

NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater: Evidenzbasiertes Wissen – Studien – Kongresse



Migräne

Symptome und Trigger bei Kindern und Jugendlichen 8

Parkinson

Kognition lieber mit dem MoCA screenen? 14

Depression

Europa: Lebensqualität bei Therapieresistenz 18

Periphere Nerven

Fortschritte in der Therapie der hATTR-Neuropathie 22

5th EAN in Oslo

Kongressbericht European Academy of Neurology 30

NMO beim AAN

Durchbruch bei der Neuromyelitis optica 32



NEUE HOFFNUNG BEI NARKOLEPSIE

DER HISTAMIN-WEG

SAVE THE DATE
 INDUSTRIESYMPOSIUM
 ANLÄSSLICH DES 92. KONGRESSES DER DEUTSCHEN
 GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE (DGN) IN STUTTGART,
 AM FREITAG, 27. SEPTEMBER 2019,
 15:00–16:30 UHR, RAUM: C5.2 + C5.3



WAKIX® 4,5 mg/-18 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Pitolisant.
Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg /-20 mg Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 4,45 mg /-17,8 mg Pitolisant.
Sonstige Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur), hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350. **Anwendungsgebiete:** Wakix® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Leberfunktionsstörung, Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Häufig: Schlaflosigkeit, Angst, Reizbarkeit, Depression, Schlafstörung, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tremor, Vertigo, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Ermüdung. **Gelegentlich:** Schwitzen, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Flüssigkeitsretention, Agitiertheit, optische/akustische Halluzination, Affektlabilität, abnorme Träume, Dysnomnie, Durchschlafstörung, Einschlafstörung, vorzeitiges Erwachen,

Nervosität, Anspannung, Apathie, Alpträume, Ruhelosigkeit, Panikattacke, verminderte Libido, gesteigerte Libido, Dyskinesie, Gleichgewichtsstörung, Kataplexie, Aufmerksamkeitsstörungen, Dystonie, On-Off-Phänomen, Hypersomnie, Migräne, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Somnolenz, Epilepsie, Bradykinesie, Parästhesie, verminderte Sehschärfe, Bлеpharospasmus, Tinnitus, Extrasystolen, Bradykardie, Hypertonie, Hypotonie, Hitzeempfindlichkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Diarrhö, abdominale Beschwerden, Oberbauchschmerzen, Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung, Gastritis, gastrointestinale Schmerzen, Hyperazidität, orale Parästhesie, Magenbeschwerden, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelrigidität, Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Pollakisurie, Metrorrhagie, Asthenie Brustschmerz, sich anormal fühlen, Unwohlsein, Ödem, Peripheres Ödem, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Leberenzyme erhöht, EKG: verlängertes QT Intervall, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase Werte. **Selten:** Anorexie, Hyperphagie, Appetitstörung, anormales Verhalten, Verwirrheitszustand, depressive

Verstimmung, Erregbarkeit, Zwangsgedanken, Dysphorie, hypnopompe Halluzination, Depressivsymptom, hypnagogie Halluzination, geistige Beeinträchtigung, Verlust des Bewusstseins, Spannungskopfschmerz, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, schlechte Schlafqualität, aufgeblähter Bauch, Dysphagie, Flatulenz, schmerzhaftes Schlucken, Enterokolitis, toxischer Hautausschlag, Photosensitivität, Nackenschmerzen, Muskel- und Skelettsystem bedingter Brustschmerz, Spontanabort, Schmerzen, nächtliche Schweißausbrüche, Beklemmungsgefühl, Kreatinphosphokinase erhöht, anormaler Allgemeinzustand, EKG: Unregelmäßigkeiten bei der Repolarisation, EKG: Umkehrung der T-Welle. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verkaufsabgrenzung:** Verschreibungspflichtig. **Zulassungsinhaber:** Bioprojet Pharma, 9, Rue Rameau, 75002 Paris, Frankreich. **Stand der Information:** 08/2018. **⚠** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Trockener Sommer – heißer Herbst

Liebe Leserin, lieber Leser, mir wird „immer wieder mal“ geraten, im Editorial nicht auf die weltbewegenden Themen einzugehen. Ok, diesmal also keine Hinweise auf Handelskriege, Klimakrise, Extinktion eines Teils unserer Fauna, das Brexit-Affentheater oder Wahlverhalten der Deutschen. Andererseits meldet sich „hin und wieder“ die eine oder andere Stimme, die sich über medizinische, im Zweifelsfall psychiatrische Bezüge zum großen Welttheater sehr freut. Für diese Klientel möchte ich u. a. auf unsere „Dritte Seite“ (in Wahrheit S. 6) und unsere Potpourri-artigen „Last minute“-Stenomeldungen (S. 27) verweisen.



