ( $p \leq 0,001$ ). Häufigste Nebenwirkungen waren Schwindel, orthostatische Dysregulation und

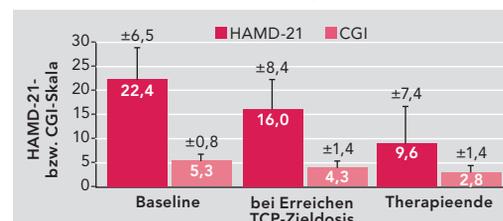


Abbildung: CGI-S- und HAMD-21-Werte während TCP-Behandlung<sup>2</sup>

Synkope (zusammen n = 9; 28,1%). Bei drei Patienten waren diese Nebenwirkungen schwer, bei zwei wurde deshalb die Therapie beendet. Die Diät wurde in der Selbst- und Fremdbeurteilung am häufigsten als „gut durchführbar“ bewertet. Die Einschränkung durch die Diät wurde meist als „moderat“ (n = 18) angegeben.

Adli: „Eine Intensivbehandlung mit TCP erwies sich bei therapieresistenter Depression als gut verträglich, gut durchführbar und hochgradig effektiv.“ Auf eine ausreichende Dosierung sollte geachtet werden.

**Literatur:** 1. Nelson JC et al.: A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord* 2014; 168: 269-75 – 2. Adli M et al.: Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 252-7

**Quelle:** Adli M: Optionen bei therapieresistenter Depression; FORTBILDUNGSKOLLEG Neuro-Depesche, Dortmund, 8. Juli 2017

Mit freundlicher Unterstützung von Aristo Pharma



## Brexit-Gegenmaßnahmen

**31-08-2017** Die britische Regierung will die ökonomischen Folgen des Brexit abfedern. Nach einem Regierungsreport sollen im Rahmen eines Health Advanced Research Programms u. a. in den nächsten zehn Jahren vier neue große „UK life sciences“-Unternehmen entstehen. Pharmaunternehmen sollen stärker mit dem National Health Service (NHS) kooperieren. Gesundheitsminister Hunt verspricht 14 Millionen Pfund, um elf Forschungszentren zu medizinischen Technologien zu unterstützen. Woher das viele Geld kommen soll, ist unklar. Seit der Brexit-Entscheidung hat das britische Pfund 18% seines Wertes eingebüßt.

## Ecstasy für PTBS-Patienten

**31-08-2017** Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat der „Partydroge“ Ecstasy (MDMA) zur Add-on-Behandlung von Erwachsenen mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSB) den „Breakthrough“-Status verliehen. Nach einer erfolgreichen Phase-II-Studie hat die FDA nach Angaben der Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) jetzt dem Design von zwei Phase-III-Studien zu MDMA an mehr als 100 Patienten zugestimmt. Damit wird erstmalig eine psychedelische Droge im Rahmen einer Psychotherapie in einer Phase-III-Studie geprüft. Die Zulassung wird für 2021 angestrebt.

## Schulhöfe zu Gärten

**30-08-2017** Als Maßnahme gegen die zunehmende Unter- bzw. Mangelernährung syrischer Schulkinder sollen auf den Schulhöfen vermehrt Früchte und Gemüse angebaut werden. Die Food and Agriculture Organization's der UN will zunächst 17 Grundschulen unterstützen. Geplant ist die ständige Erweiterung. Bislang konnten so schon etwa 12 Tonnen an Früchten und Gemüse produziert werden.

## Opioid-Krise in den USA

**28-08-2017** Die überbordende Verschreibung von Opioid-Analgetika und dadurch aufgetretenen Abhängigkeitserkrankungen und Todesfälle werden in den USA als „Opioid-Krise“ bezeichnet. Sechs Bundesstaaten – Alaska, Arizona, Florida, Virginia, Maryland und Massachusetts – haben den „Notstand“ ausgerufen. US-Präsident Trump wird vorgeworfen, dies immer noch nicht verfügt zu haben. Durch Ausrufung eines nationalen „Notstandes“ könnten einfacher Personal rekrutiert und notwendige Maßnahmen beschleunigt werden.

## Kinder mit TS-bedingten Anfällen

# Ketogene Diät wirkt auch auf die Kognition und das Verhalten

**Die Tuberosöse Sklerose (TS) führt bei bis zu 90% der Kinder zu – häufig schwer behandelbaren – Krampfanfällen. In einer retrospektiven Studie wurden die Effekte einer ketogenen Diät auf die bislang therapierefraktären Anfälle der Kinder mit TS sowie auf Kognition und Verhalten geprüft.**

Zwischen 2008 und 2015 wurden in dem südkoreanischen Epilepsiezentrum 12 Kinder mit TS mit der ketogenen Diät (Fett zu Kohlenhydrat/Protein-Rate 3:1 oder 4:1) oder einer modifizierten Atkin's-Diät behandelt. Zu Therapiebeginn waren die fünf Jungen und sieben Mädchen im Durchschnitt 23,2 Monate alt. Im Durchschnitt bestanden ihre Anfälle – zu 50% infantile Spasmen, zu 42% fokale Anfälle – seit dem Alter von 9,6 Monaten und hatten auf 4,8 ( $\pm 1,7$ ) Antiepileptika nicht angesprochen. Drei Viertel hatten im ersten Lebensjahr unter infantilen Spasmen gelitten, die auch auf Vigabatrin nicht angesprochen hatten.

Die durchschnittliche Dauer der ketogenen Diät betrug 14,8 Monate. Nach drei Monaten waren zehn der zwölf Kinder (83,3%) mit einer Abnahme der Krampfanfälle um > 50% Responder. Vier Patienten (33,3%) waren anfallsfrei. Zwei Kinder beendeten die Diät aufgrund einer Anfallszunahme. Unter den zehn verbleibenden Kindern waren die Anfälle nach sechs Monaten bei acht (80%) um > 50% verringert, und sechs Kinder (60%) waren anfallsfrei. Anschließend wurde die Diät in zwei Fällen beendet. Unter den verbleibenden sechs Kindern erreichten nach zwölfmonatiger Diät jeweils zwei eine Anfallsreduktion um < 50% bzw. um 90% bzw. Anfallsfreiheit.

