

# Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

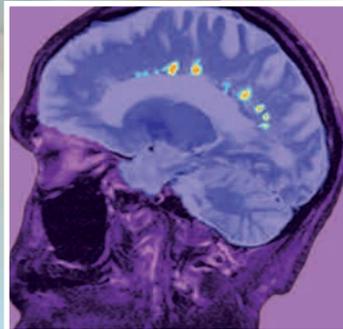


## Alkohol bei Alzheimer-Demenz?

In Maßen ja! Dänische Forscher fanden bei Alzheimer-Patienten positive Effekte des Alkoholkonsums auf die Mortalität.

*BMJ Open*

**Seite 8**



## VBM zur Hirnatrophie bei der MS

Wie genau und wo entwickelt sich die Hirnatrophie bei MS-Patienten? Eine Schweizer VBM-Studie gibt Antworten.

*Int J Mol Sci*

**Seite 11**



## Morbus Parkinson

Eine Depression erhöht das Parkinson-Risiko stark – besonders im ersten Jahr.

*Neurology*

**Seite 9**

## Epilepsie

Antiepileptika: Spezifische Nebenwirkungen erkennen und vermeiden!

*Epilepsy Behav*

**Seite 14**

## Affektive Erkrankungen

Antidepressiva-Monotherapie – oder mit Psychotherapie kombinieren?

*J Affect Disord*

**Seite 22**

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 Prüferarzt) <sup>b</sup>im Vergleich zu Placebo <sup>c</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 **Wirkstoff:** 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. gg. 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.:** 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. Erhöht. 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 Erhöht. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäÙ. 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. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, tox. epiderm. Nekrolyse) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! 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 Gabel 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. **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. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Infekt. einsch. Sepsis. Blut, Lymphsyst.: Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). Immunsys.: Häufig leichte allerg. Reakt. Häufigkeit nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. Psyche: Häufig Angst. Nerven: Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. Herz: Häufig Palpitationen. GefäÙe: Häufig Hypertonie. Atemw., Brust, Mediast.: Sehr selten interstit. Lungenerkrankg. (basierend auf Leflunomid-Daten). GI: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen., Zahnschm. Häufigkeit nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. Haut, Unterhautzellgew.: Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Hautreakt. Skelettschl., Bindegew., Knochen: Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. Niere, Harnwege: Häufig Pollakisurie. Geschlechtsorg., Brustdrüse: Häufig Menorrhagie. Allgemein: Häufig Schmerz. Untersuch.: Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplik.: Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand: Oktober 2015** (045496)

AVS 106 16 012-GZDE/AUBA-16.03.0262

## Was denken Sie über Cannabis?

Liebe Leserin, lieber Leser, haben Sie Patienten, die Cannabis zur Linderung gesundheitlicher Beschwerden einnehmen? Haben Sie es ihnen verschrieben? Dann kennen Sie die damit verbundenen Probleme. Beim Umgang mit dieser Droge herrschen immer noch erhebliche Tabus, die nicht zuletzt darauf zurückgehen, dass Cannabis-Konsumenten sich notgedrungen im kriminellen Umfeld bewegen. Das dürfte vor allem unsere „gefühlsmäßige Einstellung“ zu dem Thema färben. Doch jetzt findet ein Umdenken statt, sogar auf oberster politischer Ebene. In mehreren Bundesstaaten der USA ist nicht nur der medizinische Cannabis-Einsatz legal, sondern auch der Konsum als „recreational drug“. In Kanada ist dieser Schritt für das nächste Jahr geplant. Zur Debatte zur Legalisierung von Cannabis als Freizeitdroge hat ein kanadischer Psychiater die wesentlichen Fragestellungen zu Nutzen und Risiken der Cannabis-Freigabe in einem Editorial behandelt (S. 6). Die Studienlage zur Therapie verschiedener Krankheitsbilder ist heterogen, ganz ungefährlich ist der Konsum jedenfalls nicht. Hierzulande wurde jüngst die Erleichterung der Cannabis-Verschreibung für schwerst kranke Patienten beschlossen, doch gleichzeitig eine Freigabe als Genussdroge ausgeschlossen. Die weitere Entwicklung ist abzuwarten.



Diese Mai-Ausgabe bringt Ihnen wieder den traditionellen Themenmix mit klinisch relevanten Fragestellungen, die u. a. in mehreren Metaanalysen untersucht wurden. Sind wir nicht gerade als Psychotherapeuten tätig, nehmen die medikamentösen Therapien im Praxisalltag einen großen Raum ein. Somit könnte Sie die Antwort auf die Frage sehr interessieren, ob die Kombination von Pharmako- und Psychotherapie der jeweiligen Monotherapie überlegen ist (S. 23). Ungewöhnliche Befunde zu Nebenwirkungen unter verschiedenen gängigen Antiepileptika finden Sie auf S. 14.

Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen auch in diesem schönen Mai eine erbauliche Lektüre!

Jörg Lellwitz  
Chefredakteurs

# Schnell, gut informiert:

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



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

&



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

Hier registrieren:

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

GfI. Der Medizin-Verlag  
[www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)  
[info@gfi-online.de](mailto:info@gfi-online.de)  
Tel. 089 4366300





*Kanadische Wissenschaftler untersuchten metaanalytisch die Wirksamkeit von Pharmako- und Psychotherapien der Angst und Depression bei MS-Patienten.*

**Seite 13**

Fiest KM et al.: Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 12-26



*Polygenetischer Risikoscore: Lassen sich bei Jugendlichen verschiedener psychiatrischer Phänotypen Überlappungen mit dem genetischen Schizophrenie-Risiko identifizieren?*

**Seite 18**

Jones HJ et al.: Phenotypic manifestation of genetic risk for schizophrenia during adolescence in the general population. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(3): 221-8

**DIE DRITTE SEITE**

Medizinisches und nicht-medizinisches Cannabis: Legalize it! Oder doch lieber nicht? **6**

Spezifische und Gesamt mortalität verringert: Länger leben mit Kaffee, viel Kaffee! **6**

**DEMENZIELLE SYNDROME**

► **CME:** Leichte Alzheimer-Demenz: Senkt moderater Alkoholkonsum die Mortalität? **8**

**PARKINSON-SYNDROME**

Risikofaktor oder sehr frühes Prodrom? Depression erhöht das Parkinson-Risiko exzessiv **9**

Neue Post-hoc-Analysen klinischer Studien: Safinamid ist breit einsetzbar **9**

**ADHS**

ADHS und Tourette-Syndrom: Gemeinsamkeiten und die Unterschiede **10**

**MULTIPLE SKLEROSE**

Voxelbasierte Morphometrie (VBM): Hirnatrophie korreliert mit akuten und chronischen Läsionen **11**

Monoklonaler Antikörper Alemtuzumab: Effekte auf Hirnvolumenverlust und retinale Nervenfaserdicke **11**

Zwei-Stadien-Theorie der MS überholt? B-Zell-Therapie der PPMS ändert das Verständnis **12**

► **CME:** Review und Metaanalyse zur MS: Behandlung von Depression und Angst **13**

**6** Die aktuelle Studienlage: Erhöht Rauchen das MS-Risiko? **13**

**EPILEPSIE**

► **CME:** Pharmakotherapie der Epilepsie: Spezifische Nebenwirkungen erkennen und vermeiden **14**

**CAVE:** Gingivahyperplasie unter Antiepileptika **14**

**SCHIZOPHRENIE**

► **CME:** Polymorphismen bei Jugendlichen: Polygenetischer Risikoscore korreliert mit Angst und Negativsymptomatik **18**

Tai-Chi in der Rehabilitation: Normales Körpertraining ist effektiver **18**

**KONGRESS**

53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V., Jena, 2. bis 5. März 2016 **19**

**KOPFSCHMERZ**

► **CME:** Medikamenteninduzierter Kopfschmerz: Zehnminuten-Intervention in kontrollierter Studie effektiv **20**

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

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



*Ist eine einfache, zehnmündige Kurzintervention bei Patienten mit Analgetika-induziertem Kopfschmerz hilfreich? Einer randomisierten Studie zufolge ja.*

Seite 20

Kristoffersen ES et al.: Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. J Neurol 2016; 263(2): 344-53]

## AFFEKTIVE STÖRUNGEN

- Nach zweijähriger Behandlung: Gewichtszunahme unter neuen Antidepressiva 21
- Therapie der Depression mit Agomelatin: Anhedonie verringern – soziale Funktionen stärken 21
- ▶ **CME:** Behandlung der Major Depression: Antidepressiva besser mit Psychotherapie kombinieren? 22

## VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

- ▶ **CME:** Spezifische REHA bei Schlaganfall-Patienten: Neben der Mobilität auch Kognition und Hirnaktivierung gebessert 23

## RESTLESS-LEGS-SYNDROME

- ▶ **CME:** Niere, Hochdruck, Eisenmangel: RLS und somatische Krankheitsbilder 24

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 8

BESTELLCOUPON 12

STENO 20

IM FOKUS 22

SITE-SEEING 23

IMPRESSUM 24

MED-INFO 26

- ▶ **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen 27

## Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die

**größte deutschsprachige Datenbank**

von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



Ja, ich möchte 10 Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 65,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

E-Mail \_\_\_\_\_

Datum, Unterschrift \_\_\_\_\_

Fax-Coupon:  
oder online:

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

## Medizinisches und nicht-medizinisches Cannabis

### Legalize it! Oder doch lieber nicht?

**Für schwer kranke Patienten ohne Therapiealternativen soll medizinisches Cannabis hierzulande ab 2017 erhältlich sein (und erstattet werden). Zu „Genuss- und Rauschzwecken“ soll es tabu bleiben. Nach einigen US-Bundesstaaten ist nun Kanada im Begriff, Cannabis als Genussdroge zu legalisieren. Worum kreist die aktuelle Diskussion?**

Die wesentlichen Fragestellungen thematisiert jetzt ein Psychiater aus Montreal. Auf der positiven Seite steht, dass für die Wirksamkeit von Cannabis bei einigen Indikationen „eine gute Evidenz“ besteht. Dazu gehören Übelkeit, diverse Schmerzformen und Spastik (z. B. bei MS). Die Wirkung bei anderen Krankheiten sei eher „anekdotisch“.

Dem steht entgegen, dass chronischer Cannabis-Konsum Studien zufolge zu kognitiven Beeinträchtigungen und – bei bis zu 15% der Konsumenten – zur Abhängigkeit führen kann. Bei schwerstem Konsum (elf Joints täglich über zehn Jahre) können bei Abstinenz leichtere kognitive und psychomotorische Störungen über Wochen anhalten. Darüber hinaus wurde von morphologischen und funktionellen Hirnveränderungen berichtet. Die größten Befürchtungen bei einer Le-



Das Blatt ...

galisierung betreffen die Induzierung von Psychosen und die Verdoppelung von Verkehrsunfällen unter Cannabis-Einfluss.

Von einem ungefährlichen Konsum kann also keine Rede sein, so das Fazit. Doch wie groß sind die Gefahren, und wie geht die Gesellschaft mit Gesundheitsrisiken um, denen sich ihre Mitglieder freiwillig und bewusst aussetzen? Etwa 9000 Personen müssten auf den Konsum verzichten, um eine Cannabis-induzierte Schizophrenie zu verhindern. Das ist viel. Der massenhafte Alkoholkonsum mit ihren deletären Gesundheitsfolgen (Unfallrisiko verzehnfacht, Krebs, andere körperliche Erkrankungen, Abhängigkeit) ist das eindrücklichste Vergleichsbeispiel, risikoreiche Sportarten sind andere. Für die Sorge, dass Kinder vermehrt konsumieren könnten, besteht keine Evidenz. Das Gegenteil

könnte wahr sein: Straßendealer fragen nicht nach dem Alter und wollen keinen Ausweis sehen. Hinzu kommt der definierte Gehalt an den Inhaltsstoffen THC und CBD, wenn Cannabis kontrolliert vertrieben wird.

Insgesamt könnte die Entkriminalisierung des Konsums individuelle und gesellschaftliche Vorteile haben, wie die Erfahrungen aus den Niederlanden und Tschechien nahelegen. Nicht zuletzt sind durch Entlastung von Polizei und Justiz sogar Einsparungen zu erwarten. Grundsätzlich zu fragen ist, wie sehr die Gesetzgebung die Freiheit des Individuums, sich Risiken auszusetzen, beschränken darf, sollte oder muss. **JL**

**S** Leyton M: Legalizing marijuana. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41(2): 75-6  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160655](http://www.neuro-depesche.de/160655)

#### KOMMENTAR

Die Legalisierung ist ein Topthema: Im April 2016 fand eine Sondersitzung der UN-Generalversammlung zum weltweiten Drogenproblem statt. Zur notwendigen Modernisierung des Cannabis-Rechts haben sich zahlreiche Organisationen geäußert, so die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EBDD), die DG-Sucht, DGS und DGPPN. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren (DHS) fordert dazu eine Enquete-Kommission.

## Spezifische und Gesamtmortalität verringert

### Länger leben mit Kaffee, viel Kaffee!

**Kaffee ist legal, hat aber einen schlechten Ruf. In letzter Zeit werden vermehrt positive Effekte des Kaffeekonsums berichtet – eine große epidemiologische US-Studie zu den zehn häufigsten Todesursachen belegt nun eine signifikant niedrigere Mortalität.**

Im Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial hatten 90 317 erwachsene US-Bürger initial (zw. 1998 und 2001) weder eine Herz-Kreislauf- noch eine Krebserkrankung. Bis 2009 verstarben 8718 Teilnehmer. Der Konsum von Kaffee/koffeinfreiem Kaffee und „Additiven“ wie Zucker, Milch, Sahne wurde bei allen mit dem Diet History Questionnaire (DHQ) erfasst.

Nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Rauchen und andere potenzielle Einflussfaktoren wiesen Kaffeetrinker gegenüber Abstinents eine signifikante Verringerung der Mortalität um 20% auf (Hazard Ratio: 0,80). Der Effekt schien fast dosisabhängig: Bei < 1 Tasse/Tag



... die Bohne

betrug die HR 0,99, bei 1 Tasse 0,94, bei 2–3 Tassen 0,82, bei 4–5 0,79 und bei ≥ 6 Tassen/Tag 0,84. Interessanterweise war der Effekt unter de-

koffeinertem Kaffee ähnlich (HR: 0,88). Vom Kaffee signifikant profitierten allerdings speziell die Nichtraucher (HR: 0,75), weniger Exraucher (HR: 0,93) und aktuelle Raucher gar nicht (HR: 0,99). Die HR für Männer (0,79); und Frauen (0,82) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Eine signifikante Risikominderung wurde im Einzelnen auch für die Sterblichkeit an Herzkrankheiten (HR: 0,75), chronischen Atemwegserkrankungen (HR: 0,68), Diabetes (HR: 0,88), Lungenentzündungen/Influenza (HR: 0,55)

sowie absichtliche Selbstverletzungen (HR: 0,50) beobachtet. Nicht signifikant fiel die Mortalitätsminderung durch Kaffeekonsum bei Schlaganfall (HR: 0,77), Unfällen (HR: 0,80), Alzheimer-Demenz (HR: 0,72) und Nierenerkrankungen (HR: 0,62; wenige Indexfälle) aus. Entgegen zahlreicher anderslautender Studienergebnisse war insbesondere die Sterblichkeit aufgrund von Krebserkrankungen in dieser Auswertung nicht signifikant reduziert (HR: 0,95). **JL**

**S** Loffield E et al.: Association of coffee consumption with overall and cause-specific mortality in a large US prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2015; 182(12): 1010-22

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160655](http://www.neuro-depesche.de/160655)

#### KOMMENTAR

Die allgemein sterblichkeitssenkende Wirkung eines (hohen) Kaffeekonsums wurde bestätigt. Diese könnte auf antiinflammatorischen Effekten und einer positiven Beeinflussung von Lungenfunktion, Insulinsensitivität und depressiven Symptomen durch die diversen Inhaltsstoffe beruhen, so die Autoren. Das Koffein selbst scheint es nicht zu sein.



Bei fortschreitender Multipler Sklerose:  
Wann geht die nächste Verbindung  
verloren?

Weitere Informationen erhalten  
Sie unter [licht-an-fuer-ms.de](http://licht-an-fuer-ms.de).