„2019 ist das Jahr der NMO-SD“ war auf dem 71. AAN 2019 in Philadelphia mehr als einmal zu hören. Wie schon in der letzten Ausgabe der **NeuroDepesche** berichtet, hat sich die Behandlungssituation für Patienten mit einer Neuromyelitis-optica-Spektrums-Erkrankung (NMO-SD) grundlegend geändert. Das erste der drei in klinischer Entwicklung befindlichen Antikörper-Präparate wurde Ende August von der EMA zugelassen. Damit ist endlich eine spezifische, wirkungsvolle Behandlung dieser seltenen, jedoch häufig desaströs verlaufenden Erkrankungen verfügbar. Lesen sie dazu unseren speziellen AAN-Kongressbericht (S. 32)! Und wenn wir schon dabei sind, möchte das Redaktionsteam Ihnen noch die Web-Tipps (S. 18) zum selben Thema und den Bericht vom 5. Kongress der EAN in Oslo (S. 30) ans Herz legen. Angesichts der Fülle an Vorträgen und Poster können wir naturgemäß nur eine sehr begrenzte Auswahl darstellen. Wir hoffen, dass Sie die Kurzbeiträge, die es „ins Heft geschafft haben“, als interessant (und für Sie relevant) ansehen.

Mit einem heißen Kongressherbst geht es weiter: Seien wir auf die „Hot news“ gespannt, die uns jetzt auf dem 35. ECTRIMS-Kongress in Stockholm zur MS (und NMO-SD) erwarten. Darüber werden wir in der Oktober-Ausgabe ebenso berichten wie von den Highlights des DGN-Kongresses Ende September in Stuttgart.

Auch wenn Sie es angesichts Ihrer mehrheitlich sicher knappen zeitlichen Ressourcen als Zumutung empfinden, würde ich von Ihnen sehr gern eine Rückmeldung zu unserer Themenauswahl und dem Stil der Berichterstattung bekommen. Bitte einfach eine – ggf. auch sehr kurze – Email an info@gfi-online.de! Wir freuen uns sowohl über bestätigende Worte als auch über schonungslose Kritik, ehrlich. Und jetzt wünscht Ihnen das Team der **NeuroDepesche** eine anregende Lektüre – gern auch online!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

G-PUNKT GEFUNDEN

Wo sich der nach dem Gynäkologen Ernst Gräfenberg benannte Punkt höchster weiblicher Lust genau befindet, lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte Seite**“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 26 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

DIE DRITTE SEITE

21 Länder auf fünf Kontinenten: In armen Ländern wird anders gestorben LANCET 6

Multiresistente Erreger in deutschen Krankenhäusern: Wie viele Todesfälle sind es wirklich? J INFECT PUBLIC HEALTH 6

Befragung in Kanada: PTBS bei Ärzten gehäuft? CUREUS 6

KOPFSCHMERZ/MIGRÄNE

CME Befragung von Kindern und Jugendlichen: Symptome und Trigger der Migräne? BMC PEDIATR 8



Metaanalyse zur Migräne-Prophylaxe: Wirken Coenzym Q10 und Magnesium? CAN J NEUROL SCI 10

Fremanezumab zur Prophylaxe der Migräne: Potenzial für ein besseres Leben der Patienten 10

SCHIZOPHRENIE

CME CIRCLE-Studie bei früher Psychose: Ist eine „KM“ zum Cannabis-Konsum wirksam? BMC MED 11

CME ¹H-MRS bei Patienten mit psychotischer Erstepisode: Korrelieren Glutamat-Signale mit der Remission? NPJ SCHIZOPHR 11

VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

CME Kopfschmerz: Wie hoch ist die kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität unter Migräne-Prophylaktika?