Darüber hinaus wurden auch Kognition und Verhalten positiv beeinflusst. Initial waren sieben der zwölf Kinder (58,3%) als kognitiv beeinträchtigt eingestuft worden (z. B. IQ < 70). Nach den Berichten der Eltern/Betreuenden erfuhr sieben (58,3%) nach drei Monaten qualitative Verbesserungen von Anfällen, Kognition und Verhalten. Dabei waren global vier (33,3%) „stark gebessert“, fünf (41,7%) „gebessert“, zwei (16,7%) „unverändert“ und einer (8,3%) „verschlechtert“.

Insgesamt unterzog sich in diesem Kollektiv wegen persistierender Anfälle/Anfallsrezidiven unter der ketogenen Diät die Hälfte einem epilepsiechirurgischen Eingriff, durch den fünf Kinder anfallsfrei wurden. Somit waren am Ende acht der zwölf Kinder anfallsfrei. **JL** Park S et al.: Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017; 7(1): 45-9

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171186](http://www.neuro-depesche.de/171186)

## Frage 7: Wie viele Kinder hatten nach drei Monaten auf die ketogene Diät angesprochen? Etwa

- A ein Viertel
- B ein Drittel
- C die Hälfte
- D drei Viertel
- E vier Fünftel

## Frage 8: Kognition und Verhalten waren „stark gebessert“ bei

- A 41,7%
- B 33,3%
- C 16,7%
- D 8,3%
- E keine Angabe ist zutreffend

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).



## KOMMENTAR

Die ketogene Diät erscheint bei TS als eine vorteilhafte nichtmedikamentöse Therapieoption. Die Wissenschaftler heben die Besserung von Kognition und Verhalten hervor (die allerdings in größeren Studien überprüft werden sollte). Diese neuropsychologischen Symptome der TS können die Lebensqualität der Betroffenen zusätzlich besonders verschlechtern.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

**Anzeigenverwaltung:**

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



**www.onlinesucht-ambulanz.de**

Das vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Projekt Online-Ambulanz-Service für Internetsüchtige (OASIS) richtet sich an Erwachsene, die unter einer problematischen Internetnutzung leiden, sowie an deren Angehörige. Die Website bietet neben Hintergrundinformationen und regionalen Anlaufstellen auch einen kurzen Selbsttest.



**www.drogenbeauftragte.de**

Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung hat sich anlässlich der großen Onlinespiele-Messe „Gamescom“ kritisch geäußert: „5,8% aller Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren zeigen mittlerweile ein gestörtes Internet- oder Computerspielverhalten.“ Unter der Internetadresse finden Sie u. a. den aktuellen Drogen- und Suchtbericht 2017.



**www.stica.de**

Die von der DFG und dem BMBF geförderte Studie Short-term Treatment of Internet and Computer game Addiction (STICA) befasst sich mit der Wirksamkeit einer spezifischen Verhaltenstherapie für Patienten mit Internet- und Computerspielsucht. Hier die Infos dazu.

Digitalisierter Uhrenzeichnen-Test

**Demenz-Screening deutlich verbessert**

Der Uhrenzeichnen-Test (Clock Drawing Test, CDT) ist ein im klinischen Alltag seit langem zum Demenz-Screening eingesetztes Instrument. Er ist einfach und unaufwändig, weist aber Nachteile wie Ungenauigkeit, eine niedrige Interrater-Zuverlässigkeit und eine mangelnde Änderungssensitivität auf. Kann die digitalisierte Form des Tests (dCDT) die kognitiven Beeinträchtigungen besser erfassen?

Beim dCDT erfolgt mittels Grafiktablett und Digitalisierungs-Pen eine elektronische Erfassung des Zeichnen-Prozesses (120 Samples pro Sekunde), die ungleich mehr und objektive Datendetails ergibt als das nur Ergebnis-orientierte konventionelle Uhrenzeichnen.

An der Universität Tübingen wurde der dCDT nun bei 20 Patienten mit Alzheimer-Demenz (DAT) im Frühstadium (eDAT), bei 30 Patienten mit amnestisch betonter Mild cognitive Impairment (aMCI) und 20 kognitiv unbeeinträchtigten Gesunden (HCs) eingesetzt. Die durchschnittlichen MMST-Werte betragen 21,7, 26,6 bzw. 29,4 Punkte.

Außer anhand des dCDT-Gesamtwertes (0–6; pathologisch  $\geq 3$ ) erfolgte der Vergleich der Gruppen anhand des Zeitraums a) zwischen zwei Zeichnungsschritten: „Time-in-air“ des Stiftes und b) des Zeichnens selbst: Zeitraum mit Stift in Kontakt mit der Tablet-Oberfläche.

Bei den eDAT-Patienten war die Zeitdauer Time-in-air mit 70 965,8 ms signifikant länger als in der aMCI-Gruppe (54 073,7 ms;  $p = 0,027$ ) und bei den Gesunden (32315,6 ms;  $p < 0,001$ ). Auch der Unterschied zwischen aMCI- und Kontrollgruppe war signifikant ( $p = 0,003$ ) – sogar in der Auswahl der aMCI-Patienten mit

normalem cCDT-Gesamtwert (54 141,8 ms;  $p < 0,001$ ).

Der dCDT-Parameter Time-in-air erlaubte die beste Unterscheidung der Gruppe aller aMCI-Patienten und der Kontrollgruppe: Die Sensitivität betrug 81,3% bei einer Spezifität von 72,2% (Genauigkeit: 78%). Der cCDT-Gesamtscore (Cut-Off-Wert: 1,5) war dagegen mit einer Sensitivität von 62,5% und einer Spezifität von 83,3% (Genauigkeit: 70%) weniger vorteilhaft.



Als besonders bemerkenswert und klinisch relevant heben die Autoren hervor, dass die Time-in-air-Zeit sogar bei den aMCI-Patienten mit normalen cCDT-Gesamtwert – etwa 80% aller Teilnehmer mit aMCI – eine Abgrenzung von den gesunden Kontrollen mit einer Sensitivität von 80,8% und einer Spezifität von 77,8% erlaubte (Genauigkeit: 79,5%).