© 2016 F. Hoffmann-La Roche LTD Januar 2016





### NOP-Rezeptor-Antagonist gegen Binge eating?

LY2940094 gehört zu einer neuen Klasse von selektiven Antagonisten des Nociceptin-Opioid-Peptid (NOP)-Rezeptors. Verschiedene Versuchsarrangements bei Mäusen legen nahe, dass die Substanz das Fressverhalten hemmt – ein Effekt der bei NOP-Rezeptor-Knockout-Mäusen nicht eintrat. Übergewichtige Ratten verloren bei systemischer Verabreichung an Gewicht. Dies könnten erste Hinweise darauf sein, dass der NOP-Rezeptor-Antagonist bei der Behandlung von Essstörungen wie dem Binge eating wirksam sein könnte

Statnick MA et al.: A novel nociceptin receptor antagonist LY2940094 inhibits excessive feeding behavior in rodents: a possible mechanism for the treatment of binge eating disorder. J Pharmacol Exp Ther 2016 Feb; 356(2): 493-502

### Neuer Ak gegen CGRP-Rezeptor

Der Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Rezeptor ist eine vielfach untersuchte Zielstruktur. Der humane monoklonale Antikörper AMG 334 bindet hoch selektiv am CGRP-Rezeptor und wirkt als voller Antagonist. Seine Affinität ist bei Primaten und Menschen höher als bei anderen Spezies. Nun verhinderte AMG 334 bei Affen nach zwei- und viertägiger Verabreichung dosisabhängig den Capsaicin-induzierten Anstieg der Hautdurchblutung – ein wichtiger in-vivo-Nachweis der Wirksamkeit. AMG 334 durchläuft ein Entwicklungsprogramm zur Migräne-Prophylaxe.

Shi L et al.: Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. J Pharmacol Exp Ther 2016; 356(1): 223-31

### DOR-Agonist anxiolytisch?

Das endogene Opioid-System scheint an der Pathophysiologie der Depression beteiligt zu sein. Nun wurde der selektive delta Opioid-Rezeptor (DOR)-Agonist AZD2327, der im Tiermodell bereits antidepressive und anxiolytische Effekte gezeigt hatte, bei zehn Patienten eingesetzt. 54% der Teilnehmer sprachen auf die Gabe an, aber auch 33% auf Placebo. Die Reduktion auf der Depressionsskala HAM-D war ebenso wenig signifikant (p = 0,39) wie die Veränderungen auf der Angstskaala HAM-A (p = 0,15), doch die Effektgröße der Angstreduktion war deutlich größer.

Richards EM et al.: A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. Psychopharmacology (Berl) 2016; 233(6): 1119-30

### Leichte Alzheimer-Demenz

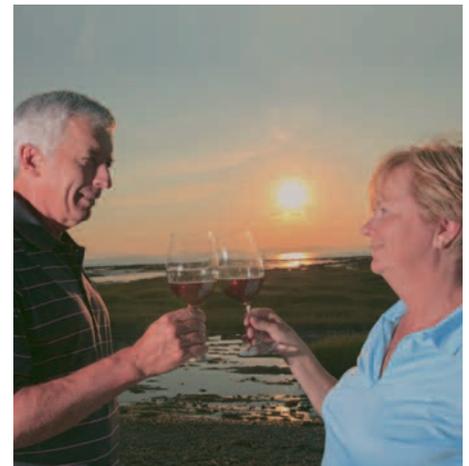
## Senkt moderater Alkoholkonsum die Mortalität?

Ein moderater(!) Alkoholkonsum scheint generell lebensverlängernd zu sein, doch gilt dies auch für Demenzkranke? Eine dänische Forschergruppe untersuchte nun in einer prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz den Zusammenhang zwischen konsumierter Alkoholmenge und der Sterblichkeit über drei Jahre.

Post hoc ausgewertet wurden dazu die Daten der Danish Alzheimer's Intervention Study (DAISY), in der kontrolliert die Wirksamkeit psychosozialer Interventionen geprüft worden war. Bei den 321 Patienten war eine Alzheimer-Demenz erst im letzten Jahr diagnostiziert worden, dem entsprechend betrug der Wert des Mini-Mental State Tests  $\geq 20$  Punkte. Im Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten starben 53 Patienten (16,5%).

Unter den 321 Studienteilnehmern mit einem durchschnittlichen MMST von ca. 24 Punkten waren nach Angaben der Angehörigen 8% abstinent, 71% tranken nur gelegentlich Alkohol ( $\leq 1$  Einheit/Tag), 17% hatten einen leichten Konsum von 2–3 und 4% einen stärkeren von  $> 3$  Einheiten/Tag. Eine dänische Einheit beträgt 12 g/15 ml reinen Alkohol.

Adjustiert auf eine ganze Reihe an möglichen Einflussfaktoren (z. B. Geschlecht, Rauchen, Komorbidität, Ehestatus, Lebensqualität) wurde bei den Patienten mit leichtem Alkoholkonsum über die 36 Monate eine signifikant verringerte Mortalität festgestellt: Bei 2–3 versus  $\leq 1$  Einheiten/Tag als Referenz betrug die Hazard Ratio 0,23 (95%-KI: 0,08–0,69;  $p = 0,0076$ ). In den Gruppen mit Abstinenz oder stärkerem Konsum war die Sterblichkeit gegenüber jenen mit gelegentlichem Konsum jedoch nicht signifikant un-



terschiedlich (HR: 0,81; 95%-KI: 0,28–2,35;  $p = 0,70$  bzw. HR: 1,51; 95%-KI: 0,43–5,30;  $p = 0,52$ ).

Den Subgruppenanalysen zufolge hatte keiner der möglicherweise relevanten demographischen oder klinischen Variablen auf diese Zusammenhänge einen maßgeblichen Einfluss. JL

Bentsen S et al.: Alcohol consumption and mortality in patients with mild Alzheimer's disease: a prospective cohort study. BMJ Open 2015; 5(12): e007851 [Epub 11. Dez.; doi: 10.1136/bmjopen-2015-007851]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160643](http://www.neuro-depesche.de/160643)

### KOMMENTAR

Diese Studie bestätigt die Erkenntnislage zum moderaten Alkoholkonsum erstmals bei Demenzkranken: Auch bei leicht dementen Menschen scheint das eine oder andere Glas nicht zu schaden, sondern eher die Sterblichkeit zu reduzieren. Andere Untersuchungen hatten ergeben, dass ein moderater Konsum a) eine Demenz nicht verschlimmert und b) Nicht-Demente sogar vor kognitivem Abbau bzw. einer Alzheimer-Demenz schützt. Dass ein starker Konsum die Mortalität dieser Teilnehmer hier nicht signifikant erhöhte, schreiben die Autoren vor allem der kleinen Gruppengröße (4%) zu.

### Zertifizierungsfrage 1: Bei moderatem Alkoholkonsum (2–3 Einh./Tag) war die Mortalität gegenüber gelegentlichem Konsum

- A tendenziell reduziert
- B signifikant reduziert
- C unverändert
- D tendenziell erhöht
- E signifikant erhöht

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

## Risikofaktor oder sehr frühes Prodrom?

### Depression erhöht Parkinson-Risiko exzessiv

Viele Parkinson-Patienten leiden schon vor den ersten motorischen Manifestationen an nicht-motorischen Frühsymptomen. In einer bevölkerungsweiten Kohortenstudie wurde in Schweden untersucht, ob die Erkrankung an einer depressiven Störung mit einem anschließend erhöhten Langzeitrisko einhergeht, einen Morbus Parkinson zu entwickeln.

140 688 Personen mit einer depressiven Störung wurden im Nested case-control-Design jeweils drei Kontrollen ohne Depression gegenübergestellt (insg. n = 562 631). In einer Subgruppe von 540 811 Geschwisterpaaren wurde zusätzlich nach potenziellen familiären Risiko-

faktoren für die Diagnostizierung beider Erkrankungen gesucht.

Während einer Follow-up-Dauer von 0–26, median 6,8 Jahren wurde bei 3260 Personen ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert. Die auf verschiedene Variablen adjustierte Wahrscheinlich-

## KOMMENTAR

Der Zeit- und „Dosis“-abhängige Zusammenhang und das Fehlen einer familiären Koaggregation der beiden Krankheiten legen eine direkte Verbindung zwischen der Depression und einer anschließend auftretenden Parkinson-Erkrankung nahe. Dass die Assoziation über mehr als zwei Dekaden andauerte, spricht dafür, dass die Depression entweder einen starken kausalen Risikofaktor darstellt oder aber ein sehr frühes prodromales Parkinson-Symptom ist. Da (natürlich) nicht alle das Risiko möglicherweise beeinflussenden Variablen einbeziehbar sind, bleibt der wahre Zusammenhang unbekannt.

## Neue Post-hoc-Analysen klinischer Studien

### Das neue Safinamid ist breit einsetzbar

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Safinamid bei Patienten in mittleren bis späten Parkinson-Stadien mit Fluktuationen eine wirksame und sichere Add-on-Therapie zu L-Dopa darstellt. Nun zeigen neue Post-hoc-Analysen zweier Studien, dass das dopaminerg und zugleich antiglutamaterg wirkende Safinamid bei einem breiten Spektrum von Patienten wirkungsvoll eingesetzt werden kann. Unabhängig von weiteren Medikamenten wurden die motorischen Fluktuationen deutlich verringert, und vier von fünf Parkinson-Kernsymptome gebessert.

In den randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudien O16 und SETTLE (zus. n = 1218) hat das orale Safinamid – zusätzlich zu einer optimierten, stabilen L-Dopa-Dosis und ggf. weiteren Parkinson-Medikamenten – signifikant die durchschnittliche tägliche On-Zeit (ohne oder ohne beeinträchtigende Dyskinesien) als Primärparameter verlängert und die Off-Zeit verringert.

Die jetzt publizierten Post-hoc-Analysen der beiden Studien (n = 971) bewerteten die Wirksamkeit von 1 x tägl. 100 mg Safinamid im gepoolten Kollektiv und in zehn Subgruppen. Im Gesamtkollektiv kam es unter Safinamid zu einer hoch signifikanten Zunahme der durchschnittlichen täglichen On-Zeit um 1,42 h ( $p < 0,0001$ ). Gegenüber Placebo (+0,58 h) betrug der Unterschied ebenfalls hoch signifikante 0,84 h ( $p < 0,0001$ ). Analog dazu verringerte Safinamid die durchschnittliche tägliche Off-Zeit gegenüber Baseline um -1,49 h, der Unterschied vs. Placebo (-0,63 h) von 0,86 h war ebenfalls signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Eine deutliche Überlegenheit fand sich auch in der Gruppe der 86 Patienten, bei denen Safinamid (oder Placebo) die erste L-Dopa-Zusatzmedikation war – sowohl in der Verlängerung der täglichen On-Zeit (1,49 h vs. 0,33 h; Diff.:

1,16 h;  $p = 0,0206$ ) als auch der Reduktion der täglichen Off-Zeit (-1,59 h vs. -0,23 h; Diff.: -1,35 h;  $p = 0,0024$ ). Dieses Muster setzte sich auch in allen weiteren neun, zahlenmäßig jeweils größeren Subgruppen fort: Ob die Patienten eine weitere Therapie mit Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmern oder Amantadin erhielten oder nicht, ob sie unter leichten (tägliche Off-Zeit:  $\leq 4$ h) oder nicht-leichten motorischen Fluktuationen litten – stets fielen die Unterschiede gegenüber Placebo signifikant aus.

Zusätzlich verbesserte Safinamid mit Ausnahme der Haltungsstabilität alle Kardinalsymptome (Bradykinesie, Rigor, Tremor, Gang) sowie die Motorik und die Aktivitäten des täglichen Lebens nach UPDRS III bzw. II.

Bei bekannt guter Verträglichkeit sprechen diese Auswertungen dafür, so die Autoren, dass das innovative, dual wirkende Safinamid bei einem sehr großen Spektrum von Patienten vorteilhaft eingesetzt werden kann. JL

R Cattaneo C et al.: Safinamide as add-on therapy to levodopa in mid- to late-stage Parkinson's disease fluctuating patients: post hoc analyses of studies O16 and SETTLE. J Parkinsons Dis 2016; 6(1):165-73

Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160642](http://www.neuro-depesche.de/160642)

keit dafür war bei den depressiven Personen im ersten Jahr nach der Depression exzessiv erhöht (Odds Ratio: 3,2; 95%-KI: 2,5–4,1). Sie nahm im weiteren Verlauf zunehmend ab, war aber selbst nach 15 bis 25 Jahren noch um 50% erhöht (OR: 1,5; 95%-KI: 1,1–2,0).

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms konnten lediglich wiederholte Krankenhausbehandlungen der Depressiven identifiziert werden ( $\geq 5$  vs. 1 Hospitalisierung OR: 1,4).

In der Familienauswertung wurde keine signifikante Assoziation zwischen der Depression des einen und dem Parkinson-Risiko des anderen Geschwisterteils festgestellt (OR: 1,1). JL

R Gustafsson H et al.: Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. Neurology 2015; 84(24): 2422-9

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160644](http://www.neuro-depesche.de/160644)



"WHAT A RELIEF NOW I CAN FOCUS MY FREE-FLOATING ANXIETY ON TO SOMETHING SPECIFIC."

## ADHS und Tourette-Syndrom

## Gemeinsames und Unterschiede

Die ADHS und das Tourette-Syndrom überschneiden sich in etlichen psychopathologischen Merkmalen und Symptomen. In einer zweijährigen Follow-up-Studie arbeitete ein Forscherteam bei Kindern nun Überlappungen und Unterschiede heraus.

33 Kinder mit einer ADHS vom kombinierten Typ (Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität) im Alter  $\geq 12$  Jahre sowie 19 mit Tourette-Syndrom (TS) und 50 psychisch unauffällige Kinder als Kontrollen unterzogen sich initial (T1) und nach zwei Jahren (T2) neuropsychologischen und psychometrischen Untersuchungen.

Geprüft wurden die kognitive Kontrolle (anhand der drei Komponenten Arbeitsgedächtnis, Inhibition und geistige Flexibilität), die gerichtete Aufmerksamkeit (nach der Variability of Standard Error im Conners' Continuous Performance Test-II) und die Entscheidungsfindung (nach dem Hungry Donkey Task, HDT) sowie die Symptom-schwere in Bezug auf Angst (nach der Revised Children's Manifest Anxiety Scale, RCMAS-2), Depression (nach dem Short Mood and Feelings Questionnaire, SMFQ) und Verhalten (nach dem Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF). Zu T2 waren 58% der ADHS- und 32% der TS-Kinder medikamentös behandelt, zumeist mit Psychostimulanzien. Diese wurden jedoch 24 h vor den Tests abgesetzt.

Alle drei Gruppen verbesserten sich über die zwei Jahre in den Tests zur kognitiven Kontrolle gleichermaßen, doch nur die gesunden Kontrollen zeigten eine Zunahme der fokussierten Aufmerksamkeit.

In der Kognition zeigten die TS-Kinder mit komorbiden Erkrankungen (Zwangsstörung, Tics, ADHS etc.) zu beiden Zeitpunkten (T1, T2) eine ähnliche Leistung wie jene mit einer ADHS, während die TS-Kinder ohne Komorbidität eher wie die gesunden Kinder abschnitten.

In den Aufgaben zur Entscheidungsfindung wählten die TS-Kinder (mit oder ohne Komorbiditäten) meist eine sicherere Strategie bei der Wahl vorteilhafter Optionen als die Kinder mit ADHS und die gesunden Kontrollen zu T2 (je  $p = 0,002$ ). Dies ging einher mit einer besseren emotionalen Kontrolle –, und diese Assoziation war für die TS-Subgruppe ohne komorbide Krankheiten deutlich stärker.

Die psychometrischen Befunde zeigten, dass Kinder mit einem TS und jene mit einer ADHS gegenüber den gesunden Kindern zu beiden Untersuchungszeitpunkten mehr depressive und Angstsymptome sowie mehr Probleme mit der emotionalen Kontrolle aufwiesen. Bei den ADHS-Kindern waren depressive Symptome zu T1 und T2 signifikant häufiger als bei den Kindern mit einem TS. **JL**

**S** Hovik KT et al.: Cognition, emotion and behavior in children with Tourette's Syndrome and children with ADHD-combined subtype – a two-year follow-up study. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144874 [Epub 16. Dez; doi: 10.1371/journal.pone.0144874]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160654](http://www.neuro-depesche.de/160654)

## KOMMENTAR

Zwischen Kindern mit ADHS und Tourette-Syndrom zeigten sich einige psychometrische Unterschiede. Bei TS scheinen Kognition und Symptom-schwere besonders stark von komorbiden Erkrankungen abhängig zu sein. Zudem scheinen sie weniger gut auf Belohnungsstrategien zu reagieren. Die in beiden Patientengruppen häufigeren depressiven Symptome (bes. bei ADHS) und Angstsymptome sollten im Behandlungsalltag sorgfältig adressiert werden.