Multiple Sklerose: Bericht vom 35.ECTRIMS, 11. – 13. September in Stockholm

CME Affektive Störungen/Sucht: Depression, Verhaltensprobleme und Internet-Abhängigkeit bei Studentinnen

Varia: Stand der Dinge – Neue Therapieansätze bei Patienten mit Morbus Huntington

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **NeuroDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 26 oder unter www.gfi-online.de/abo).

SCHLAF



Therapierefraktäre Insomnie: Wirkt die internetbasierte KVT als Add-on? J MED INTERNET RES 12

Behandlung der Narkolepsie: Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist erhöht Wachheit und mehr ... 12

PARKINSON-SYNDROME

CME Subtile kognitive Einbußen: Parkinson-Patienten mit MoCA screenen? DEMENT NEUROPSYCHOL 14

CME THS-Outcome bei frühem Morbus Parkinson: Lebensqualität sagt Lebensqualität voraus NEUROLOGY 14

ADHS

CME Vergleich mit Borderline-Patienten: Emotionale Dysregulation bei ADHS-Patienten? BORDERLINE PERSONAL DISORD EMOT DYSREGUL 16

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

CME Therapierefraktäre Depression in Europa: Lebensqualität in allen Aspekten verringert BMC PSYCHIATRY 18

Daten zur Depression aus PERFORM-J: Kognitive Defizite und Funktionsniveau J Med Internet Res 20

PERIPHERE NERVEN



Übersicht: Fortschritte in der Therapie der hATTR: ASO und RNAi bessern Neuropathie und Lebensqualität BRAIN 22

MULTIPLE SKLEROSE

„Better explanations“: Fehldiagnose MS bei jedem vierten Patienten? **NEUROLOGY** 24

Durch klinische und „Real world“-Studien belegt: Konsistente Teriflunomid-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit 24

Poster zu Ocrelizumab auf dem 5. EAN: Neue Daten zu Schmerzreduktion und Langzeitsicherheit 25

MS-Patienten auf TB testen? **PRESSEMITTEILUNG DES KKNMS** 25

Posterpräsentation auf dem 5. EAN in Oslo zur SPMS: Kognitive Besserung unter Siponimod 26

DEMENZIELLE SYNDROME

CME Nach Schädelhirntrauma: SSRI erhöhen das Epilepsie-Risiko **PLOS ONE** 27

CME Deutsche Krankenkassendaten: **CAVE** – Zu viele Demenz-Patienten erhalten TZA **FRONT PHARMACOL** 28

Schutz vor Demenz: Gibt es die kognitive Reserve wirklich? **NEUROLOGY** 28

KONGRESS

5th Congress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo ... **KONGRESSBERICHT** 30

SMA

NURTURE-Studie zur präsymptomatischen SMA: Vorteile der frühen Behandlung mit Nusinersen 31

KONGRESS

NMO-SD auf dem 71st Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) ... **KONGRESSBERICHT** 32

IM FOKUS 16

SITE-SEEING 18

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 22

STENO 27

MED-INFO 34

IMPRESSUM 25

CME Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 35

SCHONMAL BEIM KONGRESS EINGENICKT?

Welche Faktoren das Risiko für Kongress-Sekundenschlaf erhöhen (neben Schummerlicht und schlechten Dias), lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte Seite**“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 26 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

Daten aus 21 Länder auf fünf Kontinenten

In armen Ländern wird anders gestorben

In der 2015 gestarteten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) wurde die Mortalität der 35- bis 70-Jährigen in 21 Ländern mit hohem (HIC), mittlerem (MIC) und niedrigem Einkommen (LIC) verglichen.

Über median 9,5 Jahre starben 11.307 der 162.534 Teilnehmer (7,0%), u.a. 9.329 (5,7%) an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 5.151 (3,2%) an Krebs, 4.386 (2,7%) an Verletzungen und 2.911 (1,8%) an Lungenentzündungen.



Die Gesamtmortalität war in LIC's (13,3 Todesfälle pro 1.000 Personenjahre [PJ]) doppelt so hoch wie in MIC's (6,9/1.000 PJ) und viermal höher als in HIC's (3,4/1.000 PJ).