Interessanterweise scheint dieser Parameter allein ausreichend zu sein: Verschiedene Kombinationen von dCDT-Variablen und -Scores verbesserten die Diskriminierung zwischen aMCI-Patienten und Gesunden nicht. JL

**S** Müller S et al.: Increased diagnostic accuracy of digital vs. conventional clock drawing test for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from cognitively healthy individuals. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 101 [Epub 11. Apr.; doi: 10.3389/fnagi.2017.00101]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171187](http://www.neuro-depesche.de/171187)

**KOMMENTAR**

Die anhand der digitalen Gerätschaften erfassbaren Veränderungen der visuell-konstruktiven Fähigkeiten und der exekutiven Funktionen der Probanden ermöglichen die Feststellung bereits leichter kognitiver Veränderungen (MCI). Der dCDT-Parameter Time-in-air war dabei am effizientesten. Damit ermöglicht der neue, elegante, sensitive und durch die automatische Auswertung auch ressourcenfreundliche dCDT die frühe Erkennung einer demenziellen Entwicklung – prinzipiell auch beim Hausarzt.

**Frage 9: Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung von aMCI und Kontrollen (anhand „Time-in-air“ in den Gesamtgruppen) betragen**

- A 62,5% bzw. 83,3%
- B 83,3% bzw. 62,5%
- C 81,3% bzw. 83,3%
- D 81,3% bzw. 72,2%
- E 72,2% bzw. 81,3%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

# Mit der Neuro-Depesche gewinnen



## PREISFRAGE

### Parkinson-Risiko durch Milchkonsum?

Milchprodukte könnten das Risiko erhöhen, an einem Morbus Parkinson zu erkranken. In einer aktuellen Datenanalyse der Nurses' Health Study und der Health Professionals Follow-up Study mit fast 130 000 Teilnehmern und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 26 Jahren war das Risiko tatsächlich erhöht – aber nicht für jeden!



**Frage:** Das größere Parkinson-Risiko betraf lediglich(!) den Konsum von

- A** Vollfettmilch bei Frauen
- B** Entrahmter/fettreduzierter Milch bei Frauen
- C** Entrahmter/fettreduzierter Milch bei Frauen und Männern
- D** Entrahmter/fettreduzierter Milch bei Männern
- E** Vollfettmilch bei Männern



## 1. Preis

Apple iPad 32 GB  
Wi-Fi in silber



## 2. Preis

Apple iPad mini 2  
32 GB  
Wi-Fi in silber



## 3. bis 10. Preis

Je ein Jahresabo  
der Neuro-Depesche



## Gewinnspiel-Coupon

bitte per Post, E-Mail oder Fax senden an: GfI. Der Medizin-Verlag, Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München  
Fax: 089/43 66 30 210; E-Mail: info@gfi-online.de  
Bitte kreuzen Sie die korrekte Antwort an.

**Frage:**  **A**  **B**  **C**  **D**  **E**

Einsendeschluss ist der 30.10.2017

-----  
Titel, Vorname, Name

-----  
Adresse

-----  
E-Mail

Mit der Teilnahme am Gewinnspiel der Gyn-Depesche stimme ich zu, dass meine personenbezogenen Daten (gem. §3 BDSG) übermittelt werden. Eine Weitergabe der Adresse an Dritte ist ausgeschlossen. Alle Gewinner werden schriftlich benachrichtigt. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Schlaganfallprophylaxe bei VHF\* mit Apixaban

# Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag ergänzen ARISTOTLE-Ergebnisse

Das nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulans (NOAC) Apixaban (Eliquis®) – eingesetzt in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) – reduzierte verglichen mit dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien relativ um 21%. Das Risiko für schwere Blutungen war zudem unter Apixaban vs. Warfarin um relativ 31% niedriger. Das hatten Granger *et al.* in der klinischen Studie ARISTOTLE<sup>1</sup> gezeigt. Inzwischen liegen Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor, die die positiven Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie ergänzen: In der retrospektiven Datenbankanalyse CARBOS<sup>†</sup> konnte Apixaban auch gegenüber dem VKA Phenprocoumon mit einem niedrigeren Risiko für schwere Blutungen<sup>‡</sup>, gastrointestinale Blutungen<sup>‡</sup>, und Blutungen jeglicher Art<sup>‡</sup> überzeugen.<sup>2</sup>

Apixaban ist seit 2012 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten zugelassen, die neben der Herzrhythmusstörung VHF\* mindestens einen weiteren Risikofaktor<sup>§</sup> für einen Schlaganfall aufweisen.<sup>3</sup>

## Ergebnisse ARISTOTLE-Studie

Die Zulassung des NOAC beruhte unter anderem auf den Daten der klinischen Studie ARISTOTLE<sup>1</sup>, in der sich Apixaban gegenüber Warfarin in vielen Endpunkten als signifikant überlegen erwiesen hat (s. Abb. 1). Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien, die im Vergleich zu dem VKA um relativ 21% niedriger war.

Auch in wichtigen Sicherheitsendpunkten zeigte Apixaban seine Überlegenheit versus Warfarin: Das Risiko für schwere Blutungen<sup>‡</sup> wurde um relativ 31% (2,13 vs. 3,09% pro Jahr) und für Blutungen jeglicher Art<sup>‡</sup> um 29% (18,1 vs. 25,8% pro Jahr) reduziert.

Gastrointestinale Blutungen<sup>‡</sup> waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar selten (0,76 vs. 0,86%

pro Jahr). Insgesamt waren 18 201 Patienten mit VHF\* im Alter von 70 Jahren (median) eingeschlossen, die entweder Warfarin oder Apixaban erhielten.

## Dosierung in ARISTOTLE

In der Apixaban-Gruppe wurden 95,3% der Studienteilnehmer mit der Standarddosierung von Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe (5 mg 2x täglich) behandelt und 4,7% mit der reduzierten Dosierung (2,5 mg 2x täglich). Die redu-

zierte Dosis soll laut Fachinformation<sup>3</sup> nur bei VHF\*-Patienten eingesetzt werden, die mindestens zwei von drei Kriterien der „ABC-Regel“ erfüllen: Alter  $\geq 80$  Jahre (Age), Körpergewicht  $\leq 60$  kg (Body weight), Serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (Creatinin). Auch bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl: 15–29 ml/min) soll die Dosis reduziert werden.<sup>3</sup>

## CARBOS: Blutungsraten<sup>‡</sup> unter Apixaban vs. Phenprocoumon

Während in der zulassungsrelevanten ARISTOTLE-Studie<sup>1</sup> Apixaban mit Warfarin verglichen wurde, war in der im März 2017 veröffentlichten retrospektiven Datenbankanalyse CARBOS<sup>\*\*2</sup> Phenprocoumon als der in Deutschland am häufigsten eingesetzte VKA<sup>4</sup> der Komparator. Auch in diesem Vergleich zeigten sich reduzierte Blutungsraten<sup>‡</sup> unter Apixaban: Gegenüber Phenprocoumon war die Behandlung mit Apixaban mit einem signifikant niedrigeren Risiko für schwere Blutungen<sup>‡</sup> (Hazard Ratio: 0,68;  $p = 0,008$ ), für Blutungen jeglicher Art<sup>‡</sup> (HR: 0,80;  $p = 0,002$ ) und für gastrointestinale Blutungen<sup>‡</sup> (HR: 0,53;  $p < 0,001$ ) assoziiert (s. Abb. 2, S. 2). Die Hazard Ratios wurden für Unterschiede in den Baseline-Charakteristika adjustiert. Blutungsereignisse<sup>‡</sup> wurden als im

Krankenhaus behandelte, bei Entlassung mittels ICD-10-GM<sup>††</sup> kodierte Blutungen definiert.