**TARGIN® ENTHÄLT EIN OPIOID.** TARGIN® 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg Retardtabletten. Wirkstoffe: Oxycodonhydrochlorid, Naloxonhydrochlorid. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Retardtablette TARGIN® 5 mg/2,5 mg enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 4,5 mg Oxycodon und 2,73 mg Naloxonhydrochlorid Dihydrat entspr. 2,5 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 2,25 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 10 mg/5 mg enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 9,0 mg Oxycodon und 5,45 mg Naloxonhydrochlorid Dihydrat entspr. 5,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 4,5 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 20 mg/10 mg enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 18,0 mg Oxycodon und 10,9 mg Naloxonhydrochlorid Dihydrat entspr. 10,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 9,0 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 40 mg/20 mg enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 36,0 mg Oxycodon und 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entspr. 20,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 18,0 mg Naloxon. **Sonstige Bestandteile:** Ethylcellulose, Stearylalkohol, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat, Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Titandioxid (E171). Zusätzlich für TARGIN® 5 mg/2,5 mg: Hyprotose, Brilliantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133). Zusätzlich für TARGIN® 10 mg/5 mg: Povidon K30. Zusätzlich für TARGIN® 20 mg/10 mg: Povidon K30, Eisen(III)oxid (E172). Zusätzlich für TARGIN® 40 mg/20 mg: Povidon K30, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **Anwendungsgebiete:** Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Second-Line-Therapie von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom nach Versagen der dopaminergen Therapie. Der Opioidantagonist Naloxon ist in TARGIN® enthalten, um einen Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert. TARGIN® wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, jegliche Situationen, in denen Opioide kontraindiziert sind, schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, schweres Bronchialasthma, nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus, mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung. Zusätzlich bei Rest-less-Legs-Syndrom: Opioid-Abusus in der Anamnese. **Nebenwirkungen:** **Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung:** **Erkrankungen des Immunsystems:** Überempfindlichkeitsreaktionen. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Appetitabnahme bis zum Appetitverlust. **Psychiatrische Erkrankungen:** Schlaflosigkeit, Unruhe, Denkstörung, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, Nervosität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume. **Erkrankungen des Nervensystems:** Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Parästhesien, Sedierung. **Augenerkrankungen:** Sehstörungen. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Vertigo. **Herzkrankungen:** Angina pectoris insbes. bei Pat. mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen, Tachykardie. **Gefäßerkrankungen:** Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten, Gähnen, Atemdepression. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz, aufgetriebener Bauch, Zahnerkrankungen, Aufstoßen. **Leber- und Gallenerkrankungen:** Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Harndrang, Harnretention. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:** Erektionsstörungen. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Schwächezustände (Astenie), Ermüdung, Arzneimittelzugssyndrom, Brustschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme. **Untersuchungen:** Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme. **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:** Verletzungen durch Unfälle. **Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:** Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen. **Infektionen und parasitäre Erkrankungen:** Herpes simplex. **Erkrankungen des Immunsystems:** Anaphylaktische Reaktionen. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Dehydratation, Appetitsteigerung. **Psychiatrische Erkrankungen:** Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität, Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisierung), verminderte Libido, psychische Arzneimittelabhängigkeit. **Erkrankungen des Nervensystems:** Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Hörstörungen. **Gefäßerkrankungen:** Vasodilatation. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Dysphonie. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Schluckauf, Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis, Melana, Zahnfleischbluten. **Leber- und Gallenerkrankungen:** Cholestase. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Trockene Haut, Urtikaria. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Dysurie. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:** Amenorrhoe. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Ödeme, Durst, Toleranz. **Nebenwirkungen bei Behandlung des Restless-Legs-Syndroms:** Der folgende Abschnitt enthält die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter TARGIN® im Rahmen einer 12-wöchigen, randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie mit insgesamt 150 Patienten unter TARGIN® und 154 Patienten unter Placebo mit einer täglichen Dosis zwischen 10 mg/5 mg und 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid beobachtet wurden. **Erkrankungen des Immunsystems:** Überempfindlichkeitsreaktionen. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Appetitabnahme bis zum Appetitverlust. **Psychiatrische Erkrankungen:** Schlaflosigkeit, Depressionen, verminderte Libido, Schlafattacken, Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Nervosität, Unruhe, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume. **Erkrankungen des Nervensystems:** Kopfschmerz, Somnolenz, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Sedierung, Sprachstörungen, Synkope. **Augenerkrankungen:** Sehstörungen. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Vertigo. **Herzkrankungen:** Angina pectoris insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen, Tachykardie. **Gefäßerkrankungen:** Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckzunahme. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Dyspnoe, Husten, Rhinorrhoe, Atemdepression, Gähnen. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Obstipation, Übelkeit, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen, Flatulenz, aufgetriebener Bauch, Diarrhoe, Dyspepsie, Aufstoßen, Zahnerkrankungen. **Leber- und Gallenerkrankungen:** Erhöhung leberspezifischer Enzyme (GPT, Gamma-GT), Gallenkolik. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Hyperhidrosis, Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Harndrang, Harnretention. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:** Erektionsstörungen. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Ermüdung, Brustschmerz, Schüttelfrost, Durst, Schmerzen, Arzneimittelzugssyndrom, periphere Ödeme, Malaise. **Untersuchungen:** Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:** Verletzungen durch Unfälle. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Mundipharma GmbH, 65549 Limburg 07-15**

Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

## Hirnatrophie korreliert mit den akuten und den chronischen Läsionen

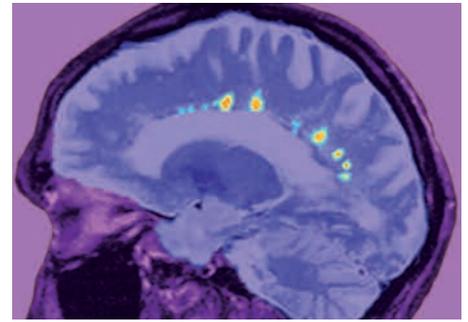
In welchen Regionen entwickelt sich die Hirnatrophie bei MS-Patienten? Stehen sie mit bestimmten Arten fokaler Läsionen im Zusammenhang? Diese Fragen versuchte eine deutsch-schweizerische Forschergruppe mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) zu beantworten.

Das Studienkollektiv von 92 Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) war hinsichtlich Krankheitsdauer, -verlauf und Medikation sehr heterogen. Personen, die zu Beginn keine aktiven Läsionen auswiesen, wurden nicht weiter beobachtet. Ausgewertet werden konnten jeweils zwei, im Abstand von einem Jahr gemachte T1-gewichtete kraniale MRT-Aufnahmen von 89 Patienten.

Aktive Läsionen unterschieden die Forscher als neue Läsionen mit einer Volumenzunahme > 5% (NL) sowie vorbestehende chronische T1-Läsionen mit einer Volumenzunahme >5% (CEL) oder einer Volumenabnahme >5% (CSL).

Zugleich wurden die regionalen Volumenveränderungen erfasst.

Insgesamt zeigten sich in den VBM-Mustern bei 69 Personen 609 aktive Läsionen. Davon befanden sich 566 in der weißen (WM) sowie 43 in der kortikalen oder tiefen grauer Substanz (GM; 7,1%). Davon waren 174 NL (154 in WM, 20 in GM), 262 CEL (256 in WM, 6 in GM) und 173 CSL (156 in WM, 17 in GM). Durchschnittlich hatte jeder Patient 6,8 Läsionen (etwa 2 NL, 3 CEL und 2 CSL). Die NL wiesen einen durchschnittlichen Durchmesser von 6,0 mm (2–38 mm) auf, die CEL von 11,7 mm (2–70 mm) und die CSL von 9,6 mm (2–58 mm).



Die aktiven Entzündungsherde fanden sich vor allem im Corpus callosum (CC) und im lateralen Nucl. genicularis. Im CC korrelierte der Volumenverlust signifikant mit der Anzahl der dortigen Läsionen, im lateralen Nucl. genicularis mit den MS-Läsionen entlang der Sehstrahlen. Die Studie zielte nicht darauf ab, klinische Faktoren für die Atrophie zu identifizieren. **NW**

**F** Fox J et al.: Individual assessment of brain tissue changes in MS and the effect of focal lesions on short-term focal atrophy development in MS: a voxel-guided morphometry study. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): pii: E489 [Epub 1. Apr.; doi: 10.3390/ijms17040489  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160597](http://www.neuro-depesche.de/160597)

KOMMENTAR

Die VBM-Befunde legen nahe, dass alle Formen von MS-Herden, also neu auftretende und auch schon länger bestehende, sich dynamisch verändernde chronische Läsionen zur Hirnvolumenminderung maßgeblich beitragen. Die Hirnatrophie tritt bevorzugt entweder in unmittelbarer Nachbarschaft der Herde auf oder in anatomisch bzw. funktionell verbundenen Regionen. Vermutlich beruht sie zumeist auf einer Waller'schen und/oder retrograden Degeneration.

Monoklonaler Antikörper Alemtuzumab

## Positive Effekte auf Hirnvolumen-Verlust und retinale Nervenfaserdicke

Auf der 68. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) in Vancouver wurden zahlreiche neue Studiendaten zu Alemtuzumab vorgestellt. Sie zeigen u. a., dass der monoklonale Antikörper bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) signifikante und anhaltende positive Effekte auf den Hirnvolumen-Verlust hat. In einer kleinen Studie wurde außerdem beobachtet, dass die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) unter einer Behandlung mit Alemtuzumab an Dicke zunahm.

Das zur Behandlung der aktiven MS zugelassene Alemtuzumab bindet selektiv an zirkulierende CD52-exprimierende T- und B-Zellen und depletiert diese Zellpopulationen. In den zulasungsrelevanten Studien CARE-MS I und II reduzierte es bei RRMS-Patienten gegenüber 3 x wöchentl. 44 µg IFNβ-1a (s.c.) Schubrate, Behinderungsprogression und MS-Läsionslast.

Die neuen Daten vom AAN zeigen: Bei den Patienten, die in CARE-MS I und II zwei Jahre lang 44 µg IFNβ-1a (s.c.) erhalten hatten und in der (noch laufenden) Verlängerungsstudie auf Alemtuzumab umgestellt wurden, verringerte sich die Hirnatrophie-Rate über die nachfolgenden drei Jahre signifikant: Lag der mediane jährliche Hirnvolumen-Verlust in der mit IFNβ-1a behandelten Gruppe im zweiten Jahr der CARE-

MS I und II-Studie noch bei -0,50% bzw. -0,33%, betrug er im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Umstellung nur noch -0,07%, -0,13% und -0,09% (CARE-MS I) bzw. -0,02%, -0,05% und -0,14% (CARE-MS II). Dies harmoniert sehr gut mit der klinischen Überlegenheit von Alemtuzumab, so die Autoren. Hervorzuheben ist dabei, dass die meisten Patienten nach den beiden Behandlungsphasen keine erneuten Alemtuzumab-Infusionen erhielten.

Die Daten einer ebenfalls beim AAN präsentierten explorativen Studie zu 26 RRMS-Patienten zeigen, dass es der optischen Kohärenztomographie (OCT) zufolge unter Alemtuzumab über zwei Jahre zu einer signifikanten Zunahme der durchschnittlichen RNFL-Dicke um 1,5 µm (95%-KI: 0,2–2,9; p = 0,032) kam. Dies betraf

alle 52 Augen der Patienten, d. h. jene mit und jene ohne eine Optikusneuritis.

Normalerweise nimmt die RNFL-Dicke im MS-Verlauf progredient ab. Dieser erstmals nachgewiesene Effekt könnte, so die Autoren, einen Schutz der retinalen Axone vor neurodegenerativen Veränderungen durch das Medikament widerspiegeln. **JL**

POSTERPRÄSENTATIONEN

Poster P6.183 Barkhof F et al.: RRMS patients switching from SC IFNβ-1a to alemtuzumab in the CARE-MS I and II extension study have a reduced rate of brain volume loss; P3.083 – Nguyen A-L: Prospective study of retinal nerve fibre layer thickness in alemtuzumab treated multiple sclerosis patients; Posterpräsentation auf der 68. AAN-Jahrestagung, Vancouver/Kanada, 15. bis 21. April 2016  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160640](http://www.neuro-depesche.de/160640)

Zwei-Stadien-Theorie der MS überholt?

**B-Zell-Therapie der PPMS ändert das Verständnis**

Den „Anfang vom Ende“ der ätiologischen Zwei-Stadien-Theorie postulieren zwei US-Neurologen. Danach lässt sich die Unterscheidung in eine anfänglich entzündlich und später degenerativ dominierte Phase bei der schubförmigen MS (RRMS) bzw. die in eine entzündlich dominierte RRMS und eine von Anfang an degenerativ dominierte und ‚weniger entzündliche‘ primär progressive MS (PPMS) nicht mehr halten. Dies beruht insbesondere auf den Erfolgen des B-Zell-basierten Therapieansatzes mit – dem noch nicht zugelassenen – CD20-Antikörper Ocrelizumab bei RRMS- und PPMS-Patienten.

Lange Zeit standen Elemente der zellulären Abwehr (T-Zellen) im Zentrum der ätiologischen MS-Theorien. Gestützt wurde dies durch die

(vermuteten) antientzündlichen Wirkmechanismen der bei der RRMS erfolgreich eingesetzten Immunmodulatoren, die die Migration von Immunzellen hemmen – zuletzt belegt durch die Wirkweisen von Fingolimod und Natalizumab, die den Übertritt von Lymphozyten in das ZNS verhindern. Neben diesen Erfolgen schien das Scheitern der beiden als sehr wirksam geltenden Medikamente bei progressiven MS-Formen (Fingolimod bei der PPMS und Natalizumab bei der SPMS) die seit annähernd 20 Jahren bestehende Theorie zu bestätigen.

Gegen die mehr oder weniger streng ausgelegte Dichotomie von entzündlicher RRMS und degenerativer, „weniger entzündlicher“ PPMS sprechen jetzt die jüngsten Erfolge von

Ocrelizumab in Phase-III-Studien: Der gegen CD20-exprimierende B-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper war sowohl bei RRMS-Patienten in OPERA I und II als auch bei PPMS-Patienten in ORATORIO wirksam, die primären Endpunkte wurden jeweils erreicht. So wurde bei den PPMS-Patienten erstmals das Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte EDSS-Progression gegenüber Placebo signifikant reduziert (-24% bzw. -25%).

Offenbar spielen also die CD20-B-Zellen, die eine Schlüsselkomponente des Immunsystems darstellen, nicht nur bei der RRMS, sondern auch bei progressiven MS-Formen eine wichtige Rolle. Die genauen Mechanismen, über die die Depletion von CD20-B-Zell-Populationen ihre Therapiewirkungen entfalten, sind allerdings noch nicht geklärt.

Die Autoren sehen die Veränderungen des Krankheitsverständnisses überaus positiv. Sie hoffen, dass die zunehmende Kenntnis der pathologischen MS-Prozesse und der differenziellen Wirkweisen von Medikamenten eine weitere Stratifizierung von MS-Subtypen ermöglicht – und damit auch bei der Wahl der jeweils am besten geeigneten Therapie helfen. **JL**

**U** Steinman L, Zamvil SS: Beginning of the end of two-stage theory purporting that inflammation then degeneration explains pathogenesis of progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(3): 340-4

Ocrelizumab

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160641](http://www.neuro-depesche.de/160641)



“You seem to be at loose ends. I'm going to refer you to a philosopher.”

**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. Neuro-Depesche 1-2/2016) und der am Ende genannten Nummer (z. B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

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

**Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen**

Wenn Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular [www.neuro-depesche.de/abo](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 10 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Review und Metaanalyse zu MS-Patienten

# Behandlung von Depression und Angst



MS-Patienten leiden zu einem außergewöhnlich großen Maß an depressiven und Angststörungen. Kanadische Wissenschaftler untersuchten in einer systematischen Übersicht und Metaanalyse die Aussichten einer medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung dieser beiden psychiatrischen Komorbiditäten.

Die Suche in Medline, EMBASE, PsycINFO, PsycARTICLES Full Text, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Web of Science und Scopus ergab bis März 2015 nur 13 kontrollierte geeignete klinische Studien bei MS-Patienten. Anhand der gepoolten Daten wurde die Standardized mean difference (SMD) berech-

net (0,20 = kleiner, 0,50 = mittlerer, 0,80 = großer Therapieeffekt).