Besonders ausgeprägt waren die Arm-Reich-Unterschiede bei den kardiovaskulären Krankheiten mit 7,1 (LIC's), 6,8 (MIC's) und 4,3 (HIC's) Fällen pro 1.000 PJ. Entsprechende Krankenhaus-Ersteinweisungen und die Einnahme von Herz-Kreislauf-Medikamenten waren in LIC's am niedrigsten und in HIC's am höchsten. Somit scheint die hohe Sterblichkeit in ärmeren Ländern nicht auf den – in den LIC's selteneren – Risikofaktoren zu beruhen, sondern auf einem schlechten Zugang zur medizinischen Versorgung (der ja nicht zuletzt auch die höhere Kindersterblichkeit beeinflusst). **JL**

Dagenais GR et al.: Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2019 [Epub 3. Sept; doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32007-0]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191362

Multiresistente Erreger (MRE) in deutschen Krankenhäusern

Wie viele Todesfälle sind es wirklich?

In den letzten 15 Jahren hat sich die Anzahl an Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) in Deutschland verdoppelt. Wie hoch ist heute die Mortalität durch in Krankenhäusern erworbene MRE-Infektionen? Frühere, auf Schätzungen, Labordaten und Prävalenzstudien basierende Zahlen wurden nun durch eine gezielte Untersuchung präzisiert.

In 32 Helios-Kliniken aller Versorgungsebenen (entsprechend 3,2% aller Krankenhausbetten) wurden 2016 insgesamt 714.108 Patienten stationär behandelt. Unter ihnen zogen sich 1.136 (1,59 pro 1.000) eine im Krankenhaus erworbene MRE-Infektion zu. 215 der 1.136 Betroffenen verstarben (0,301 pro 1.000; 95%-KI: 0,261-0,341). Doch nur in 78 der 215 Fälle wurde die MRE-Infektion dabei als Todesursache angegeben (0,109 pro 1.000; 95%-KI: 0,085-0,133). Häufigste MRE waren dreifach resistente Gram-negative Keime (42,4%), gefolgt von MR-Staphylococcus

aureus (32,7%), Vancomycin-resistenten Erregern (20,4%) und vierfach resistenten Gram-negativen Keimen (4,5%).

Bezogen auf die Gesamtzahl stationär behandelter Patienten in Deutschland (n = 19.519.949) erkrankten demnach jedes Jahr rechnerisch 31.052 Patienten an einer im Krankenhaus erworbenen MRE-Infektion, 2.132 Patienten starben daran. Dies deckt sich im Wesentlichen mit den bisherigen Schätzungen. Mit Risikofaktoren für eine MRE-Infektion wie z.B. die unkritische Gabe von (Reserve-)Antibiotika in der Tierhaltung, befasste sich die Studie nicht. **HL**

Befragung in Kanada

PTBS bei Ärzten gehäuft?

Die Lebenszeitprävalenz einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) beträgt ca. 8% in der Bevölkerung und ist bei exponierten Personen wie Soldaten, Polizisten und Rettungskräften höher – auch bei Ärzten. An der Uniklinik von British Columbia wurde untersucht, wie häufig ihre Assistenzärzte an einer PTBS leiden.

43 Assistenzärzte füllten einen Online-Fragebogen aus, der u.a. die DSM-5-basierte PTBS-Checkliste PCL-5 enthielt. 38 mit vollständigen Daten waren auswertbar.

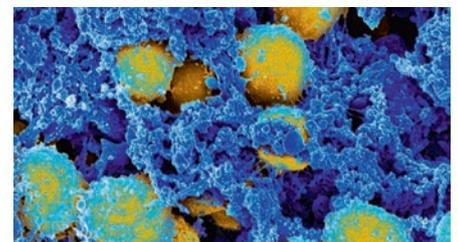
Nur ein Befragter (2,5%) gab an, kein traumatisches Ereignis erlebt zu haben. Die anderen Ärzte waren Zeuge geworden von Tod (60,5%), Gewalt (24,0%), Behandlungsfehler (8,0%) und Mobbing (5,0%).

Unter den 38 Befragten betrug der durchschnittliche PCL-5-Wert 10,3. Vier Ärzte (10,5%) hatten bei einem PCL-5-Cut-off-Wert ≥ 33 „mögliche“ und einer (2,5%) mit einem PCL-Score > 50 „wahrscheinliche“ PTBS-Symptome. Dabei waren die PCL-5-Scores unabhängig vom Jahr der Fortbildung und der Art des Traumas.