Für ihre retrospektive Analyse<sup>2</sup> werteten Hohnloser *et al.* die anonymisierten Krankenversicherungsdaten von insgesamt 35 013 Patienten in Deutschland aus, die zwischen 1. Jan. 2013 und 31. März 2015 wegen eines neu diagnostizierten VHF\* antikoaguliert wurden. 16 179 Patienten erhielten Phenprocoumon, 18 834 ein NOAC. 3633 der mit NOAC behandelten Patienten erhielten Apixaban – 61% in der Standarddosierung zur

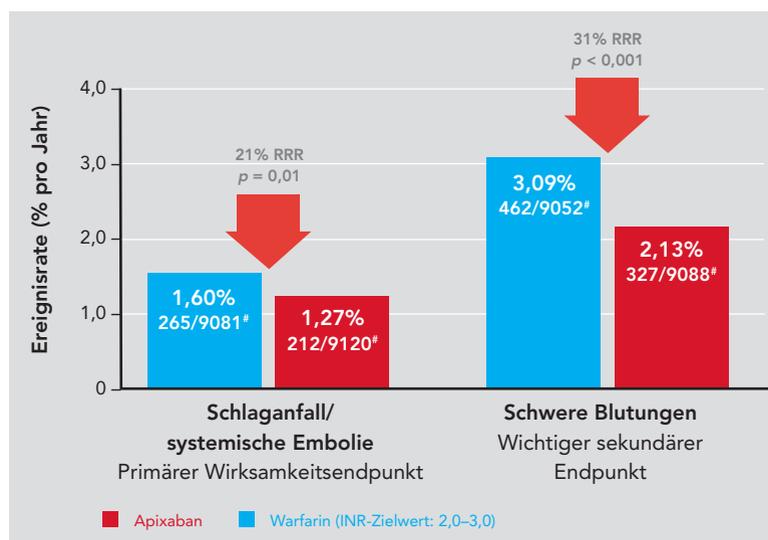


Abb. 1: ARISTOTLE-Studie: Apixaban war in zwei wichtigen Endpunkten gegenüber Warfarin überlegen; <sup>#</sup> n/N (n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Apixaban- oder Warfarin-Gruppe); modifiziert nach [1]

Schlaganfallprophylaxe bei VHF\* (5 mg 2x täglich), 39% in der reduzierten Dosis (2,5 mg 2x täglich).

### Sensitivitätsanalyse Dosierung

Wegen dieses im Vergleich zur Studie ARISTOTLE deutlich höheren Anteils an Patienten, die mit der reduzierten Dosis behandelt wurden, nahmen die Autoren zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zur Dosierung vor. Diese ergab, dass die Ergebnisse für Apixaban 5 mg 2x täglich konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation waren. So zeigt diese Auswertung, dass Apixaban gegenüber Phenprocoumon mit einem geringeren Risiko für schwere<sup>‡</sup>, gastrointestinale<sup>‡</sup> und jegliche Blutungen<sup>‡</sup> assoziiert war – und zwar unabhängig davon, ob die Daten aller Patienten in die Analyse einbezogen oder nur die Daten jener Patienten betrachtet wurden, die Apixaban in der Standarddosierung erhalten hatten (s. Abb. 3).

### Fazit: CARBOS ergänzt ARISTOTLE

Mit den Ergebnissen der retrospektiven Analyse CARBOS<sup>2</sup> liegen aktuelle Daten zum Verträglichkeitsprofil von Apixaban aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. Sie zeigen, dass der Einsatz von Apixaban in der Schlaganfallprophylaxe bei VHF\*-Patienten mit niedrigeren Raten für schwere<sup>‡</sup>, gastrointestinale<sup>‡</sup> und jegliche Blutungen<sup>‡</sup> assoziiert war als die Behandlung mit Phenprocoumon. Diese neuen Daten ergänzen das in der klinischen Studie ARISTOTLE<sup>1</sup> beobachtete positive Nutzen-Risiko-Profil von Apixaban gegenüber VKA.

\* VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

<sup>†</sup> CompArative Risk of major Bleeding with new Oral anticoagulantS (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation

<sup>‡</sup> In CARBOS und ARISTOTLE wurden unterschiedliche Blutungsdefinitionen verwendet. CARBOS: Im Krankenhaus behandelte Blutungen, die bei Entlassung anhand der ICD-10-GM kodiert wurden; ARISTOTLE: Blutungen wurden z. B. definiert gemäß der Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

<sup>§</sup> Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II)

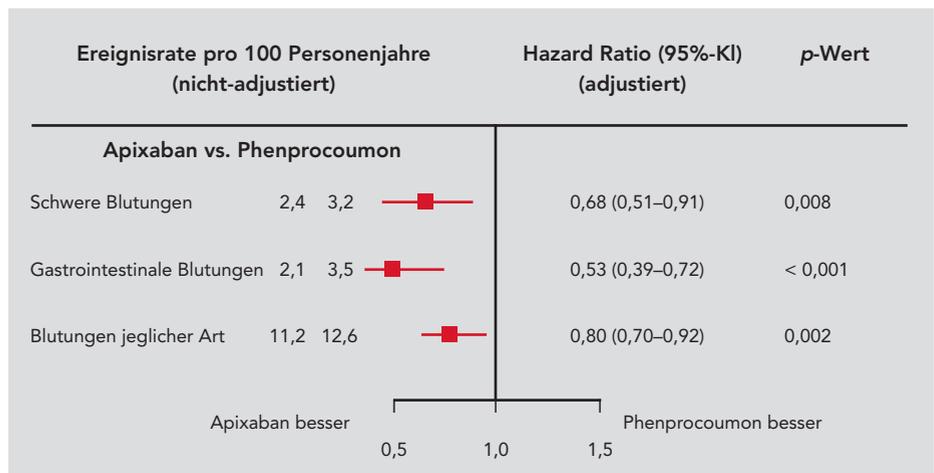


Abb. 2: CARBOS-Studie: Blutungen (schwere, gastrointestinale, jegliche)<sup>‡</sup> unter Apixaban versus Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag; modifiziert nach [2]