Die Dauer der rein medikamentösen Behandlung (15,4%) oder der reinen Psychotherapie (76,9%; zumeist CBT) betrug sechs bis 16, median 12 Wochen. Die Depressionsschwere nach etablierten Skalen wie Beck Depression Inventory, Hamilton Rating Scale for Depression, Hospital Anxiety and Depression Scale etc. verringerte sich in den neun Psychotherapiestudien (n = 307) deutlich, die SMD lag bei -0,45 (95%-KI: -0,74 bis -0,16). Auch in den drei Pharmakotherapiestudien (n = 165) nahm die Schwere der depressiven Symptome erheblich ab (SMD: -0,63; 95%-KI: -1,07 bis -0,20). Die drei Studien zur (psychotherapeutischen) Behandlung depressiver MS-Patienten mit Angstsymptomen ergaben dagegen keine signifikanten Besserungen der Angst (SMD: -0,34; 95%-KI: -0,84 bis +0,15). In einer Studie zur Spritzenphobie fand



sich immerhin eine tendenzielle Besserung ( $p = 0,058$ ). Die mediane Drop-out-Rate war zwischen den Behandlungs- und den Kontrollarmen mit 11,6% und 14,6% vergleichbar. Für die nur in wenigen Studien untersuchte Fatigue ergab sich nur unter der Pharmakotherapie eine signifikante Reduktion.

Nach dem GRADE-System ist die Evidenz für die Besserung der depressiven Symptome durch die Pharmako- bzw. Psychotherapie „mittelgradig“.

JL

**M** Fiest KM et al.: Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 12-26

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160645](http://www.neuro-depesche.de/160645)

## KOMMENTAR

Depression und Angst können unter anderem die MS-typische Fatigue verstärken, einen negativen Effekt auf die Adhärenz mit der Medikation haben und die Lebensqualität insgesamt verschlechtern. Diese Metaanalyse zeigt, dass die gängigen medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlungen der Depression durchaus auch bei MS-Patienten wirksam sind. Für eine Beurteilung der Wirksamkeit auf die Angst waren die Daten unzureichend.

## Die aktuelle Studienlage

### Erhöht Rauchen das MS-Risiko?

Forscher haben in einer Metaanalyse an mehr als 20 000 Menschen untersucht, ob das Zigarettenrauchen das Risiko für eine MS-Erkrankung wirklich maßgeblich erhöht.

Die Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen MS-Inzidenz und Nikotinkonsum ergab nach strenger Auswahl (u. a. mit mind. 50 Fällen) 24 Fall-Kontroll- und fünf Kohortenstudien. In einer konservativen Analyse wurden nur jene 24 Arbeiten eingeschlossen, die das Rauchverhalten bereits vor Krankheitsausbruch berücksichtigt hatten. Zusätzlich untersuchten die Forscher den Einfluss von Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Passivrauchen.

Sowohl unter Verwendung des konservativen als auch des nicht-konservativen Modells konnte das Rauchen als Risikofaktor für eine MS klar bestätigt werden: Die MS-Wahrscheinlichkeit war bei Rauchern um 55% (Odds Ratio: 1,55; 95%-KI: 1,48–1,62,  $p < 0,001$ ) bzw. um 57% erhöht (OR: 1,57, 95%-KI: 1,5–1,64,  $p < 0,001$ ).

Die weiteren Analysen ergaben, dass rauchende Männer um 66% anfälliger für eine MS

sind als rauchende Frauen (Auswertung von zehn Studien; OR: 2,40 vs. 1,50; Diff. OR: 1,66;  $p = 0,001$ ). Unabhängig vom Geschlecht waren aktuell Rauchende um 58% stärker MS-gefährdet als Exraucher (OR: 1,83 vs. 1,35; Diff. OR: 1,58;  $p < 0,001$ ). Auch bei Menschen, die regelmäßig passivem Rauch ausgesetzt waren, stieg das MS-Risiko gegenüber Nicht-Exponierten deutlich, und zwar um 24% (OR: 1,24;  $p = 0,028$ ). Frühere Studien hatten nahegelegt, dass sowohl die Konsumdauer als auch die Anzahl gerauchter Zigaretten mit dem MS-Risiko korrelierten. In dieser Metaanalyse konnte der Zusammenhang aufgrund mangelnder Angaben nicht geklärt werden.

NW

**M** Zhang P et al.: The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ* 2016; 4: e1797 [Epub 15 März; doi: 10.7717/peerj.1797]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160598](http://www.neuro-depesche.de/160598)

### Zertifizierungsfrage 2: Psycho- und Pharmakotherapien besserten signifikant

- A nur die depressiven Symptome
- B nur die Angstsymptome
- C die depressiven und die Angstsymptome
- D die depressiven und Angstsymptome sowie die Fatigue
- E weder die depressiven oder die Angstsymptome noch die Fatigue

### Zertifizierungsfrage 3: Der Therapieeffekt für eine Besserung der Depression unter einer Psycho- bzw. Pharmakotherapie (SMD) betrug

- A -0,63 bzw. -0,34
- B -0,63 bzw. -0,45
- C -0,45 bzw. -0,63
- D -0,45 bzw. -0,34
- E -0,34 bzw. -0,45

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

## Pharmakotherapie der Epilepsie

## Spezifische Nebenwirkungen erkennen und vermeiden



## KOMMENTAR

Die Ergebnisse dieser Auswertung können helfen, Epilepsie-Patienten mit erhöhten Risiken für spezifische Nebenwirkungen zu identifizieren. Die Konzentrationsstörungen unter LTG hatten sich in bisherigen Studien kaum abgebildet, das Fehlen spezifischer UE unter CBZ führen die Autoren auf einen Selektionsbias zurück. Dosisreduktionen oder die Umstellung auf andere Antiepileptika, schlussfolgern sie, können die Nebenwirkungslast insgesamt und damit möglicherweise auch die Nichtadhärenz reduzieren

Nicht-tolerierte Nebenwirkungen können die Epilepsie-Behandlung torpedieren. In einer Studie „aus dem echten Leben“ wurden am Epilepsiezentrum Berlin-Brandenburg der Charité ambulant behandelte Epilepsie-Patienten auf das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen unter verschiedenen Antiepileptika-Monotherapien untersucht. Zudem wurde versucht, Prädiktoren für eine hohe Nebenwirkungslast zu identifizieren.

438 mit einer Monotherapie behandelte Patienten (61% weiblich) im Alter von  $44,7 \pm 17,1$  Jahren konnten eingeschlossen werden. Levetiracetam (LEV,  $n = 151$ ), Lamotrigin (LTG,  $n = 167$ ), Valproinsäure (VPA,  $n = 73$ ) und retardiertes Carbamazepin (CBZ,  $n = 47$ ) waren die am häufigsten eingesetzten Antiepileptika (AED). 19 unerwünschte Ereignisse (UE) wurden mithilfe des Liverpool Adverse Event Profile (LAEP) erfasst (max. 76 Punkte).

Der durchschnittliche LAEP-Score betrug 37 Punkte. Häufigste LAEP-definierte spezifische UE waren Schläfrigkeit (47,7%), Konzentrationsstörungen (41,3%), Müdigkeit (39,0%) und Gedächtnisprobleme (37,9%). Unabhängige Prädiktoren für eine allgemein hohe Nebenwir-

kungslast (LAEP-Score  $\geq 45$ ;  $n = 91$ ) waren die Epilepsie-Dauer ( $p = 0,001$ ), das Fehlen einer zwölfmonatigen Anfallsfreiheit ( $p < 0,001$ ) und das Leiden an einer partiellen Epilepsie ( $p = 0,006$ ). Keine zwölfmonatige Anfallsfreiheit und eine partielle Epilepsie waren auch die häufigsten unabhängigen Prädiktoren für 13 bzw. 6 der 19 UE. Diese Faktoren prädizierten aber nicht die UE unter den einzelnen Wirkstoffen.

LEV ging unabhängig von anderen Variablen mit einer gehäuften Prävalenz von 5 der 19 spezifischen UE einher: Ärger/Aggression (Odds Ratio: 7,303), Nervosität/Agitation (OR: 5,364) Magenbeschwerden (OR: 5,406), Depression (OR: 3,021) und Schlafstörungen (OR: 2,372). Unter LTG waren 3 der 19 UE signifikant häufiger:

Nervosität/Agitation (OR: 4,368), Magenbeschwerden (OR: 5,434) und Konzentrationsstörungen (OR: 2,610). Unter VPA traten gehäuft (2/19 UE) auf: Magenbeschwerden (OR 5,909) und Handtremor (OR: 4,678). CBZ zeigte keine signifikante Assoziation mit einer der 19 UE.

Der LAEP-Score war deutlich negativ mit dem Gesundheitszustand nach dem Patient Health Questionnaire for Depression (PHQ-D) und der Lebensqualität nach dem Quality of Life Inventory 31 (QOLIE-31) assoziiert (je  $p < 0,001$ ), jedoch korrelierte er überraschenderweise nur teilweise mit der jeweiligen AED-Dosis. JL

■ Kowski AB et al.: Specific adverse effects of antiepileptic drugs - a true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav* 2016; 54: 150-7

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160646](http://www.neuro-depesche.de/160646)

### Zertifizierungsfrage 4: Welche UE waren unter LEV nicht(!) deutlich wahrscheinlicher?

- A Ärger/Aggression (OR: 7,303)
- B Nervosität/Agitation (OR: 5,364)
- C Depression (OR: 3,021)
- D Konzentrationsstörungen (OR: 2,610)
- E Schlafstörungen (OR: 2,372)

### Zertifizierungsfrage 5: Welche UE waren charakteristischerweise und signifikant mit CBZ assoziiert?

- A Nervosität/Agitation
- B Magenbeschwerden
- C Depression
- D Handtremor
- E keine

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

## CAVE: Gingivahyperplasie unter Antiepileptika

Eine Hyperplasie des Zahnfleisches ist eine bekannte Nebenwirkung unter einer fortgesetzten Therapie mit Phenytoin, kommt allerdings auch unter anderen Antiepileptika vor. Wie häufig diese Komplikation unter Phenytoin, Valproat und Carbamazepin bei Kindern im Praxisalltag ist, untersuchte jetzt eine indische Forschergruppe.

Drei Gruppen von jeweils 30 Kindern im Alter von  $13,16 \pm 2,44$  Jahren, die Phenytoin, Valproat und Carbamazepin als Monotherapie erhielten, wurden nach drei und sechs Monate nachuntersucht.

Phenytoin hatte eine Gingivahyperplasie innerhalb von drei (und auch sechs) Monaten bei 16 der 30 Kinder (53,6%) induziert. Deren Schwere war mehrheitlich (68,75%) gering ausgeprägt. Unter Valproat kam es ebenfalls zu – deutlich leichter ausgeprägten – Hyperplasiezeichen, doch lediglich bei zwei Patienten und damit bei einem nicht signifikanten Anteil des Kollektivs. Unter Carbamazepin wurden dagegen keine Zeichen einer Hyperplasie festgestellt.

Die Hyperplasie des Zahnfleisches trat generell häufiger auf der bukkalen Seite, im vorderen Zahnsegment und im unteren Zahnbogen auf. Die „Taschensondierungstiefe“ war positiv mit

dem Zahnfleischwachstum korreliert ( $p < 0,05$ ). Wider Erwarten kein signifikanter Zusammenhang fand sich mit Vorliegen von Zahnbelegen, Zahnfleischentzündungen oder -blutungen.

Fazit: Hinsichtlich einer Gingivahyperplasie bleibt Phenytoin bei Kindern mit einer hohen Inzidenz von mehr als 50% innerhalb von nur drei Monaten das Antiepileptikum mit dem größten Risiko. Zahnbelege erwiesen sich nicht als fördernder Risikofaktor, wohl aber tiefe Taschen. Während Valproat über sechs Monate mit einem deutlich niedrigeren, aber keineswegs bei Null liegenden Risiko verbunden war, kann Carbamazepin diesbezüglich als sicheres Medikament eingeordnet werden. JL

■ Suneja B et al.: A clinical evaluation of gingival overgrowth in children on antiepileptic drug therapy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(1): ZC32-6 [Epub 1. Jan.; doi: 10.7860/JCDR/2016/16443.7069]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160647](http://www.neuro-depesche.de/160647)

## Neue Farbe in der Therapie. NEU: DULOXETIN GLENMARK.

Bei Depressionen, generalisierter Angststörung und Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie.

- ☆ Preisgünstige und bioäquivalente Alternative zu CYMBALTA®
  - ☆ Wirkstärken 30 mg und 60 mg analog zum Original
  - ☆ Laktose- und glutenfrei
- Alle Infos und kostenlose Musterbestellung auf [GLENMARK.de](http://GLENMARK.de)



☎ 0800-453 66 275 (kostenlos) ☎ 0800-453 66 28 (kostenlos) ✉ [service.de@glenmarkpharma.com](mailto:service.de@glenmarkpharma.com) 🌐 [www.glenmark.de](http://www.glenmark.de)

**Duloxetin Glenmark 30 mg / 60 mg magensaftresistente Hartkapseln.** Wirkstoff: Duloxetin; Zusammens.: 1 magensaftresistente Hartkapsel enth. 30 mg / 60 mg Duloxetin. sonst. Best.: Kapselinhalt: Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.), Triethylcitrat, Zucker-Stärke-Pellets, Sacrose; Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) (nur Duloxetin Glenmark 60 mg); **Anw.-gebiete:** Bei Erwachsenen, zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression), zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, zur Behandlung der generalisierten Angststörung. **Gegenanz:** Allergie gg. den Wirkstoff o. die sonstigen Bestandteile; Lebererkrankung; schwere Nierenerkrankung; MAO-Hemmer; Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin; **Schwangersch. u. Stillz.:** Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Duloxetin bei Schwangern vor. Da keine Information über die Sicherheit von Duloxetin bei Säuglingen und Kindern vorliegt wird die Anwendung von Duloxetin während der Stillzeit nicht empfohlen. **Nebenwirk.** Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gelegentlich: Laryngitis; Erkrankungen des Immunsystems: Selten: Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion; Endokrine Erkrankungen: Selten: Hypothyreose; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Häufig:

Verminderter Appetit; Gelegentlich: Hyperglykämie (hauptsächlich bei Diabetes-Patienten berichtet); Selten: Dehydratation, Hyponatriämie, SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)<sup>6</sup>; Psychiatrische Erkrankungen: Häufig: Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Libidoverminderung, Angst, Anormaler Orgasmus, Anormale Träume; Gelegentlich: Suizidgedanken<sup>5,7</sup>, Schlafstörungen, Zähneknirschen, Verwirrtheit, Apathie; Selten: Suizidales Verhalten<sup>5,7</sup>, Manie, Halluzinationen, Aggression und Wut<sup>4</sup>; Erkrankungen des Nervensystems: sehr häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit; Häufig: Schwindel, Lethargie, Tremor, Parästhesien; Gelegentlich: Myoklonus, Akathisie<sup>7</sup>, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörung, Geschmacksstörung, Dyskinesie, Restless Legs-Syndrom, Schlechter Schlaf; Selten: Serotonin-Syndrom<sup>9</sup>, Krampfanfälle<sup>1</sup>; Psychomotorische Unruhe<sup>6</sup>, Extrapyramidale Symptome<sup>6</sup>; Augenerkrankungen: Häufig: Unscharfes Sehen; Gelegentlich: Mydriasis, Sehstörungen; Selten: Glaukom; Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Häufig: Tinnitus<sup>1</sup>; Gelegentlich: Vertigo, Ohrenscherzen; Herzerkrankungen: Häufig: Herzklopfen; Gelegentlich: Tachykardie, Supraventrikuläre Arrhythmien, überwiegend Vorhofflimmern; Gefäßerkrankungen: Häufig: Blutdruckanstieg<sup>3</sup>, Erröten; Gelegentlich: Synkope<sup>2</sup>, Hypertonie<sup>3,7</sup>, Orthostatische Hypotension<sup>2</sup>, Kalte Extremitäten; Selten: Hypertensive Krise<sup>3,6</sup>; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Häufig: Gähnen; Gelegentlich: Engegefühl im Rachen, Epistaxis; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Sehr häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit; Häufig: Obstipation, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz; Gelegentlich: Gastrointestinale Blutungen<sup>7</sup>, Gastroenteritis, Aufstoßen, Gastritis, Dysphagie; Selten: Stomatitis, Hämatochezie, Mundgeruch, mikroskopische Kolitis<sup>9</sup>; Leber- und Gallenerkrankungen: Gelegentlich: Hepatitis<sup>3</sup>, Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase), Akute Leberschädigung; Selten: Leberinsuffizienz<sup>6</sup>, Ikterus<sup>6</sup>; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: Vermehrtes Schwitzen, Hautausschlag; Gelegentlich: Nachtschweiß, Urtikaria, Kontakt-Dermatitis, Kalter Schweiß, Lichtüberempfindlichkeit der Haut, Erhöhte Neigung zu Blutergüssen; Selten: Stevens-Johnson-Syndrom<sup>6</sup>, Angioödem<sup>6</sup>; Nicht bekannt: Kutane Vasculitis; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Häufig: Muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe; Gelegentlich: Muskelsteifigkeit, Muskelzuckungen; Selten: Krampf der Kaumuskulatur; Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Häufig: Dysurie, Pollakisurie; Gelegentlich: Harnverhalten, Harnverzögerung, Nykturie, Polyurie, Verminderter Harnfluss; Selten: Anormaler Uringeruch; Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Häufig: Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Verzögerte Ejakulation; Gelegentlich: Gynäkologische Blutungen, Menstruationsstörungen, Sexuelle Dysfunktion, Hodenschmerzen; Selten: Menopausale Symptome; Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Häufig: Stürze<sup>8</sup>, Müdigkeit; Gelegentlich: Brustschmerzen<sup>7</sup>, Unbehagen, Kältegefühl, Durst, Schüttelfrost, Unwohlsein, Hitzegefühl, Gangstörung; Untersuchungen: Häufig: Gewichtsabnahme; Gelegentlich: Gewichtszunahme, Kreatininphosphokinase-Anstieg im Blut, Erhöhter Kaliumspiegel im Blut; Selten: Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut; 1 Es wurden auch nach Absetzen der Therapie Fälle von Krampfanfällen und Fälle von Tinnitus berichtet. 2 Fälle von orthostatischer Hypotension und Synkope wurden besonders zu Beginn der Therapie berichtet. 3 Siehe Fachinformation. 4 Es wurden Fälle von Aggression und Wut insbesondere zu Beginn oder nach Absetzen der Therapie berichtet. 5 Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Duloxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Fachinformation). 6 Geschätzte Häufigkeit anhand von Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung; nicht in placebokontrollierten klinischen Studien beobachtet. 7 Statistisch nicht signifikant anders als Placebo. 8 Stürze traten bei älteren Patienten (> 65 Jahre) häufiger auf. 9 Geschätzte Häufigkeit basierend auf allen klinischen Studiendaten. **Verschreibungspflichtig.** Stand Dezember 2015. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd.; Laxmi House; 2-B Draycott Avenue; Kenton, Harrow, Middlesex, HA3 0BU; Vereinigtes Königreich; **Mitvertrieb:** Glenmark Arzneimittel GmbH, Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell

## Die transkutane VNS rechtzeitig nutzen!

In Rahmen der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) in Jena wurden auf einem Desitin-Satellitensymposium die aktuellen Therapiemöglichkeiten aufgezeigt, u. a. die Neurostimulationsoptionen. Die transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS®) mit NEMOS® als Add-on zur Antiepileptika-Therapie bietet vielen Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien die Chance einer weiteren Anfallsreduktion, in Einzelfällen sogar Anfallsfreiheit. Sie sollte im Interesse der Patienten rechtzeitig eingesetzt werden.

Viele Patienten erhalten oft über lange Jahre hinweg – als Mono- oder Kombinationstherapie – eine Vielzahl an Antiepileptika, ohne dass das heute klar priorisierte Ziel Anfallsfreiheit erreicht wird. Bereits ab dem zweiten erfolglos eingesetzten Antiepileptikum nimmt die Chance auf Anfallsfreiheit aber deutlich ab.<sup>1</sup> Gleichzeitig steigt mit jedem neu angesetzten Medikament das Risiko für (vermehrte) Nebenwirkungen. Zudem fehlt für die Wirksamkeit einer Vielzahl der bei Pharmakoresistenz eingesetzten Antiepileptika-Kombinationen die wissenschaftliche Evidenz.



Abb. 1: Einfache Anwendung von NEMOS®

### Die t-VNS® frühzeitiger erwägen

Mit der t-VNS® als gut verträgliche nichtmedikamentöse Therapie zusätzlich zur Antiepileptika-Behandlung können die Anfälle weiter reduziert werden. Bei einzelnen Patienten wurde auch Anfallsfreiheit erreicht. Die t-VNS® wird heute allerdings meist erst spät im Krankheitsverlauf eingesetzt. Nach der Empfehlung der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) liegt eine Pharmakoresistenz vor, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen

angewendeten Antiepileptika (allein oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird. Daraus folgt, dass die t-VNS® frühzeitiger berücksichtigt werden sollte.<sup>2</sup>

### Einfach und nebenwirkungsarm

Anders als bei einer invasiven VNS sind bei der einfach anzuwendenden t-VNS® mit NEMOS® weder ein operativer Eingriff noch ein stationärer Aufenthalt erforderlich. Mit dem nur Smartphone-großen Gerät wird der Vagusnerv in der Ohrmuschel transkutan mit 25 Hz stimuliert (Abb. 1) – empfohlen werden 4 Stunden pro Tag. Die Therapie ist gut in den Alltag zu integrieren und nebenwirkungsarm.

Wie Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage in Jena darlegte, belegen Daten zur VNS, dass „das Outcome über die Zeit besser wird“. In einer prospektiven Studie mit NEMOS® (n = 76) nahm in der 25Hz-Stimulationsgruppe die mittlere Anfallsfrequenz nach 20 Wochen um ca. 23% ab.<sup>3</sup> Die Therapie wurde gut vertragen, die Adhärenz betrug > 90%. Er betonte, dass mit diesem neuromodulatorischen Ansatz „kaum Nebenwirkungen auftreten“. Eine seiner Patientinnen sei, berichtete der Experte, seit einem halben Jahr anfallsfrei.

Zur transkutanen Vagusnervstimulation (t-VNS®) nahm Professor Dr. Andreas Schulze-Bonhage Stellung.

## „Die t-VNS® sollte bei Pharmakoresistenz rechtzeitig erwogen werden“

Herr Professor Schulze-Bonhage, für welche Patienten scheint die nichtinvasive t-VNS®-Therapie mit NEMOS® nach ihrer Erfahrung besonders geeignet zu sein?

Prinzipiell eignet sich die transkutane Vagusnervstimulation für alle Epilepsieformen und alle Anfallstypen. Bislang gibt es allerdings keine Studien, die spezifische Patientenpopulationen hinsichtlich ihres Ansprechens auf eine t-VNS®-Therapie als besonders geeignet identifizieren. Wir setzen die t-VNS® vorzugsweise bei Patienten ein, die unter einer pharmakologischen Monotherapie keine Anfallsfreiheit erreichen und Sorge vor Nebenwirkungen unter Kombinationsbehandlungen haben oder sich als empfindlich für Nebenwirkungen gezeigt haben. Dieses Vorgehen nutzt den Vorzug der transkutanen Stimulation, weder systemische noch zentralnervöse Nebenwirkungen zu haben, die sich zu unerwünschten Antiepileptika-Effekten addieren würden.

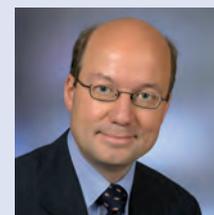
Zu welchem Zeitpunkt sollte die t-VNS® pharmakoresistenten Epilepsiepatienten angeboten werden?

Die t-VNS® sollte bei Pharmakoresistenz rechtzeitig erwogen werden. Für die konventionelle VNS gibt es Hinweise darauf, dass ein früher Einsatz günstigere Effekte zeigt. Angesichts des angenommenen ähnlichen Wirkmechanismus der transkutanen VNS erscheint damit auch ein früher Einsatz gerechtfertigt – umso mehr, als es sich um ein nicht-invasives Verfahren handelt. Auch hier gibt es jedoch bislang keine datenbasierte Evidenz.

Nach welcher Behandlungsdauer lässt sich beurteilen, ob ein Patient auf die t-VNS®-Therapie anspricht – und sehen Sie eine weitere Zunahme der Wirksamkeit, je länger sie angewendet wird?

Nach bisheriger Kenntnis haben alle Stimulationsverfahren zumindest Teileffekte, die sich

erst nach mehreren Monaten zeigen. Diese Langzeit-Neuromodulation ist insbesondere auch bei der t-VNS® anzunehmen, die ja aufgrund ihres Anwendungsmodus im Wesentlichen keine Effekte hat, die auf der akuten Stimulation beruhen. Wir haben bei einigen Patienten eine Verbesserung der Anfallsfrequenz bis hin zum Sistieren von Anfällen beobachtet, die sich in einem Zeitraum von 4 bis 12 Monaten entwickelt haben. Innerhalb der ersten 6 Monate lässt sich beurteilen, ob ein Patient prinzipiell auf die t-VNS®-Therapie reagiert. In der Tat haben wir eine weitere Zunahme der positiven Effekte bei einzelnen Patienten auch noch nach 12 Monaten beobachtet.



Professor Dr. Andreas Schulze-Bonhage, Neurozentrum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Sektion Epileptologie

Literatur: 1 Mohanraj R, Brodie MJ: Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. Eur J Neurol 2006; 13(3): 277-82; 2 www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter 3 Bauer S et al.: Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPS02). Brain Stimul 2016; pii: S1935-861X(15)01225-5 [Epub 20. Jan.; doi: 10.1016/j.brs.2015.11.003]

Unterstützung der Antiepileptika-Therapie

## Mit Gendiagnostik das Nebenwirkungsrisiko reduzieren

Die personalisierte Medizin erlangt eine immer größere Bedeutung. Ebenfalls auf dem von Desitin unterstützten Satellitensymposium in Jena wurde der Erkenntnisstand zu den heutigen gendiagnostischen Möglichkeiten bei den verschiedenen Epilepsie-Syndromen geschildert – und ein Blick auf die Zukunft von Diagnostik und Therapie geworfen. Ausgewählte genetische Tests wie im (kostenlosen) Gendiagnostik-Kit „DESITIN DIAGNOSTIK ANTIEPILEPTIKA 1.0“ können einen wertvollen Beitrag für eine sicherere Therapie leisten.

Eine ausgewählte genetische Diagnostik vor Beginn einer antikonvulsiven Therapie kann dazu beitragen, das Nebenwirkungsrisiko bei Patienten mit einer speziellen genetischen Disposition zu verringern. Klinisch evidente Informationen liegen dazu schon vor und finden sich teilweise bereits in Antiepileptika-Fachinformationen; bestimmte Gen-Tests empfehlen u. a. die US-amerikanische FDA oder die ILAE.

### Antiepileptika-Nebenwirkungen detektieren

Mit einigen spezifischen genetischen Tests lassen sich die Risiken für klinisch relevante, teils lebensbedrohliche Antiepileptika-Nebenwirkungen detektieren. Diese werden von Desitin seit September 2015 in Form des Gendiagnostik-Kits „DESITIN DIAGNOSTIK ANTIEPILEPTIKA 1.0“ als kostenloser Service für interessierte Neurologen und Neuropädiater zur Verfügung gestellt.

### Für die individualisierte Therapie

Mit der Identifizierung potenziell nebenwirkungssteigernder Genmutationen mit dem Test-Kit kann die Wahl eines geeigneten bzw. sicheren Antiepileptikums erleichtert werden. Die individualisierte The-

rapie kann momentan nur für eine kleine Gruppe von Patienten sinnvoll zur Anwendung kommen. Von einer Gendiagnostik könnten z. B. Kinder < 2 Jahren mit Epilepsie unklarer Ursache profitieren sowie Patienten mit Abstammung aus China oder südostasiatischen Ländern. Das Risiko einer Lebertoxizität oder schwerer Hautreaktionen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom unter einigen Antiepileptika kann durch eine vorher durchgeführte Gendiagnostik reduziert werden. Da es sich um wenige Patienten mit speziellen genetischen Dispositionen und um möglicherweise dramatische Nebenwirkungen handelt, sind die Kosten, die dem Gesundheitssystem

für Genanalysen entstehen, relativ gering, verglichen mit stationären Behandlungen der Nebenwirkungen. Die *Tabelle links* zeigt ausgewählte Genmutationen mit individuell erhöhtem

Nebenwirkungsrisiko bei Einnahme diverser Antiepileptika.

#### Impressum

Herausgeber: GFL Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFL Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: DESITIN-Satellitensymposium „Epilepsie – Trends jenseits der Pharmakotherapie“; 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), 3.3. 2016 in Jena.  
Druck: Vogel Druck, Höchberg  
© 2016 GFL

Mit freundlicher Unterstützung der Desitin Arzneimittel GmbH

Auf den Nutzen und den Ablauf der genetischen Testung ging Professor Dr. Yvonne Weber näher ein.

„Ich sehe für die Zukunft einen größeren Stellenwert“

Frau Professor Weber, warum ist eine genetische Testung vor der Gabe von Antiepileptika sinnvoll, und welche Patientengruppen könnten davon profitieren?



Es gibt eine kleine Anzahl an genetischen Markern, die vor der Gabe bestimmter Antiepileptika detektiert werden sollten, da sie die Therapie nachhaltig beeinflussen können. Davon profitieren insbesondere Patienten, bei denen (a) aufgrund des genetischen Defektes eine spezifische Therapie zur Verfügung steht, (b) sich die Prognose vorhersagen lässt oder (c) sich durch die Genvarianten Nebenwirkungen vermeiden lassen.

Professor Dr. Yvonne Weber, Ltd. Oberärztin der Neurologie, Schwerpunkt Epileptologie, Uniklinikum Tübingen

Welche Erfahrungen haben Sie gemacht, wenn Sie Patienten bzw. deren Eltern zur Gendiagnostik geraten haben, um z. B. Nebenwirkungen der Medikation zu reduzieren? Insgesamt reagiert der angesprochene Personenkreis sehr positiv, insbesondere, wenn die Notwendigkeit der Untersuchung und ihre Aussichten ausführlich erläutert werden.

Wie sind Ihre Erfahrungen mit dem praktischen Ablauf der Gendiagnostik?

Der praktische Ablauf klingt zunächst kompliziert, ist jedoch im Alltag unproblematisch. Es muss auf der Grundlage des Gendiagnostik-Gesetzes eine Aufklärung des Patienten erfolgen, und nach schriftlicher Zustimmung wird die entsprechende Blutprobe entnommen. In der Regel übernehmen gesetzliche Kassen die Kosten der Untersuchung.

Wie sehen Sie die Chancen, dass die Gendiagnostik in der Klinik, aber auch bei den niedergelassenen Kolleg(innen) zum Standard in der Epilepsitherapie wird?

Aktuell sind die genetischen Befunde, die uns zur Verfügung stehen, zwar noch übersichtlich, aber es laufen aktuell große Studien zur Frage, welche genetischen Marker im Alltag stabil anwendbar und sinnvoll sind. Ich sehe deshalb für die Zukunft im Rahmen der personalisierten Medizin einen größeren Stellenwert der genetischen Diagnostik in der Therapieführung von Epilepsiepatienten.

Polymorphismen bei Jugendlichen

## Polygenetischer Risikoscore korreliert mit Angst und Negativsymptomatik

Im Rahmen einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie untersuchten britische Wissenschaftler an Jugendlichen, inwieweit sich für verschiedene psychiatrische Phänotypen Überlappungen mit genetischen Schizophrenie-Risiken identifizieren lassen. Die Auswertung der polygenetischen Risikoscores ergab mehrere signifikante Zusammenhänge.

Von 14 062 Kindern einer Geburtskohorte (1990) der Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ließen sich 2015 die genetischen Daten von bis zu 5444 Jungen und Mädchen im Alter von 12 und 18 Jahren aus-



werten. Unter Verwendung der Resultate einer genomweiten Assoziationsstudie des Psychiatric Genomics Consortium Schizophrenia (als „Training-Set“) wurden für die ALSPAC-Teilnehmer aus den Risiko-Allelen für 111 Single-Nukleotid Polymorphismen (SNP) polygenetische Risikoscores für eine Schizophrenie (PRS) erzeugt. Diese wurden dann regressionsanalytisch mit vier phänotypischen Merkmalen in Verbindung gesetzt: a) Psychoseerfahrungen wie Halluzination, Wahn, Denkstörung etc. nach dem Psychosis-Like Symptom Interview im Alter von 12 und

18 Jahren, b) negative Symptome nach dem Community Assessment of Psychic Experiences mit 16,5 Jahren sowie c) depressive und d) Angststörungen nach dem Development and Well-Being Assessment jeweils im Alter von 15,5 Jahren.