Da PTBS-Symptome Arbeitsmoral und Behandlungsqualität verschlechtern können, sollten deren Erkennung und Behandlung unter Ärzten gefördert werden. **HL**

Lo T et al.: Post-traumatic stress disorder in resident physicians. *Cureus* 2019; 11(6): e4816 [Epub 3. Juni; doi: 10.7759/cureus.4816]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191370



Neubeiser A et al.: Mortality attributable to hospital acquired ... *J Infect Public Health* 2019; pii: S1876-0341(19)30260-6 [Epub 13.08.; doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.025]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191363

EMGALITY® - UND EINES DAVON IST MÖGLICH



DER DACKEL,
DER EINE
BIKERTOUR
MACHT.



DIE PATIENTIN,
DIE ANHALTEND^S
WENIGER
MIGRÄNETAGE
HAT.

Der erste Antikörper zur Migräne-Prophylaxe*,
der an das Neuropeptid CGRP bindet¹

VERFÜGBAR SEIT 1. APRIL

Schnelle und anhaltende Reduktion der Migräne-Kopfschmerzstage^{2,3,4}

Deutliche Verbesserung der Lebensqualität^{4,5}

Sehr gute Verträglichkeit^{1,6}

Einfache subkutane Anwendung – 1x monatlich^{1,7,#}

NEU
zur Migräne-
Prophylaxe*

*Bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

#Die Anfangsdosis im ersten Monat umfasst 2 Injektionen zu je 120 mg

*In Studien wurden bis zu 12 Monate beobachtet^{4,8}

1. Aktuelle Emgality® Fachinformation. 2. Stauffer VL et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088. 3. Skljarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC et al. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018;91:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006640. 5. Ford J et al. Changes in Patient Functioning and Disability: Results from Two Phase 3 Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials Evaluating Galcanezumab for Episodic Migraine Prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). American Headache Society (AHS), 28. Juni - 1. Juli 2018, San Francisco, CA [60th Annual Scientific Meeting American Headache Society. Headache 2018;58(S2):61-215. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13306]. 6. Modifiziert nach Stauffer VL et al. Safety Data from Phase 3 Clinical Studies Comparing Galcanezumab and Placebo in Patients with Episodic and Chronic Migraine. 12th European Headache Federation Congress (EHF), September 28-30, 2018, Florence (Italy). 7. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795. 8. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188.doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2.

Zulassungsinhaber: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Bezeichnung der Arzneimittel:** Emgality 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Zusammensetzung:** arzneilich wirksamer Bestandteil: Jeder Fertigpen enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml Lösung Hilfsstoffe: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (> 1 von 10 Personen): Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle; Häufig (≤ 1 von 10 Personen): Vertigo, Obstipation, Pruritus; Gelegentlich (≤ 1 von 100 Personen): Urtikaria. **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Licht zu schützen. Emgality kann einmalig bis zu 7 Tage ungekühlt gelagert werden, wenn die Temperatur von 30 °C nicht überschritten wird. **Verschreibungspflichtig**
Stand der Information: November 2018

P.P.-GZ-DE-0141 März 2019

Lilly

Für einen Besuch unseres wissenschaftlichen Pharmareferenten
kontaktieren Sie uns gerne unter Schmerztherapie@Lilly.com.

Weitere Informationen unter: www.emgality.de

Emgality®
(Galcanezumab)



Befragung von Kindern und Jugendlichen

Symptome und Trigger der Migräne

Die Präsentation einer Migräne im Kinder- und Jugendalter unterscheidet sich häufig von den typischen klinischen Bildern bei Erwachsenen. In einer österreichischen Fragebogenstudie wurden nun die Häufigkeit der berichteten Symptome/Begleitsymptome sowie die subjektiven Migräne-Auslöser untersucht. Ein Fokus lag auf den schulischen Funktionen.

Am Ersten Wiener Kinderklinikum wurden 33 Jungen und 43 Mädchen (acht bis 17, durchschnittlich 13 Jahre) für die Querschnittsbefragung rekrutiert. 37 wiesen eine Migräne-Diagnose nach ICHD-3 beta-Kriterien auf (durchschnittliches Erkrankungsalter 9,22 Jahre), 39 pädiatrische Patienten litten nicht unter Kopfschmerzen.