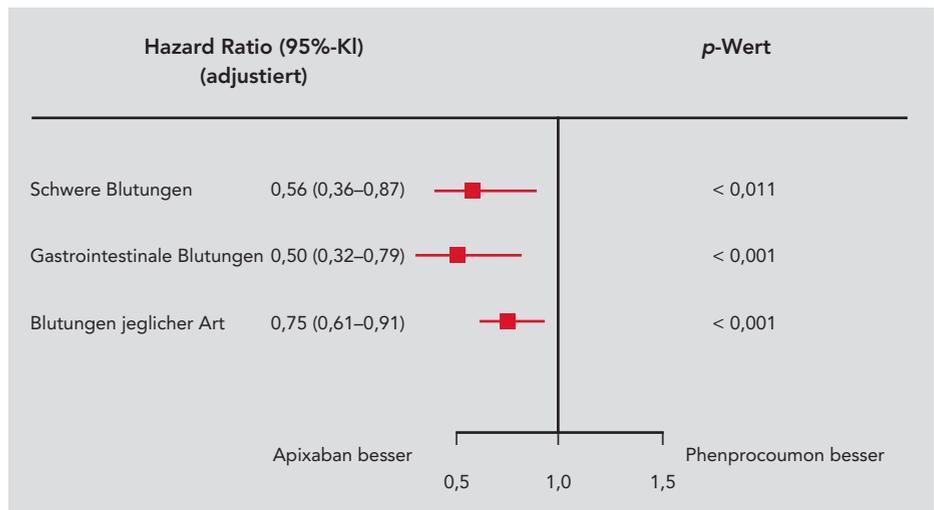


Abb. 3: CARBOS-Studie: Sensitivitätsanalyse basierend auf Patienten, die mit der Standarddosierung von Apixaban (5 mg 2x täglich) behandelt wurden; modifiziert nach [2]

\*\* Limitierungen: • Beobachtungsstudien zeigen Assoziationen auf, keine Kausalität • möglicher Selektions-Bias aufgrund abweichender Baseline-Charakteristika • von randomisierten klinischen Studien abweichende Outcome-Definitionen erlauben keinen Vergleich der klinischen Ereignisraten • eine Datenverzerrung trotz Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren ist nicht auszuschließen • mögliche Codierungs- und Datenerfassungsfehler • Messwerte zu INR und Nierenfunktion waren nicht verfügbar • Aussagen nur in Bezug auf diese Datenquelle möglich

<sup>††</sup> ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

#### Literatur

[1] Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992

[2] Hohnloser SH et al.: Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and

phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(8): 618-628

[3] Fachinformationen Eliquis® 5 mg, 2,5 mg; Stand Februar 2017

[4] Haas S, Darius H: Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern: Hohe Akzeptanz von NOAK. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(12): 26; doi: 10.3238/PersKardio.2016.03.25.06

#### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Berichterstattung: Michael Koczorek

Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2017 GFI

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



# Neuro Depesche

## Impressum

### Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

### Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

### Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

### Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)

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:** 2017 vom 1. Okt. 2016

**Abrechnungswise:** 8 Ausgaben im Jahr

**Grafik und Satz:** vm-grafik, München

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

**Bezugsbedingungen:** 8 Ausgaben p.a. € 65 zzgl. € 11,50 Inlandspporto; Auslandspporto: € 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, 2017



## Registerstudie zu spontanen Hirnblutungen

# Cholesterin-Spiegel korrelieren negativ mit dem Outcome

Epidemiologische Studien zeigten Zusammenhänge zwischen einer Hypercholesterinämie und einem niedrigen Hirnblutungsrisiko. Der Einfluss der Cholesterin-Spiegel sowohl auf die Blutungsschwere als auch auf das Dreimonats-Outcome der Patienten wurde jetzt in einer taiwanesischen Registerstudie überprüft.

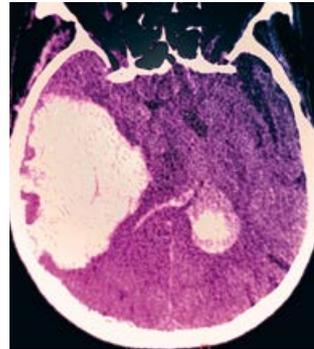
Insgesamt 2444 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung im durchschnittlichen Alter von  $62,5 \pm 14,2$  Jahren (64,2% Männer) wurden eingeschlossen. Die Blutungen ereigneten sich vorwiegend im Putamen (31,6%) und im Thalamus (19,2%). Die Krankenhaussterblichkeit betrug 4,9% und die Dreimonatsmortalität 8,2%. Der mediane mRS-Wert lag bei 4 (IQR, 2–5), 48,8% hatten Werte  $> 2$ .

Die Teilnehmer wurden nach ihren Cholesterin-Baseline-Serumwerten in drei Gruppen unterteilt ( $< 160$ ,  $160$ – $200$  und  $> 200$  mg/dl). Für jede wurde das Risiko einer schweren Hirnblutung (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS  $> 15$ ) und eines ungünstigen Outcome (anhand der modified Rankin Scale [mRS]  $> 2$  Punkte und der Dreimonatsmortalität) kalkuliert.

Bei 854 Teilnehmern (34,9%) lagen initiale Cholesterin-Werte  $< 160$  mg/dl vor. In Übereinstimmung mit der Studienhypothese ergab die Auswertung, dass sich niedrige Cholesterin-Spiegel unvorteilhaft auswirken: Gegenüber der obersten Tertile zeigten Patienten mit Cholesterin-Werten  $< 160$  mg/dl häufiger schwere neurologische Defizite (NIHSS  $> 15$ ) mit einer adjustierten Odds Ratio von 1,80

(95%-KI: 1,41–2,30) und häufiger mRS-Werte  $> 2$  mit einer aOR von 1,41 (95%-KI: 1,11–1,78).