Die kalkulierten PRS zeigten eine signifikante Assoziation mit den negativen Symptomen der Jugendlichen (Odds Ratio pro Anstieg um eine PRS-Standardabweichung [SD]: 1,21; 95%-KI: 1,08–1,36; R<sup>2</sup>: 0,007). In ähnlicher Weise waren sie auch mit Angstsymptomen assoziiert (OR pro PRS-SD-Anstieg: 1,17; 95%-KI: 1,06–1,29; R<sup>2</sup> = 0,005). Keine Hinweise auf signifikante Bezüge fanden sich dagegen zwischen den PRS und frühen Psychose-Erfahrungen (OR pro PRS-SD-Anstieg: 1,08; 95%-KI: 0,98–1,19; R<sup>2</sup> = 0,001) oder depressiven Symptomen (OR pro PRS-SD-Anstieg: 1,02; 95%-KI: 0,91–1,13; R<sup>2</sup> = 0,00005). Die Zusammenhänge erwiesen sich in Multivarianz-Modellen mit verschiedenen Psychopathologie-Skalen und Grenzwerten sowie verschiedenen *p*-Wert-Schwellen als weitgehend konsistent. JL

■ Jones HJ et al.: Phenotypic manifestation of genetic risk for schizophrenia during adolescence in the general population. JAMA Psychiatry 2016; 73(3): 221-8

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160648](http://www.neuro-depesche.de/160648)

### Zertifizierungsfrage 6: Welche Phänotypen waren mit den PRS signifikant assoziiert?

- A nur negative Symptome
- B nur Angstsymptome
- C nur depressive Symptome
- D nur negative und Angstsymptome
- E nur negative und depressive Symptome

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)



Tai-Chi in der Rehabilitation

## Normales Körpertraining ist effektiver

Ob sich mit Hilfe der traditionellen Bewegungskunst Tai-Chi Symptome, Stress und Lebensqualität bei Menschen mit einer Schizophrenie verbessern lassen, haben Ärzte aus Hongkong im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie getestet.

153 antipsychotisch behandelte Patienten mit einer chronischen Schizophrenie wurden der Einübung von 22 einfachen Tai-Chi-Bewegungsabläufen zugeteilt oder einer von zwei Kontrollgruppen. In Letzteren absolvierten die Patienten entweder andere körperliche Aktivitäten (Stretch-, Aufwärm-, Geh- und Gewichtstraining) oder blieben ohne Intervention („Warteliste“). Beide Interventionsgruppen übten 12 Wochen lang einmal pro Woche 60 Minuten und wurden anschließend 12 Wochen ohne Training nachbeobachtet. Bewertet wurden psychophysiologische und symptomatische Veränderungen sowie Aktivitäten des täglichen Lebens. Initial sowie nach 3 und 6 Monaten wurde das Stresshormon Kortisol im Speichel bestimmt.

In der Tai-Chi-Gruppe verbesserten sich gegenüber der inaktiven Kontrollgruppe signifikant die motorische Koordination nach der Neurological Evaluation Scale (NES) und die Leistungen im Backward digit span-Kognitionstest der Wechsler Adult Intelligence Scale (je *p* < 0,05). Allerdings stiegen die Kortisolwerte bei ihnen deutlich an (*p* < 0,05).

In der aktiven Kontrollgruppe ergab sich gegenüber der Wartelisten-Kondition ebenfalls eine bessere Koordination (*p* < 0,01) sowie eine höhere Leistung im Forward digit span-Test (*p* < 0,05). Darüber hinaus gingen bei ihnen aber auch die negativen und depressiven Symptome nach PANSS signifikant zurück (je *p* < 0,05), und es verbesserten sich die Alltagsfunktionen nach dem Barthel's Activities of Daily Living (ADL) Index deutlich (*p* < 0,05). Dabei fielen die Kortisolwerte in der Kontrollübungsgruppe signifikant niedriger aus (*p* < 0,05). In der Tai-Chi-Gruppe nahmen die psychiatrischen Symptome nach der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) gegenüber der Körperübungsgruppe signifikant zu. NW

■ Ho RT et al.: A randomized controlled trial on the psychophysiological effects of physical exercise and Tai-chi in patients with chronic schizophrenia. Schizophren Res 2016; 171: 42-9

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160599](http://www.neuro-depesche.de/160599)

### KOMMENTAR

Der erbliche Anteil beträgt bei der Schizophrenie bis zu etwa 80%, und Assoziationsstudien legen nahe, dass verschiedene, voneinander unabhängige Gen-Loci zu ihrer Ätiologie beitragen. Die hier anhand signifikanter SNP-Befunde kalkulierten PRS legen nahe, dass ein genetisches Schizophrenie-Risiko in der Adoleszenz phänotypisch vor allem mit Angst und negativen Symptomen assoziiert ist, weniger mit depressiven Symptomen und überraschenderweise sogar weniger mit Psychoseerlebnissen. Um Risikopersonen in jungen Jahren auszumachen, sollte sich der Blick daher insbesondere auf eine Angst- und Negativsymptomatik richten. Besonders sie könnten Prodromi der Schizophrenie sein.

53. Jahrestagung der DGfE, Jena, 2. bis 5. März

## „Der Nachwuchs gestaltet mit“

Über vier Tage tauschten sich Anfang Mai auf der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) in Jena etwa 950 Epileptologen und Epilepsie-Interessierte über die aktuellen Entwicklungen aus. Ergänzt wurde das Programm durch einen „Patiententag“, den rund 150 Besucher nutzten. Tagungspräsident Prof. Ulrich Brandl freute es, „dass vor allem der wissenschaftliche Nachwuchs mit fast 70 eingereichten Beiträgen das Programm maßgeblich mitgestaltete“.

Es fanden mehr als 30 wissenschaftliche Symposien statt. Hier eine Auswahl von Inhalten aus Freien Vorträgen und (teils prämierten) Postern.

### Pharmakoresistente Patienten in Studien unterrepräsentiert

Trotz etlicher neuer Antiepileptika ist der Anteil an pharmakoresistenten Epilepsien nahezu gleich geblieben. Wie Neurologen des Epilepsiezentrums Kork berichteten, erfassen zulassungsrelevante Studien mit neuen Antiepileptika nur einen Bruchteil der pharmakoresistenten Patienten. Sie werteten daher nun bei 216 Patienten die Rekrutierbarkeit anhand der üblichen Ein- und Ausschlusskriterien (aus fünf multizentrischen, placebokontrollierten Add-on-Zulassungsstudien bei Erwachsenen mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien) aus. Danach wären in der Tat nur 16 Patienten (7,4%) für alle fünf Studien einschließbar gewesen. Die drei Hauptgründe dafür waren Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika (47,2%), eine zu niedrige Anfallsfrequenz während der Screeningphase (46,3%) und EEG-Zeichen einer generalisierten Epileptogenese (31,5%). Dies ist einerseits bedauerlich, da die pharmakoresistenten Patienten ja jene sind, die neue Medikamente am dringendsten benötigen würden, und andererseits vielleicht eine Erklärung dafür, warum in Studien sehr wirksame Medikamente im Behandlungsalltag oft enttäuschen.

### Prächirurgische Diagnostik immer häufiger – Op-Zahlen konstant

Bielefelder Epileptologen zeigten in einer Auswertung von 3060 prächirurgischen Evaluationen am Epilepsiezentrum Bethel (1990–2013), dass diese Untersuchungen immer häufiger durchgeführt werden, aber mit einer sinkenden Zahl tatsächlich erfolgreicher operativer Eingriffe einhergehen. Stieg diese Rate bis 2002 noch an, ging sie in allen späteren Vierjahreszeiträumen zurück – und betrug zuletzt (erstmalig) < 50%,



so das Hauptergebnis des in Jena prämierten Posters. Die beiden häufigsten Gründe dafür waren die fehlende Identifikation einer umschriebenen epileptogenen Zone (40,5%) und die Ablehnung der Op durch den Patienten (32,9%). Dies spricht dafür, so die Forscher, dass die Indikationsstellung über lange Jahre stabil ist. Andererseits wird „die prächirurgische Diagnostik damit mehr und mehr zu einem Standard der epileptologischen Aufarbeitung pharmakoresistenter Patienten“. Auch weniger aussichtsreiche Epilepsien und weniger entschlossene Patienten werden evaluiert. Die invasiven Ableitungen stiegen im Beobachtungszeitraum ebenfalls deutlich an (2002–05 vs. 2010–13: 5,8% vs. 20,5%).

### Langzeittherapie bleibt wirksam

Unter dem provokanten Titel „Machen Antiepileptika langfristig krank?“ schilderten Epileptologen aus Kehl-Kork die Ergebnisse ihrer prospektiven Auswertung zur Langzeitprognose von 200 Epilepsie-Patienten, die über eine Behandlungszeit von 25–51, durchschnittlich 36 Jahre zumeist Levetiracetam, Valproinsäure und Lamotrigin erhalten hatten. Danach erreichten 60% eine Anfallsfreiheit von mehr als einem Jahr. Die Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu werden, war bei Einnahme (Lebenszeit) von maximal fünf Antiepileptika deutlich höher als bei jenen, die insgesamt mehr als fünf AED eingenommen hatten

(85% vs. 36%;  $p < 0,05$ ). Eine bessere Anfallskontrolle korrelierte mit höherer Schulbildung bzw. beruflicher Qualifikation und dem Beschäftigungsstatus. Müdigkeit, Gangstörungen und Schwindel waren die häufigsten Störwirkungen. Die Neurologen heben hervor, dass die viele Jahre bestehende Epilepsie und die langjährige Antiepileptika-Behandlung bei anfallsfreien Patienten nicht zu einer erkennbar erhöhten Morbidität führen.

### JAE, JME, EGMA über 43 Jahre

Aus der Charité berichten Ärzte von den positiven Langzeitergebnissen der Berliner „Janz-Kohorte“ zu juvenilen idiopathisch generalisierten Epilepsien. Der Verlauf von 53 Patienten mit juveniler Absenzen-Epilepsie (JAE), 66 mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) und 42 mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal (EGMA) wurde nach einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 43 ( $\pm 13$ ) Jahren retrospektiv ausgewertet. Am Ende erreichten 57% (JAE), 59% (JME) bzw. 62% (EGMA) der Patienten eine mindestens fünfjährige terminale Anfallsfreiheit. Dabei nahmen noch 85% (JAE), 82% (JME) bzw. 79% (EGMA) Antikonvulsiva ein. Unter den Patienten mit Absetzversuch (JAE, JME je 29%; EGMA 46%) erlitten signifikant weniger JME-Patienten einen Rückfall (21%) als Patienten mit einer JAE oder EGMA (67% bzw. 63%) ( $p = 0,05$ ).

### Alzheimer und Epileptogenese

Den Posterpreis des Fördervereins Epilepsieforschung an der Universität Münster e.V. erhielten Münchener Autoren. Sie wiesen in ihrer Analyse des Proteoms von Hippokampus und parahippocampalem Cortex (PHC) an Ratten mit SE nach, dass in der Latenzphase der experimentellen Epileptogenese molekulare Veränderungen auftreten, die eine Alzheimer-typische Hirnpathologie induzieren können. Dies betrifft insbesondere die Regulation der Proteine ApoE und ADAM17 sowie prominente mitochondriale Dysregulationen – u. a. Proteine des Komplexes I (NADH-Dehydrogenase) und V (ATP-Synthase) in der SE-Latenzphase. Die Herabregulation von tau-Protein und  $\alpha$ -Synuclein zehn Tage post SE könnte z. B. Teil endogener Regulationsmechanismen sein, die spontane epileptische Anfälle verzögern. Die funktionelle Bedeutung dieser Proteine muss noch untersucht werden.

Die 54. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie sowie der Schweizer Epilepsie-Liga findet vom 3. bis 6. Mai 2017 in Wien statt. **JL**



## Luftangriff auf Klinik in Aleppo

**28-04-2016:** Bei einem Luftangriff auf ein Krankenhaus in der umkämpften syrischen Stadt Aleppo kamen 27 Menschen ums Leben, darunter Ärzte, Patienten und Kinder. Die kriegführenden Parteien beschuldigen sich wie so oft gegenseitig, die Waffenruhe gebrochen zu haben. Am wahrscheinlichsten ist, dass die Regierungstruppen von Präsident Assad die Bomben geworfen haben. Bei Luftschlägen in der betreffenden Woche sollen mehr als 200 Menschen getötet worden sein, meist auf Seiten der Aufständischen. Die Zahl der Todesopfer seit Beginn des Konfliktes kennt niemand genau, die Schätzungen belaufen sich auf 250 00 bis 400 000 Opfer.

## Geld für's Bleiben

**04-05-2016:** Tschechische Ärzte und Schwestern des staatlichen Gesundheitssystems sollen ab Januar 2017 eine 10%-ige Gehaltsaufstockung bekommen, um sie davon abzuhalten, in westlichen Ländern zu arbeiten. Bislang verdienen Krankenschwestern dort um die 1100 Euro monatlich, Ärzte etwas mehr als das Doppelte. Die Ärzteflucht aufgrund von Unterbezahlung ist angesichts der Verdienstmöglichkeiten im Ausland in vielen armen Ländern der EU ein Problem.

## Laborexistenz

**05-05-2016:** Zum ersten Mal sind menschliche Embryonen über 13 Tage im Labor gewachsen. Bislang lag die Grenze bei sieben Tagen. Die Wissenschaftler sind begeistert und sprechen von einem ganzen Füllhorn an neuen Erkenntnissen. Sie beobachteten, wie sich die Zellen teilten, organisierten und zur ersten äußeren Gestalt formierten – ein extrem komplexer Prozess der Selbstorganisationsfähigkeit des Organismus. Die Erfahrungen könnten u. a. dazu dienen, die In-vitro-Fertilisation zu verbessern. Nun bestehen Begehrlichkeiten, die international geltende gesetzliche Höchstgrenze von 14 Tagen auszuweiten.

## Cannabis für Deutschlands Kranke

**05-05-2016:** Die Bundesregierung hat angekündigt, den Zugang zu medizinischem Cannabis für schwer kranke Patienten, die keine Behandlungsalternativen haben, im Frühjahr 2017 zu vereinfachen. Wie Bundesgesundheitsminister Hermann Groehe ausführte, sollen die getrockneten Blüten oder Extrakte in Deutschland angebaut, von Ärzten verschrieben, in Apotheken abgegeben und von den Kassen erstattet werden. Aktuell wird der geringe Bedarf durch (aus den Niederlanden) importiertes Cannabis gedeckt.

## Medikamenten-induzierter Kopfschmerz

# Zehnminuten-Intervention in kontrollierter Studie effektiv

Die Problematik eines Analgetika-induzierten Kopfschmerzes ist schwer in den Griff zu bekommen, Entzug ist die Therapie der Wahl. Nun prüften skandinavische Spezialisten unter kontrollierten Bedingungen, ob sich auch eine sehr einfache Kurzintervention bei diesen Patienten hilfreich auswirkt.

Diese Brief Intervention (BI) gegen den Medikamenten-induzierten Kopfschmerz (Medication-overuse headache, MOH) bestand aus einem lediglich zehnminütigen Gespräch, in dem die Patienten über die Analgetika-Reduktion, mögliche Ersatzmedikamente und die Option der kurzzeitigen Krankschreibung beraten wurden.

Von 50 Hausärzten wurden 23 zu einem eintägigen BI-Training randomisiert, die übrigen 27 behandelten ihre Patienten wie gewöhnlich weiter (Business as usual, BAU). Von ursprünglich 25 486 mit der Severity of Dependence Scale gescreenten Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahren wurde eine Stichprobe von 60 Patienten mit selbstberichtetem MOH an  $\geq 15$  und Analgetika-Einnahme an  $\geq 10$  Tagen/Monat und einer MOH-Diagnose nach ICHD-II ausgewertet.

Die BI-Gruppe (n = 24) war der BAU-Gruppe (n = 36) im primären Studienendpunkt, der Zahl der monatlich betroffenen Tage sechs Monate später signifikant überlegen ( $p < 0,001$  bis  $0,018$ ): Die Kopfschmerz-Tage gingen in der BI-Gruppe mit einer zusätzlichen Abnahme von 5,9 Tagen/Monat (95%-KI: 1,1–10,8) deutlich stärker zurück als in der Kontrollgruppe. Dies traf auch auf die Zahl der Tage mit Analgetika-Einnahme zu, die um 6,2 Tage/Monat geringer ausfiel (95%-KI: 1,1–11,3).

Insgesamt lag ein Analgetika-Übergebrauch



nach sechs Monaten bei 71% der BI-Patienten (17/24) nicht mehr vor (BAU: 22%); und ein chronischer Kopfschmerz hatte sich bei 63% der BI-Patienten nach sechs Monaten aufgelöst, aber nur bei 11% in der BAU-Gruppe – auch diese Unterschiede waren signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die kopfschmerzbedingte Alltagsbeeinträchtigung nach dem Migraine Disability Assessment (MIDAS) und dem Headache Impact Test (HIT-6) unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. **JL**

**R** Kristoffersen ES et al.: Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol* 2016; 263(2): 344-53  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160649](http://www.neuro-depesche.de/160649)

## Zertifizierungsfrage 7: Welcher Parameter besserte sich in der BI-Gruppe (vs. BAU) nicht(!) signifikant stärker?

- A Kopfschmerztage
- B Tage mit Analgetika-Einnahme
- C Patienten-Rate mit chronischem Kopfschmerz
- D Patienten-Rate mit Analgetika-Übergebrauch
- E Beeinträchtigung nach MIDAS

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

## KOMMENTAR

Ein MOH liegt bei etwa der Hälfte aller chronischen Kopfschmerzen vor, die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt 1–2%. Die erstaunlich hohe, anhaltende Wirksamkeit der vom Hausarzt durchgeführten simplen Kurzintervention bietet – zumindest bei unkomplizierten Fällen – offenbar eine durch-aus praktikable Therapieoption.