Stress führend (Details siehe Abb. 2). Spezifische Migräne-Auslöser beim abendlichen Ausgehen (13- bis 17-Jährige) waren vor allem Klub- und Konzertbesuche, Wein- und Sektkonsum sowie Kinobesuche.

In der sozioökonomischen Sphäre fand sich in der Migräne-Gruppe lediglich eine Tendenz für die österreichische Staatsan-

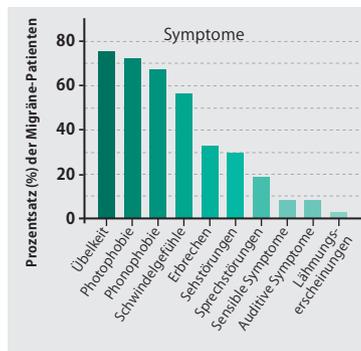


Abb. 1: Häufigkeit der berichteten Migräne-Begleit- und Aura-Symptome [Mod nach. Koller et al.]

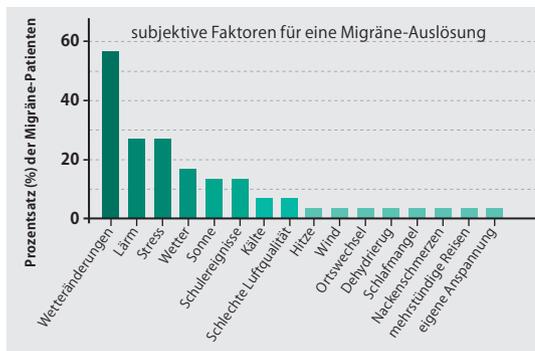


Abb. 2: Die subjektiven Faktoren für eine Migräne-Auslösung [Mod. nach Koller et al.]

Alle füllten einen umfassenden Fragebogen zu physischen, sozioökonomischen und schulischen Umständen sowie zu Migränespezifischen Fragestellungen aus, darunter zu Symptomen bzw. Begleitsymptomen ihrer Migräne und Aura sowie den subjektiven Auslösefaktoren. Zudem wurden die Effekte der Erkrankung auf die schulische Funktion und Lebensqualität untersucht.

Symptome und subjektive Auslöser

Prominente Migräne-Begleitsymptome waren Übelkeit, Photo- und Phonophobie sowie Schwindel (prozentuale Häufigkeit siehe Abb.1). Häufigstes Aura-Symptom war eine visuelle Aura (n = 11; 29,7%). Auslösende Situationen für eine Migräne gaben insgesamt 30 Befragte (81,1%) an. Hier waren Wetterumschwünge, Lärm und

gehörigkeit des Vaters (adj. p=0,108). Bildungsgrad und andere Faktoren unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Dies traf auch auf Ernährungseinschränkungen, tägliche Flüssigkeitszufuhr, Kaffee- oder Nikotinkonsum zu. Die Kontrollen ließen tendenziell weniger Mahlzeiten aus (p=0,039, adj. p=0,108).

Die Patienten trainierten seltener dreimal wöchentlich als die Kontrollen (p=0,036, adj. p=0,108). Elf Befragte (29,7%) berichteten eine Beeinträchtigung des körperlichen Trainings wegen ihrer Migräne. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen mangelnder körperlicher Aktivität pro Woche und den Migräne-Attacken (p=0,045). Obwohl die Patienten häufiger digitale Medien nutzten, zeigten sich gegenüber den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede.

KOMMENTAR

Diese Befragung ergab – grundsätzlich übereinstimmend mit der Studienlage – etliche vermeidbare Risikofaktoren und Auslösesituationen für Migräne. Die Lebensqualität der Betroffenen im schulischen Umfeld war verringert. Während andere Untersuchungen belegen, dass Kinder mit Migräne in vielen Aspekten eine verminderte Lebensqualität aufweisen, wurden die Dimensionen des PedsQL zur körperlichen, emotionalen und sozialen Lebensqualität in dieser Umfrage leider nicht erhoben.