Die Dreimonatsmortalität nahm in den drei



Gruppen mit steigenden Cholesterin-Werten ab. Sie betrug 12,7% ( $< 160$  mg/dl), 6,4% ( $160$ – $200$  mg/dl) und 4,9% ( $> 200$  mg/dl). Gegenüber der obersten Tertile war sie bei den Patienten der Niedrig-Cholesterin-Gruppe praktisch verdoppelt (aOR: 2,19; 95%-KI: 1,44–3,33). Bei jenen Patienten, die zusätzlich einen niedrigen Body Mass Index (BMI) von  $< 22$  kg/m<sup>2</sup> aufwiesen, war die Dreimonatssterblichkeit sogar vierfach wahrscheinlicher (aOR: 3,94, 95%-KI: 1,76–8,80).

Die vorherige Behandlung mit Lipidsenkern (2,8% des Studienkollektivs) zeigte keine signifikanten Zusammenhänge mit der initialen Blutungsschwere und dem Outcome der Patienten.

JL

**E** Chen YW et al.: Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry. PLoS One 2017; 12(4): e0171379 [Epub 19. Apr.; doi: 10.1371/journal.pone.0171379]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171188](http://www.neuro-depesche.de/171188)

## Frage 10: Was stimmt für die Patienten mit Cholesterin-Werten $< 160$ mg/d?

- A** nur häufiger initiale NIHSS-Werte  $> 15$
- B** nur häufiger mRS-Werte  $> 2$
- C** nur häufiger initiale NIHSS-Werte  $> 15$  und mRS-Werte  $> 2$  nach drei Monaten
- D** nur höhere Dreimonatsmortalität
- E** häufiger initiale NIHSS-Werte  $> 15$ , häufiger mRS-Werte  $> 2$  nach drei Monaten und höhere Dreimonatsmortalität

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 43 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## KOMMENTAR

Niedrige Cholesterin-Spiegel ( $< 160$  mg/dl), hier bei etwa einem Drittel der Patienten mit spontaner Hirnblutung, gehen mit einer höheren initialen Blutungsschwere, einem schlechteren funktionellen Outcome nach drei Monaten und einer erhöhten Dreimonatsmortalität einher – besonders ausgeprägt bei schlanken bzw. grenzwertig untergewichtigen Patienten. Die medikamentöse Lipidsenkung schien keinen negativen Einfluss zu haben. Leider wurde in dieser Registerstudie nicht nach High- und Low-density-Cholesterin unterschieden.

## 60 Jahre Placebo-kontrollierte Studien mit Antipsychotika

### Was ist heute gesichert, was nicht?

Anhand einer groß angelegten systematischen Übersicht und (Bayesian-)Metaanalyse aller randomisierter, kontrollierter Doppelblindstudien der letzten 60 Jahre wurde jetzt die Wirksamkeit von Antipsychotika bei Patienten mit akuter schizophrener Psychose untersucht. Hat sich in dieser Zeit etwas verändert? Wirksam sind Antipsychotika?

Ausgewertet wurden 167 randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit insgesamt 28 102 überwiegend chronisch erkrankten Patienten. In  $\geq 5$  Studien eingesetzt wurden Chlorpromazin ( $n = 36$ ), Haloperidol ( $n = 28$ ), Olanzapin ( $n = 20$ ), Risperidon ( $n = 15$ ), Quetiapin ( $n = 8$ ), Paliperidon ( $n = 8$ ), Aripiprazol ( $n = 9$ ), Thioridazin ( $n = 7$ ), Lurasidon ( $n = 7$ ), Asenapin ( $n = 6$ ) und Loxapin ( $n = 6$ ), die übrigen Antipsychotika in jeweils  $< 5$  Studien.

Die Wirksamkeit der antipsychotischen Therapie wurde anhand etablierter Skalen wie der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) erfasst. Für die Ermittlung der Responderraten wurde zusätzlich die Clinical Global Impressions Scale (CGI) herangezogen.

Ein „minimales Ansprechen“ (Reduktion der PANSS/BPRS-Werte  $\geq 20\%$  oder zumindest leichte CGI-Verbesserung) zeigten 51% unter

Verum, 30% unter Placebo. Eine „gute Response“ (Reduktion der PANSS/BPRS-Werte  $\geq 50\%$  oder zumindest starke CGI-Verbesserung) zeigten 23% unter Verum, 14% unter Placebo. Die entsprechende Number needed to treat (NNT) lag bei 5 bzw. 8. Die Gesamtwirksamkeit nach der „Standardized mean difference“ (SMD) betrug 0,47, nach Adjustierung auf Studiengröße und „Publication bias“ 0,38.

Wie erwartet gingen die positiven Symptome (SMD: 0,45) stärker zurück als die negativen (SMD: 0,35) und die depressiven Symptome (SMD: 0,27). Schon nach der Kurzzeittherapie besserten sich unter der antipsychotischen Medikation Lebensqualität (sechs Studien; SMD: 0,35) und Funktionsniveau (zehn Studien; SMD: 0,34) stärker als unter Placebo.

In den Nebenwirkungen (unter Verum deutlich häufiger: Bewegungsstörungen, Sedierung, Gewichtszunahme, Prolaktinanstieg,

### KOMMENTAR

Für diese umfassende Metaanalyse wurden alle Antipsychotika-Studien seit Einführung von Chlorpromazin berücksichtigt. Auf Antipsychotika sprechen generell etwa doppelt so viele Patienten an wie auf Placebo (die NNT's sind vergleichsweise günstig), doch nur knapp ein Viertel erzielt eine „gute Response“. Hier ist also noch „Luft“...

QTc-Verlängerungen) unterschieden sich die verschiedenen Wirkstoffe erheblich. Die Gesamt-Abbruchrate war mit durchschnittlich 37,2% hoch, wobei mehr Patienten der Placebogruppen vorzeitig ausschieden (56% vs. 38%), wegen mangelnder Wirksamkeit sogar doppelt so viele (26% vs. 13%).