## Nach zweijähriger Behandlung

**Gewichtszunahme unter neuen Antidepressiva**

Depression und Übergewicht sind häufig vergesellschaftet. Kommen Gewichtszunahme unter einer Antidepressiva-Behandlung hinzu, erhöhen sich die Gesundheitsrisiken noch. Die Veränderungen des Körpergewichts unter der Monotherapie mit diversen modernen („Second-generation“) Antidepressiva unter Langzeitbedingungen wurden jüngst in den USA unter die Lupe genommen.

In die retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen wurden 969 Erwachsene (67%–70% weiblich), die zwischen 2006 und 2009 wegen depressiver Episoden neu mit Antidepressiva wie SSRI, SNRI und SSNRI in Monotherapie behandelt worden waren. Veränderungen des Körpergewichts (in Pfund [lbs] = 0,45 kg) über zwei Jahre nach Therapiebeginn wurden mittels komplexer Regressionsmodelle unter Einberechnung möglicher Einflussfaktoren kalkuliert.

Nach den Intent-to-treat (ITT)-Analysen betrug die Gewichtszunahme unter Fluoxetin, das bei 52,2% der Patienten eingesetzt und als Referenz gewählt wurde, 6,7 lbs bei Rauchern und 4,6 lbs bei Nichtrauchern. Die Veränderungen unter den übrigen Antidepressiva betragen (abstei-

gend) unter Mirtazapin 16,2 lbs, Sertralin 10,5 lbs, Citalopram 5,9 lbs, Paroxetin 5,5 lbs, Trazodon 5,4 lbs, Duloxetin 3,6 lbs und Venlafaxin 2,6 lbs. Keine dieser Gewichtszunahmen unterschied sich nach der Adjustierung signifikant von denen unter Fluoxetin – mit Ausnahme von Sertralin, unter dem die Patienten gegenüber der Referenz um 5,9 lbs mehr zulegten ( $p = 0,02$ ). Für die starke Zunahme um 16,2 lbs unter Mirtazapin wurde keine Signifikanz erreicht, da die Fallzahl zu gering war.

Für – das andernorts auch zur Nikotinentwöhnung eingesetzte – Bupropion wurde nach Rauchern (+6,7 lbs) und Nichtrauchern (-2,7 lbs) unterschieden. Nach den Daten der Intent-to-treat (ITT)-Analysen verloren Nichtraucher, die

## KOMMENTAR

Die Therapie mit diversen modernen Antidepressiva führt zwei Jahre später zu unterschiedlich starken Gewichtsveränderungen, teils im bedenklichen Bereich. Dies sollte insbesondere bei der Behandlung übergewichtiger oder adipöser Patienten beachtet werden. Bupropion könnte, so die Autoren, für diese Klientel (falls keine Kontraindikationen vorliegen) als eine günstige Therapieoption betrachtet werden – den Studiendaten zufolge jedenfalls bei Nichtrauchern.

eine Behandlung mit Bupropion begannen, über die zwei Jahre durchschnittlich 7,1 lbs an Körpergewicht mehr als Nichtraucher, die eine Fluoxetin-Therapie starteten ( $p < 0,01$ ). Waren die Patienten jeweils Raucher, nahmen sie bei der Bupropion-Behandlung gegenüber der Fluoxetin-Therapie nur 2,2 lbs mehr zu (95%-KI: -2,3 bis 6,8;  $p = 0,33$ ). **JL**

**K** Arterburn D et al.: Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants. *J Clin Med* 2016;5(4). pii: E48. [13. Apr.; doi: 10.3390/jcm5040048

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160653](http://www.neuro-depesche.de/160653)

## Therapie der Depression mit Agomelatin

**Anhedonie verringern – soziale Funktionen stärken**

Agomelatin reduziert aufgrund seines synergistischen Wirkprinzips nicht nur die depressiven Kernsymptome. Dass das melatonerge Antidepressivum auch die belastende Anhedonie, kognitive Störungen und die soziale Funktionsfähigkeit signifikant bessern kann, berichteten deutsche Psychiater auf einem von Servier unterstützten Satellitensymposium beim 122. DGIM-Kongress in Mannheim.

Nachhaltige Beeinträchtigungen der sozialen Funktionsfähigkeit, der Aufmerksamkeit und Konzentration und die Anhedonie werden von den Patienten als besonders belastend wahrgenommen, berichtete PD Dr. Michael Landgrebe, Hausham/, und verhindern im Behandlungsalltag oft die vollständige Genesung. Daten aus kontrollierten klinischen Studien und großen Beobachtungsstudien zeigen, dass Agomelatin im Sinne einer vollständigen Wiederherstellung des Funktionierens im Alltag („Recovery“) auch

gegen diese Symptome wirksam ist und die Empfindung positiver Emotionen fördert.

Die schnelle antianhedone Wirkung von Agomelatin wurde u. a. in der ‚Real-Life‘-Studie HEDONIE anhand der Verbesserung der Snaitch Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) dokumentiert. Sie korrelierte signifikant mit der Besserung des Funktionsniveaus nach der Sheehan-Disability Scale (SDS) ( $p < 0,0001$ ). Daneben verringerte Agomelatin auch die im Rahmen depressiver Störungen bestehenden psychomotorische Verlangsamung und Konzentrationsstörungen. Diese breite Wirksamkeit beruht auf dem synergistischen,  $MT_1/MT_2$ -agonistischen und  $5HT_{2c}$ -antagonistischen Wirkansatz, erläuterte Landgrebe in Mannheim.

Dieses Wirkprinzip ist auch für das vorteil-

hafte Nebenwirkungsprofil und das – auch gegenüber Johanniskraut – geringe Interaktionspotenzial dieses Antidepressivums verantwortlich, schilderte Dr. Gabriel Eckermann, Kaufbeuren. Agomelatin ist gewichtsneutral, verlängert nicht das QT-Intervall und erhält die sexuelle Funktion. Anders als unter SSRI/SNRI sind weder Elektrolytstörungen noch thrombozytär bedingte Blutungen zu erwarten. Auch antikoagulierte Patienten könnten Agomelatin ohne ein zusätzlich erhöhtes Blutungsrisiko erhalten, so Eckermann.

Mit dem interaktiven Internet-basierten Psychotherapieprogramm *deprexis24*<sup>®</sup> kann der psychotherapeutischen Unterversorgung begegnet werden, schilderte Prof. Dr. Gerd Laux, Haag/ München. Das KVT-basierte Programm war in mehreren kontrollierten Studien wirksam und ist breit einsetzbar – u. a. zur Prävention bei Risikopatienten, zur Wartezeiten-Überbrückung und als Ergänzung herkömmlicher Psychotherapien. Näheres unter [www.deprexis24.de](http://www.deprexis24.de). **JL**

## SATELLITENSYMPOSIUM

„Antidepressive Therapie: Wirksame und sichere Anwendung in der niedergelassenen Praxis“, 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mannheim, 11. April 2016. Veranstalter: Servier

Agomelatin: Valdoxan<sup>®</sup>

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160639](http://www.neuro-depesche.de/160639)

Neueste Studienergebnisse

tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

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



Behandlung der Major Depression

## Antidepressiva besser mit Psychotherapie kombinieren?

Ein Team dänischer, belgischer und niederländischer Forscher untersuchte in einer Übersichtsarbeit und anschließenden Metaanalyse, wie wirksam die Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie bei depressiven Patienten gegenüber den jeweils einzelnen Ansätzen ist. Das kombinierte Vorgehen scheint in bestimmten Fällen vorteilhafter zu sein.

Gefunden wurden 23 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) aus Europa und den USA mit insgesamt 2184 Teilnehmern mit einer Major Depression, davon 15 zur Akut- und acht zur Erhaltungstherapie. Die Pharmakotherapie umfasste geläufige Antidepressiva wie TZA (Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin) und SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin), die psychotherapeutischen Verfahren u. a. die CBT, interpersonelle und psychodynamische Psychotherapie, Problemlösungs- und Fertigkeitstrainings-Ansätze. Primärer Endpunkt waren die Raten ansprechender bzw. anhaltend ansprechender Patienten.

In der Akutbehandlung war die mit Antidepressiva kombinierte Psychotherapie sechs Monate nach der Randomisierung der Patienten in der Ansprechrate deutlich wirksamer als die Pharmakotherapie (Odds Ratio: 2,93; 95%-KI: 2,15–3,99;  $p < 0,001$ ). Der Effekt war auch insofern eindeutig, als dass zwischen den Studien keine signifikante Heterogenität bestand ( $p > 0,05$ ). Dem hingegen fiel die Ansprechrate in der Akutbehandlung gegenüber den Patienten mit alleiniger Psychotherapie nur numerisch, nicht signifikanter besser aus. Dies war sowohl nach sechs Monaten (OR: 1,42;

95%-KI: 0,97–2,07;  $p > 0,05$ ) als auch nach einem Jahr der Fall (OR: 1,33; 95%-KI: 0,88–2,14;  $p > 0,05$ ).

In der Erhaltungstherapie war die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie den Antidepressiva allein ebenfalls überlegen: Die Wahrscheinlichkeit für eine stabile Response auf die Behandlung war deutlich höher, sowohl nach sechs Monaten (OR: 1,61; 95%-KI: 1,14–2,27;  $p < 0,05$ ), als auch nach einem Jahr (OR: 1,73; 95%-KI: 1,20–2,49;  $p < 0,05$ ). Wiederum fand sich gegenüber der Psychotherapie allein kein signifikanter Unterschied. Verschiedene Subgruppenanalysen änderten an den Ergebnissen nichts Wesentliches. **JL**



**M** Karyotaki E et al.: Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect*

*Disord* 2016; 194: 144-52  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160650](http://www.neuro-depesche.de/160650)

### Zertifizierungsfrage 8: Was stimmt zur Ansprechrate bei Akutbehandlung der Depression?

- A** Antidepressiva plus Psychotherapie signifikant wirksamer als Pharmakotherapie allein
- B** Antidepressiva plus Psychotherapie signifikant wirksamer als Psychotherapie allein
- C** Antidepressiva allein signifikant wirksamer als Psychotherapie allein
- D** Psychotherapie allein signifikant wirksamer als Antidepressiva plus Psychotherapie
- E** keine Aussage stimmt

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

### KOMMENTAR

Meist wird eine Depression heute erstrangig mit Antidepressiva behandelt. Die mit Medikamenten kombinierte Psychotherapie war hier der alleinigen Antidepressiva-Gabe bzgl. anhaltender Response in der Akut- und Erhaltungstherapie signifikant überlegen, nicht aber der Psychotherapie allein. Letztere könnte gerade in der Akutbehandlung eine (nebenwirkungsarme) Alternative zum kombinierten Vorgehen sein, z. B. falls ein Patient die Medikamente ablehnt.

**Mirtazapin bei Alzheimer?** Unter 24 schlafgestörten Alzheimer-Patienten erhielten acht um 21 Uhr 15 mg des (schlafanstoßenden) Antidepressivums Mirtazapin und 16 Placebo. Die Therapie führte zwei Wochen später nicht zu der befürchteten Verschlechterung von Kognition (nach MMST) und Funktionsniveau (nach der Katz-Skala), und es traten auch keine anderen Nebenwirkungen auf. Dauer und Effizienz des Nachtschlafs der aktiv behandelten Patienten besserten sich allerdings nicht. Dafür handelten sich Patienten mit dem Medikament gegenüber Placebo eine erhebliche Zunahme der Tagesmüdigkeit ein.

**R** Scoralick FM et al.: Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2016 [Epub 27. Jan.; doi: 10.1111/psyg.12191]

**Mexiletin bei ALS sicher** – 60 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) wurden 1:1:1 zu Placebo, zu 300 oder zu 900 mg/d Mexiletin randomisiert. Im primären Studienendpunkt, der Sicherheit und Verträglichkeit nach 12 Wochen, fanden sich mehr Nebenwirkungen in der 900-mg-Gruppe, und es brachen auch mehr Patienten die Behandlung ab (32% vs. 5% unter Placebo). Mexiletin führte zu einer beträchtlichen, dosisabhängigen Reduktion von Häufigkeit und Schwere der Muskelkrämpfe. Die Progressionsrate (nach ALS Functional Rating Scale –Revised; ALSFRS-R) oder die Slow vital capacity (SVC) wurden allerdings nicht signifikant beeinflusst. Aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl sollten, so die Autoren, klinische Effekte von Mexiletin aber nicht vorschnell ausgeschlossen werden.

**R** Weiss MD et al.: A randomized trial of mexiletine in ALS: Safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology* 2016; 86(16): 1474-81

**SSRI plus Statine?** Können Statine die Antidepressiva-Therapie augmentieren? In einer landesweiten Kohortenstudie in Dänemark ging der kombinierte Einsatz von SSRI und Statinen (n = 113 108) gegenüber einer SSRI-Monotherapie (n = 872 216) mit einer verringerten Rate psychiatrischer Klinikkontakte (adj. Hazard Ratio: 0,75) und Depressionsbedingter Krankenhausaufnahmen einher (adj. HR: 0,64). Dabei fanden sich weder Hinweise auf eine erhöhte Mortalität (adj. HR: 1,04) noch auf vermehrtes suizidales Verhalten (adj. HR: 0,85). Die Autoren konstatieren robuste Vorteile für die Kombination.

**R** Köhler O et al.: The effect of concomitant treatment with SSRIs and statins: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2016; appiajp201615040463 [Epub 3. Mai; doi: org/10.1176/appi.aip.2016.15040463]



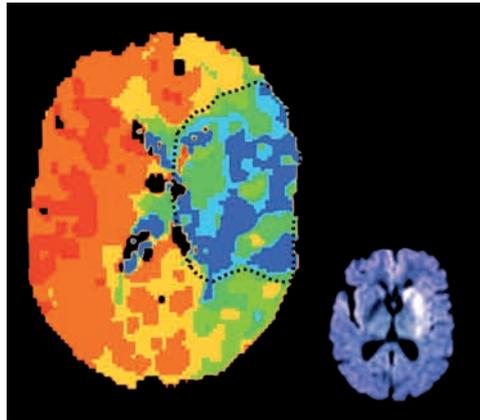
Spezifische REHA bei Schlaganfall-Patienten



## Neben der Mobilität auch Kognition und Hirnaktivierung gebessert

In einer explorativen Bildgebungsstudie wurde geprüft, welchen klinischen Nutzen ein spezifisches Rehabilitationstraining bei Schlaganfall-Patienten hat. Die zugleich zur Besserung der Mobilität festgestellte Besserung der kognitiven Fähigkeiten ging der funktionellen MRT zufolge mit günstigen Veränderungen der Hirnaktivität einher.

Die acht Patienten im Alter von 73,3 ( $\pm 4,4$ ) Jahren litten nach einem vor durchschnittlich 3,7 Jahren aufgetretenen lakunären Schlaganfall unter einer anhaltenden Beinparese mit Gangstörung. Sie unterzogen sich über fünf Wochen dreimal wöchentlich einem bis zu anderthalbstündigen Training von Mobilität, Ausdauer und Koordination. Vor und nach der Intervention erfolgte neben der Prüfung der Gangstörung eine neuropsychologische Testung (6 Tests) und eine fMRT (3 Tesla). 16 etwa altersentsprechende Gesunde ohne Intervention dienten als Kontrollen.



Nach dem Training hatten sich die Patienten in der Mobilität verbessert: signifikant nach dem De Morton Mobility Index [Demmi] ( $p = 0,02$ ) und tendenziell nach den Tinetti-Skalen ( $p = 0,07$ ). Zudem ergaben sich gewisse signifikante kognitive Verbesserungen, so in mnestischen Funktionen wie dem logischen Gedächtnis (nach der Wechsler Memory Scale-Logical Memory) und dem verzögerten Erinnern (nach der Wechsler Memory Scale-Logical Memory delayed recall) (je  $p < 0,05$ ). Gehgeschwindigkeit, Depressivität, andere Kognitionsparameter und die Lebensqualität hatten sich nicht oder nicht signifikant verändert.