Schule und Lebensqualität

Kinder/Jugendliche mit Migräne berichteten nach subjektiver Bewertung signifikant seltener gute Schulnoten als die Kontrollen (p=0,012, adj. p=0,048). Mehr als ein Drittel (n = 12; 37,32%) von ihnen glaubte, dass die schulischen Leistungen ohne die Erkrankung besser ausfallen würden. Die Migräne beeinflusste offenbar auch die Lebensqualität in der Schule, geprüft anhand der fünf Items des Fragebogen Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0 (PedsQL 4.0) zur „Schulfunktion“, in der die Migräne-Patienten deutlich schlechter abschnitten (p=0,008, adj. p=0,04).

Koller LS et al.: Quality of life in children and adolescents with migraine: an Austrian monocentric, cross-sectional questionnaire study. BMC Pediatr 2019;19(1): 164 [Epub: 24. Mai; doi: 10.1186/s12887-019-1537-0]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191319

Frage 1: Welches Begleitsymptom war in der Migräne-Gruppe am häufigsten?

- A Übelkeit
- B Photophobie
- C Phonophobie
- D Schwindel
- E keine Antwort ist richtig

Frage 2: Welche/r Aspekt/e der Kinder/Jugendlichen mit Migräne erwies sich als signifikant beeinträchtigt?

- A Körperlichkeit
- B Emotionen
- C soziale Funktionen
- D schulische Funktionen
- E keine Antwort ist richtig

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

1 x täglich
AUBAGIO®
teriflunomid 14mg
Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.

 AUBAGIO® – damit das
Leben wieder den Ton
angibt.

AUBAGIO® 14mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. 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. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. >65J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10–18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0–10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB mit Leukozyten und Thrombozyten bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großes BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhö. 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 Erhö. 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. u./od. bedeutendem Alkoholkonsum. RR-Erhö. mögl., regelmä. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt, Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwägen, vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandlg. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Eine mittl. Abnahme d. weißen Blutkörperchen von weniger als 15%, basierend auf Baseline-Werten wurde beobachtet. B. Pat. mit vorbesteh. Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie b. Pat. mit beeinträcht. Knochenmarkfkt. oder erhöhtem Risiko f. Knochenmarksuppression ist Risiko hämatologischer Erkrankungen erhöht; b. Auftreten sollte das Verfahren z. beschleunigten Elimination erwogen werden. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe v. Aubagio u. jegl. and. myelosuppr. Ther. beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d.V.a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr., dann 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-Ratel). 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. Immun syst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einsch. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (<100G/l). **Immun syst.:** Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf. reakt., Anaphylaxie, Angioödem. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschm. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig Palpitationen. **Gefäße:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust, Mediast.:** Nicht bek. interstit. Lungenerkr. **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. **Leber/Galle:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. **Stoffw./Ernähr.-stör:** Nicht bek. Dyslipidämie. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Gelegentl. Nagelerkr. Nicht bek. schw. Hautreakt. **Skelettmuskul., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz, Asthenie. **Untersuch.:** Häufig 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.: 0800-043696 (kostenfrei). **Stand:** Mai 2019 (GZDE.AUBA.19.06.0373(1))

1903_AUB_A - GZDE.AUBA.19.06.0393

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME 

Metaanalyse zur Migräne-Prophylaxe

Wirken Coenzym Q10 und Magnesium?

Seit Jahr und Tag wird diskutiert, ob sich bestimmte Vitamine, Mineralien und andere Nahrungsergänzungsmittel zur Prophylaxe der Migräne eignen. Nun befassten sich kanadische Wissenschaftler mit der Frage im Rahmen einer systematischen Übersicht und Metaanalyse. Nur Studien zu Coenzym Q10 und Magnesium ließen sich sinnvoll auswerten.

Nur 17 abgeschlossene Placebo-kontrollierte Studien (RCT's) mit 40 bis 300 Teilnehmern erfüllten überhaupt die Einschlusskriterien. Da mindestens zwei Studien mit analysierbaren Daten Bedingung war, konnten nur fünf Studien metaanaly-

KOMMENTAR

Aufgrund unzureichender Evidenz lässt sich weder bestätigen noch ausschließen, dass Coenzym Q10 und Magnesium in der Migräne-Prophylaxe Erwachsener wirksam sind, so das wenig befriedigende Ergebnis dieser Metaanalyse. Zu beiden Substanzen – und natürlich zu den übrigen Stoffen auch – müssen qualitativ genügende RCT's durchgeführt werden. Angesichts der schlechten Studienlage kritisieren die Autoren die unkritische Propagierung dieser Behandlungsoptionen.

tisch ausgewertet werden: zwei zu Coenzym Q10 und drei zu Magnesium.