Die Effektgrößen nahmen über die Jahre ab. Die Ansprechraten waren stabil, die Response-Prädiktoren veränderten sich jedoch: Die multivariable Metaregressionsanalyse zeigte, dass neben zunehmenden Placeboansprechraten lediglich das Industrie-Sponsoring ein signifikanter Prädiktor der Effektgröße war. **HL**

**M** Leucht S et al.: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017 [Epub 25. Mai; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358] Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171205](http://www.neuro-depesche.de/171205)

## Moderne Behandlungskonzepte

### Die Autonomie der Patienten stärken

Im Rahmen eines modularen Behandlungsansatzes ist die Adhärenz mit der antipsychotischen Medikation bei schizophren Erkrankten ein kritischer Faktor für die Rückfallprophylaxe. Die Umsetzung moderner Therapiekonzepte schilderten erfahrene Psychiater jüngst auf einem von Janssen Deutschland unterstützten Diskussionsforum.

Die Therapie erfolgt stadienspezifisch: In der akuten Phase geht es darum, die teils schwerwiegenden (positiven) Symptome unter Kontrolle zu bringen und soziale Folgeprobleme zu begrenzen. Zugleich soll eine therapeutische Beziehung etabliert werden. In der Stabilisierungsphase stehen – von der Edukation für die Patienten und Angehörigen/Bezugspersonen begleitet – die anhaltende Symptomstabilität und Rückfallprophylaxe im Vordergrund. Dies umfasst den S3-Leitlinien zufolge auch die Erarbeitung eines Behandlungsplans im Sinne eines Shared Decision-Prozesses.

„Im Rahmen der Behandlung der Schizophrenie sind wir oftmals mit dem Problem der fehlenden dauerhaften Krankheitseinsicht konfrontiert“, schilderte Prof. Jens Kuhn, Oberhau-

sen, „wenn es den Patienten gut geht, setzen sie häufig die Medikation ab“. Dem kann mit individuellen und patientenspezifischen Behandlungsoptionen, die das Therapieverständnis verbessern, entgegengewirkt werden, so Dr. Ralf Kudling, Oberhausen. Grundlegend dafür sei eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung.

Auf den Stellenwert der kontinuierlichen Betreuung wies Dr. Anna Catharina Eßer, Oberhausen, hin. „Wichtiges Ziel für den Patienten ist, dass er sich wohlfühlt“, so PIA-Leiterin Eßer. Dazu gehört auch die Autonomie, das bedeutet „vor allem auch z. B. alleine zu wohnen, den Alltag zu meistern oder soziale Kontakte zu pflegen“. Verstärkt werden daher Begleitmaßnahmen wie Psychoedukation und

metakognitives Training eingesetzt.

Studien zufolge sind 60%–78% der an Schizophrenie oder verwandten Krankheiten leidenden Patienten arbeitslos, berichtete Kuhn. Gerade junge Patienten sollten nach Möglichkeit ihre Ausbildung oder Berufstätigkeit rasch fortsetzen können. Mit der Einstellung auf ein langwirksames Antipsychotikum wie Paliperidonpalmitat als 1-Monatstherapie können sich Denk- und Reaktionsfähigkeit, soziale Interaktion und Kommunikation bessern. Je früher dies erfolgt, desto größer ist der Therapieerfolg. Mit der seit einem Jahr verfügbaren Paliperidonpalmitat-Formulierung zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen kann das Injektionsintervall bei Patienten, die unter der 1-Monatstherapie klinisch stabil sind, nun auf drei Monate verlängert werden. **JL**

### PRESSEGESPRÄCH

Erfahrungsaustausch & Diskussionsforum zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie, Oberhausen, 06.07.2017. Gemeinsame Veranstaltung von Janssen Deutschland und dem Evangelischen Klinikum Niederrhein GmbH im Johanner Krankenhaus Oberhausen. Paliperidonpalmitat: Xepion®, Trevicta® Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/171198](http://www.neuro-depesche.de/171198)

PHARMA NEU

**Cladribin-Tabletten zugelassen**

■ Die Europäische Kommission hat am 25. Aug. 2017 die Marktzulassung für Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD® 10 mg) des Unternehmens Merck für die Behandlung der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in den 28 Ländern der EU und in Island, Liechtenstein und Norwegen erteilt. Diese basiert auf Daten von 2700 Patienten (> 10 000 Patientenjahre) des klinischen Entwicklungsprogramms mit der Phase-II-Studie ONWARD, den drei Phase-III-Studien CLARITY, CLARITY EXTENSION und ORACLE MS und der Langzeitnachbeobachtung aus dem prospektiven Register PREMIERE (über acht Jahre). Cladribin-Tabletten stellen eine selektive Immunrekonstitutionstherapie (SIRT) mit vereinfachter Verabreichung dar: Die Patienten erhalten sie innerhalb von vier Jahren in zwei aufeinanderfolgenden Jahren über max. 20 Tage. Die Markteinführung in Deutschland wird schon im Sept. 2017 erwartet.

VARIA

**„Entlassmanagement Psychiatrie“ umsetzen**

■ Auf zwei Fortbildungsveranstaltungen des Unternehmens Janssen diskutierten 55 Führungskräfte psychiatrischer Kliniken und Fachabteilungen die Herausforderungen und Chancen, die die Umsetzung des Rahmenvertrags „Entlassmanagement Psychiatrie“ für die Patientenversorgung bietet. Der zwischen GKV-Spitzenverband, kassenärztlicher Bundesvereinigung und Deutscher Krankenhausgesellschaft geschlossene Vertrag tritt schon am 1. Okt. 2017 in Kraft. Er regelt die Aufgaben des Krankenhauses für den

Übergang in die Versorgung nach stationärer Behandlung und soll ein strukturiertes Entlassmanagement in multidisziplinärer Zusammenarbeit sicherstellen, allgemeingültige Standards etablieren und die risikobehaftete Entlassung entschärfen. Mehr Informationen dazu (und zum modularen Therapiekonzept „kompass“) lassen sich bei Janssen per E-Mail oder unter [jancil@its.jnj.com](mailto:jancil@its.jnj.com) anfordern.