Die Patienten zeigten nach den fünf Wochen eine deutlich erhöhte Aktivierung in mehreren Regionen, darunter im rechten Gyrus präzentr-

lis, im rechten und linken Gyrus frontalis superior und im rechten Frontallappen. Zu Baseline hatten die Patienten gegenüber den Kontrollen stärkere Aktivitäten in der kontraläsionalen Hemisphäre aufgewiesen, so im Gyrus postzentralis, im parietalen Operculum, im Gyrus temporalis superior und im linken Cerebellum, sowie eine verringerte Aktivität ipsiläsional im Gyrus präzentralis und supplementären motorischen Areal (SMA). Nach dem Training waren all diese Unterschiede nicht mehr feststellbar. JL

**S** Landsmann B et al.: An exploratory intervention study suggests clinical benefits of training in chronic stroke to be paralleled by changes in brain activity using repeated fMRI. Clin Interv Aging. 2016; 11: 97-103

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160651](http://www.neuro-depesche.de/160651)

### KOMMENTAR

Diese kleine Studie bestätigt Erkenntnisse, nach denen ein Training von Motorik und Gleichgewicht die bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen oft bestehenden Mobilitätseinschränkungen und kognitiven Defizite auch noch in der chronischen Phase (und bei höherem Alter) bessern kann. Den fMRT-Befunden zufolge scheint dies auf einer teilweisen Normalisierung der Aktivierungsmuster motorischer Netzwerke zu beruhen und auf eine erhaltene neuronale Plastizität hinzudeuten. Größere Studien sollten dies überprüfen.

### Zertifizierungsfrage 9: In welcher Struktur zeigten die Patienten nach dem Training keine(!) deutlich erhöhte Aktivierung? Im

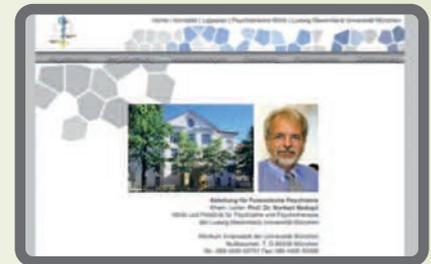
- A Gyrus präzentralis rechts
- B Gyrus präzentralis links
- C Gyrus frontalis superior rechts
- D Gyrus frontalis superior links
- E Lobus frontalis rechts

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)



### www.forensik.de

Mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V. (DGSP) gibt das Informationsportal zum Maßregelvollzug psychiatrisch Erkrankter Hintergrundinfos, einen Newsletter, aktuelle Termine und, und, und... Das Besondere: Es wendet sich explizit auch an Betroffene.



### www.forensik-muenchen.de

Hier stellt sich die Abteilung für Forensische Psychiatrie der LMU München vor. Sie finden auf der Website u. a. die aktuellen Lehr- und Fortbildungsveranstaltungen. Bereits zum 31. Mal wird (am 06.–08.10.2016) die Münchner Herbsttagung der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Forensischen Psychiatrie (AGFP) durchgeführt.



### www.forensik-berlin.de

„Der Blick auf die Täter und der Blick auf die Opfer – 60 Jahre Institut für Forensische Psychiatrie“ ist die Headline für die 20. Berliner Junitagung für Forensische Psychiatrie und Psychologie. Die Einrichtung wird von Prof. Hans-Ludwig Kröber geleitet, der durch „den Fall“ Gustl Mollath in die Kritik geraten ist.

Niere, Hochdruck, Eisenmangel

## RLS und somatische Krankheitsbilder

Einer umfangreichen und detaillierten Übersichtsarbeit zufolge geht das RLS mit einigen somatischen Erkrankungen einher. Hier einige der wesentlichen Erkenntnisse, die das deutsche-amerikanische Team hervorgehoben hat. Sie postulieren nicht zuletzt ein neues Krankheitskonzept.

Die Studienlage ist nicht sehr gut, viele Untersuchungen sind methodologisch ungenügend, und sehr häufig fehlen Kontrollgruppen. Studien zu Schlafstörungen waren ausgeschlossen.

Als gesichert kann die Komorbidität mit einem Eisenmangel gelten: Wie erwartet fand sich bei Betroffenen eine deutlich erhöhte RLS-Prävalenz. Pathophysiologische Untersuchungen, die einen Eisenmangel im ZNS zeigen, und Therapiestudien mit erfolgreicher Eisensupplementierung sprechen für die Plausibilität des Zusammenhangs. Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Urämie (mit oder ohne Dialyse) ist die Relation angesichts einer hohen RLS-Komorbidität von 15% bis 68% gesichert.

Immerhin eine gewisse Wahrscheinlichkeit fand sich für die Assoziation zwischen einem RLS und einigen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. arterieller Bluthochdruck). Dieses Prädikat erhielten auch die Assoziationen des RLS mit Diabetes, wobei nicht klar ist, ob dies durch die bei Diabetikern gehäuft auftretenden Neuro-

pathien vermittelt ist. Ebenfalls mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt eine Verbindung zur Migräne vor, die durch eine erhöhte RLS-Prävalenz gekennzeichnet ist, sowie zum Morbus Parkinson. Nicht bei de-novo-Parkinson-Kranken, aber bei solchen mit langer Krankheitsdauer bzw. langer dopaminerger Behandlung steigt die RLS-Prävalenz an.

Für Assoziationen des RLS mit Zuständen bzw. Krankheiten wie Anämien ohne Eisenmangel bei Blutspendern, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Multiple Sklerose, Nicht-Migräne-Kopfschmerzen, Schlaganfall, Narkolepsie und Ataxien fand sich keine ausreichende oder nur eine fragliche Evidenz.

Dessen ungeachtet sollte eine für das RLS möglicherweise ursächliche und therapiebare Krankheit – außer Eisenmangel auch Bluthochdruck oder Diabetes – so schnell wie möglich behandelt werden.

**JL**  
**T**renkwalder C et al.: Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016; 86(14): 1336-43  
 Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/160652](http://www.neuro-depesche.de/160652)



# 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](mailto:info@gfi-online.de)  
**Internet:** [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

**Geschäftsführung:** Michael Himmelstoß

### Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)  
 Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz  
 Erwin Hellingner

### Anzeigenleitung:

Klaus Bombös 0177 / 7 31 12 54  
[bomboes@gfi-online.de](mailto:bomboes@gfi-online.de)  
 Heike Zeiler 0 89 / 43 66 30 - 203  
[zeiler@gfi-online.de](mailto:zeiler@gfi-online.de)

**Anzeigenverwaltung:** Alfred Neudert  
 089 / 43 66 30 - 293, [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

**Anzeigenpreisliste:** 2016 vom 1. Okt. 2015

**Erscheinungsweise:** 10 Ausgaben pro Jahr

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

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

**Bezugsbedingungen:** 10 Ausgaben p.a. 65 € zzgl. 11,50 € Inlandspporto; Auslandspporto: 21,80 €  
 ISSN: 1435-5515

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

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

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

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

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

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

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

**Verleger:** Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2016



geprüft Studie 2014

### KOMMENTAR

Eine Schlussfolgerung der Autoren aus der Beschäftigung mit dem Thema ist ein verändertes RLS-Konzept: So könnte die Kausalität, die die strenge ätiologische Unterscheidung von primärem = idiopathischem und sekundärem = symptomatischem RLS impliziert, aufgrund der möglichen Gen-(Mikro-)Umwelt-Interaktionen nicht adäquat sein. Die Unterscheidung ist z. B. im neuen DSM-V in der Tat entfallen. Das RLS sollte als ein kontinuierliches Spektrum angesehen werden, an dessen einem Ende ein maßgeblicher genetischer Einfluss (u. a. bekannt geworden ist MEIS1) und an dessen anderem Ende ein klarer Einfluss von Umweltfaktoren und/oder komorbiden Erkrankungen steht.

### Zertifizierungsfrage 10: Welche der folgenden Zustände bzw. Krankheiten zeigt eine „gesicherte“ Assoziation zum RLS?

- A Eisenmangel
- B Narkolepsie
- C chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- D Kopfschmerzen (außer Migräne)
- E Schlaganfall

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

# Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

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

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

1 2

3

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

Neueste Studienergebnisse  
tagesaktuell per E-Mail.  
Jetzt registrieren:  
[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)

Die für Sie relevanten Inhalte  
finden Sie im Handumdrehen:

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

THERAPIE-OPTION

**Chronischer Rückenschmerz gebessert**

■ Die Daten der Studie OXYNTA zeigen, dass retardiertes Oxycodon/Naloxon (Targin®, Mundipharma) bei chronischem Rückenschmerz mit einer neuropathischen Komponente dem Vergleichsmedikament Tapentadol signifikant überlegen ist. In der zwölfwöchigen nicht-interventionellen Studie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. hatten am Ende mit 51 versus 34 Patienten signifikant mehr Teilnehmer den kombinierten Endpunkt (aus Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Alltagsaktivitäten und Lebensqualität) erreicht. Für Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) bietet Mundipharma unter [www.beinefindenruhe.de](http://www.beinefindenruhe.de) Gelegenheit, sich umfassend über die Erkrankung zu informieren. Das Projekt steht unter der Schirmherrschaft der Selbsthilfeorganisation RLS e.V. Wird Ihr Patient mit einem Medikament von Mundipharma behandelt, kann er sich mit dem exklusiven Chargen-Login anmelden.

PHARMA NEU

**Zonisamid jetzt von DESITIN**

■ Der Hamburger Arzneimittelhersteller DESITIN hat mehr als 15 Wirkstoffe in seinem Epilepsie-Portfolio, darunter alle von der WHO als unentbehrlich klassifizierten Antiepileptika. Ab dem 15. Juli vertreibt DESITIN zusätzlich den Wirkstoff Zonisamid unter dem Namen Desizon®. Das Medikament ist zur Monotherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen sowie als Zusatztherapie fokaler Epilepsien (jeweils mit oder ohne sekundäre Generalisierung) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Desizon® wird in den drei Wirkstärken 25,

50 und 100 mg erhältlich sein – und in der höchsten Wirkstärke zudem in drei Größen mit jeweils 28, 98 und 196 Hartkapseln pro Packung. Desitin weist darauf hin, dass Zonisamid stets schrittweise auftitriert werden sollte, da bei einigen Patienten bereits eine geringe Dosis wirksam ist.

THERAPIEBEGLEITUNG

**Neu bei MS: GEMEINSAM STARK™**

■ Eine moderne MS-Therapie kann ihre volle Wirkung nur entfalten, wenn sie auf die persönlichen Bedürfnisse und individuellen Fähigkeiten des Patienten abgestimmt ist und konsequent angewendet wird. Biogen, Hersteller mehrerer MS-Medikamente, darunter Tecfidera®, Tysabri® und Pledigry®, hat seine verschiedenen Therapiebegleitprogramme für MS-Patienten Anfang des Jahres unter ein Dach gestellt: In GEMEINSAM STARK™ werden dem Patienten ergänzend zur Betreuung durch einen Neurologen vielfältige Unterstützungs-

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom **68. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN)**, 16. - 23.4.2016 in Vancouver

**CME:** Zucker, Fernsehen, Schlaf: Sind Lifestyle-Faktoren für das **ADHS** relevant?

**Multiple Sklerose:** Neue Verfahren zur automatisierten Hirnvolumenbestimmung im Test

**CME:** Neu: Magnetkrampftherapie (Magnetic Seizure Therapy, MST) bei therapieresistenter **Depression** und Suizidalität

**Restless Legs Syndrom** in der Schwangerschaft: Die Bedeutung von Hämoglobin und Eisen, Kalzium und Magnesium

Kontrollierte Studie: Bei depressiven **Schizophrenie-Patienten** Antidepressiva einsetzen?

**CME: Epilepsie:** Originalpräparate durch Generika sicher ersetzbar?

Erhöht die Therapie mit Antipsychotika bei Parkinson-Patienten die Mortalität?

**CME: Schlaganfall** bei Kindern: Wie hoch ist die Rezidivgefahr über zwei Jahre?

RLS bei Patienten mit **Migräne** doppelt so häufig - und schwerer im Verlauf

möglichkeiten geboten: MS-Schwestern und -Pfleger sowie die persönlichen Ansprechpartner im MS Service-Center geben kompetenten

Center unter der kostenfreien Telefonnummer +49/0800 030 77 30 entgegen.

SERVICE

**Patientenbroschüren downloaden**

■ Das Unternehmen Lundbeck bietet auf seiner Website [www.lundbeck.de](http://www.lundbeck.de) eine ganze Reihe von Patientenbroschüren an. Betroffene, Angehörige und Interessierte können sich beispielsweise über Depression, Burnout, Zwangserkrankungen, Depression bei älteren Menschen, Angst und Panik sowie zur Alzheimer-Demenz und Bipolaren Störungen informieren. Ergänzend zu den Broschüren zu den verschiedenen Krankheitsbildern lassen sich auch Pflegetagebücher, Motivations- und Wohlfühltipps, Ratgeber wie ‚Ihr Weg an den Arbeitsplatz‘ und z. B. ein ‚Trinktagbuch‘ kostenlos herunterladen. Für den Download ist keine Registrierung oder ähnliches notwendig.

Rat. Neben dem Austausch mit anderen Patienten im Forum ([MS-life.de](http://MS-life.de)) bietet eine App digitale Hilfestellung bei verschiedenen Therapieaspekten. Aktuelle Daten bestätigen die positiven Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten. Der Service von GEMEINSAM STARK™ kann genutzt werden, wenn der behandelnde Neurologe einverstanden ist und die MS-Schwester entsprechend anweist. Anfragen nimmt das MS-Service-





# 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: ND052016

VNR: 276090900643814001

Einsendeschluss: 30.06.2016

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
<b>1. Bei moderatem Alkoholkonsum ...</b>	<b>S. 8</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>2. Psycho- und Pharmakotherapien ...</b>	<b>S. 13</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>3. Der Therapieeffekt für ...</b>	<b>S. 13</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>4. Welche UE waren unter LEV ...</b>	<b>S. 14</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>5. Welche UE waren ...</b>	<b>S. 14</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>6. Welche Phänotypen waren ...</b>	<b>S. 18</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>7. Welcher Parameter besserte ...</b>	<b>S. 20</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>8. Was stimmt zur Ansprechrate ...</b>	<b>S. 22</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>9. In welcher Struktur zeigten ...</b>	<b>S. 23</b>	<input type="checkbox"/>				
<b>10. Welche der folgenden ...</b>	<b>S. 24</b>	<input type="checkbox"/>				

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

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-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>
- ▶ kontrolliert Dyskinesien signifikant<sup>3</sup>
- ▶ verbessert motorische Funktionen signifikant<sup>2</sup>

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

Tägliche Einmalgabe!

**XADAGO**  
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

**Zambon**

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

**Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten.** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50mg bzw. 100mg/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./tetracykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z. B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechsell. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie; Somnolenz; Schwindel; Kopfschm.; Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellenkarzinom; Anämie; Leukopenie; Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit; Hypertriglyceridämie; erhöht. Appetit; Hypercholesterolemie; Hyperglykämie; Halluzinationen; Depressionen; anomale Träume; Angst; Verwirrtheitszust.; Affektlabilität; gesteigerte Libido; Psychosen; Unruhe; Schlafstör.; Parästhesie; Gleichgew.störungen; Hypoästhesie; Dystonie; Kopfschm.; Dysarthrie; Synkopen; kognit. Stör.; Visustrübung; Skotom; Diplopie; Photophobie; Erkrank. d. Netzhaut; Konjunktivitis; Glaukom; Vertigo; Herzklopfen; Tachykardie; Sinusbradykardie; Arrhythmien; Hypertonie; Hypotonie; Krampfadern; Husten; Dyspnoe; Rhinorrhoe; Verstopf.; Dyspepsie; Erbrechen; Mundtrockenheit; Diarrhoe; Abdominalschmerzen; Gastritis; Flatulenz; abdominale Distension; Speichelhypersekretion; gastroösophageale Refluxkrankheit; aphthöse Stomatit.; Hyperhidr.; allgem. Juckreiz; Photosensibilität; Erythem; Rückenschm.; Arthralgia; Muskelspasm.; Muskelrigidität; Schm. i.d. Extremitäten; Muskelschwäche; Gefühl d. Schwere; Nykturie; Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue; Asthenie; Gangstör.; peripheres Ödem; Schmerzen; Hitzegefühl; Gewichtszunahme; im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkälämie; Zwangsstör.; Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schm., Restless-Legs-Syndr., Siederung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythropisie, Augenblutung, Augenschm., Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis; gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillnödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schm. u. Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie; Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, Ichenoide Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschm., Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschm., Gelenkschwell., Schm. d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschm., Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschm.; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR (Quick)-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Februar 2015. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**  
**Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Frauenhoferstr.18 b, 82152 Planegg.