**Doppelfacharzt mit „Combined Residency“**

■ Das AGAPLESION DIAKONIEKLINIKUM ROTENBURG hat deutschlandweit ein einzigartiges Weiterbildungskonzept für die Neurologie/Psychiatrie aufgelegt: Im „Combined Residency“-Programm werden beide Facharzttitel in nur acht Jahren erworben, wobei jährlich zwischen beiden Abteilungen gewechselt wird (siehe auch [www.diako-online.de/Combined-Residency.7825.0.html](http://www.diako-online.de/Combined-Residency.7825.0.html)). Die Doppelqualifikation umfasst u. a. die strukturierte Weiterbildung an einer Neurologischen Klinik mit überregionaler Schlaganfallereinheit, zertifiziertem Epilepsiezentrum, interdisziplinären Intensivstationen sowie an einer Psychiatrischen Klinik mit indikations-spezifischen Therapiekonzepten im stationären, teilstationären und ambulanten Setting. Teilnehmer dieses anspruchsvollen Weiterbildungskonzeptes erarbeiten sich sehr gute Karrierechancen. Das Diakonieklinikum Rotenburg ist Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Das 800-Betten-Haus versorgt mit 25 Fachabteilungen rund 32 000 Patienten stationär und etwa 160 000 ambulant. Interessierte erhalten nähere Informationen unter [www.diako-online.de/karriere](http://www.diako-online.de/karriere) oder bei den beiden verantwortlichen Chefärzten, *Prof. Dr. Reinhard Kiefer* und *Prof. Dr. Carsten Konrad*.

Die nächste Neuro-Depesche

**CME: ADHS** und Internet-Abhängigkeit: Systematische Übersicht und Metaanalyse

Elektrokrampftherapie (EKT): Wird die Krankenhaus-Wiederaufnahme **depressiver Patienten** verringert?

**CME: Epilepsie** und Kopfschmerz: Unterschiede, Gemeinsamkeiten und Komorbidität

**Migräne:** Komorbide somatische Schmerzen sprechen für drohende Chronifizierung

**CME:** Patienten mit **Multipler Sklerose:** Krebsrisiko unter Immunsuppressiva deutlich erhöht

Schwedische Kohortenstudie: **Parkinson-Risiko** nach Vagotomie verringert

PERSPEKTIVE

**Alzheimer-Liqui-Patch**

■ Das Berliner Unternehmen epinamics hat mit dem Liqui-Patch das weltweit erste Wirkstoff-Sprühpflaster entwickelt, das den Wirkungsgrad und die Hautverträglichkeit gegenüber konventionellen Wirkstoffpflastern deutlich erhöht. Auf die Haut gesprüht, bildet sich in 90 Sek. ein transparenter, stabiler und gleichzeitig flexibler Film, aus dem der Wirkstoff freigesetzt wird und der jede Bewegung mitmacht. Mit Libbs Farmaceutica wurde jetzt eine Vereinbarung über die gemeinsame Entwicklung und Vermarktung des ersten Liqui-Patch mit dem Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin bei Morbus Alzheimer getroffen. Die Einführung ist zunächst in Brasilien und dann in ganz Lateinamerika geplant.

SERVICE

**Der XyREM-Report**

■ Den Newsletter XyREM Report von UCB Pharma gibt es jetzt viermal jährlich frei Haus. Er bietet schlafmedizinisch interessierten Ärzten in kompakter Form Studienergebnisse, Neuigkeiten über schlafmedizinische Techniken, Fortbildungstipps und praxisrelevante Serviceangebote. Die aktuelle Ausgabe des Reports hat das

Thema „Schlaf der Generationen“ mit Beiträgen von der diesjährigen Frühjahrstagung der DGSM-Arbeitsgruppe Pädiatrie. Diagnose-tools und Hinweise auf CME-Fortbildungen unterstützen den Arzt auch bei seltenen Schlafstörungen wie der Narkolepsie. Bestellt werden kann der Newsletter kostenfrei auf [www.xyrem.de](http://www.xyrem.de) oder über [karin.stoffels@ucb.com](mailto:karin.stoffels@ucb.com).

**ADHS: Therapieanleitung und -begleitung**

■ Das Unternehmen MEDICE (Medikinet® adult) begleitet die multimodale ADHS-Therapie mit praxisnahen Materialien: Für die Pharmakotherapie steht u. a. ein BtM-Ratgeber zur Verfügung, und für die Psychoedukation wurden fünf Module konzipiert, die über die typische ADHS-Symptomatik aufklären. Im Patientenratgeber nach *Prof. Dr. Sobanski* wird die ADHS übersichtlich und leicht verständlich anhand von Fallbeispielen erläutert. In einer Patientenbroschüre wird über die häufigsten Komorbiditäten aufgeklärt. Die Alltagsbewältigung unterstützen Broschüren zum Berufseinstieg, Berufsleben, Partnercoaching und ein Therapiekalender nach *Prof. Lauth*. Viele Servicematerialien stehen kostenfrei zum Download (oder Bestellen) bereit unter [www.adhs-ratgeber.com](http://www.adhs-ratgeber.com) und [www.adhs-infoportal.de](http://www.adhs-infoportal.de) (für Ärzte und Patienten).



# Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://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](http://www.neuro-depesche.de/cme)



Kennziffer: ND092017

VNR: 2760909007264710017

Einsendeschluss: 30.10.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
<b>1. Bei elterlicher ADHS-Belastung ...</b>	<b>S. 8</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>2. Übelkeit und Erbrechen ...</b>	<b>S. 10</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>3. Wie viele Schübe ...</b>	<b>S. 16</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>4. Welche funktionelle Domäne ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>5. Welche Kategorie wurde ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>6. Bei postpartaler Antidepressiva-Therapie ...</b>	<b>S. 32</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>7. Wie viele Kinder ...</b>	<b>S. 34</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>8. Kognition und Verhalten ...</b>	<b>S. 34</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>9. Sensitivität und Spezifität ...</b>	<b>S. 36</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>10. Was stimmt für die ...</b>	<b>S. 40</b>	<input type="checkbox"/>				

7

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter [www.gyn-depesche.de/cme](http://www.gyn-depesche.de/cme) oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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

# Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit **XADAGO**<sup>1-3</sup>



## XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- ▶ **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant<sup>2</sup>
- ▶ **verbessert** motorische und nicht-motorische Funktionen signifikant<sup>2,31</sup>
- ▶ **kontrolliert** Dyskinesien signifikant<sup>3</sup>

**XADAGO® steigert die Lebensqualität Ihrer Parkinson-Patienten auch in der Langzeitanwendung als Zusatztherapie zu Levodopa.<sup>2</sup>**



**XADAGO**  
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

**Zambon**

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

**Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg/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 Spätstadi. 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, erbli. 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; Dyskinesien, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklappen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität., Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektil. Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit. anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagonsetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahinfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zvangsstör., 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, Erythrosien, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillnödeme, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopecie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoxe, Ekchymose, lichenoider Keratose, nächtli. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Symovialzyste, Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Hamfluss; 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:** Februar 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Lietzenburger Str. 99, 10707 Berlin.