Primäre Endpunkte waren Migräne-Häufigkeit (Anzahl der Attacken) und -Dauer (Stunden), sekundäre Parameter bestanden u. a. in Attackenschwere und Migräne-Tagen. Zudem wurden Heterogenität der Studien (I²) und Evidenzgrad bewertet.

Verglichen mit Placebo verringerte Coenzym Q10 bei Erwachsenen in zwei Studien mit 97 Teilnehmern nicht-signifikant a) die Migräne-Häufigkeit pro Monat (mittlerer Unterschied -0,44 Attacken; I²: 53%), b) die Dauer (-1,97 h; I²: 0%) und c) die Schwere (Ratio of Means [RoM] -0,05; I²: 0%). Die Evidenz war jeweils mäßig.



Magnesium reduzierte vs. Placebo in drei Studien mit 226 Teilnehmern den Schweregrad der Migräne nicht-signifikant (RoM -0,17; I²: 48%; geringe Evidenz). Migräne-Häufigkeit und -Dauer unter Magnesium wurden aufgrund der außerordentlich hohen Heterogenität (I²: 88% in vier Studien mit 266 Teilnehmern bzw. I²: 87% in einer Studie) nicht ausgewertet. Die Wirksamkeit anderer Substanzen, darunter Multivitamin-Präparate, Folsäure, Vit. B₆, Vit. B₁₂, Vit. D, konnten mangels hinreichender Daten nicht bewertet werden. **HL**

Okoli GN et al.: Vitamins and minerals for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2019; 46(2): 224-33
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191347

Fremanezumab zur Prophylaxe der Migräne-

Potenzial für ein besseres Leben der Patienten

Dass der gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichtete Antikörper Fremanezumab das Potenzial hat, das Leben vieler Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne entscheidend zu verbessern, legten jetzt Experten auf einem Teva-Satellitensymposium auf dem 5. EAN-Kongress in Oslo dar. Aktuelle Daten zeigen die Langzeitwirksamkeit von Fremanezumab und das Ansprechen therapieschwieriger Patienten.

Fremanezumab ist der einzige zugelassene CGRP-Antikörper, bei dem die Patienten zwischen einer monatlichen Gabe und einer Quartalsdosis wählen können. In den Phase-III-Studien des HALO-Studienprogramms wurden seine Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit nachgewiesen: Bei einer Nebenwirkungsinzidenz auf Placebo-Niveau reduzierte dieser CGRP-Antikörper bei Patienten mit chronischer Migräne (CM) die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage vs. Baseline nach drei Monaten um 4,6 Tage (1 x monatl.) bzw. um 4,3 Tage (Quartalsdosis) (je p < 0,0001 vs. Placebo). Bei Patienten mit episodischer Mi-

gräne (EM) betrug dieser Rückgang 3,7 bzw. 3,4 Tage (je p < 0,0001 vs. Placebo).

Die Langzeitwirksamkeit zeigte Prof. Zaza Katsarava, Unna, anhand einer HALO-Extensionsstudie auf: Bei den CM-Patienten stieg die Dreimonats-Ansprechrates unter Fremanezumab von 45% (1 x monatl.) bzw. 41% (Quartalsdosis) auf 59% bzw. 54% zwölf Monate später an. Bei den EM-Patienten kam es im gleichen Sinne zu einer Responder-Zunahme von 51% bzw. 49% auf 68% bzw. 66%.

Dass auch Patienten, die auf zwei bis vier prophylaktische Behandlungen nicht ausreichend angesprochen hatten, von Fre-

manezumab profitieren, belegen die Daten der FOCUS-Studie (n=838). Bei diesen schwer zu behandelnden CM- und EM-Patienten ging die Zahl der monatlichen Migräne-Tage durchschnittlich um etwa vier Tage zurück (Placebo: -0,6 Tage; p < 0,0001). Wie in den Zulassungsstudien auch sprachen die Teilnehmer mit einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage schon nach vier Wochen (p < 0,0001) schnell an.

Rascher Wirkeintritt, gute Verträglichkeit und lange Applikationsintervalle – Eigenschaften, die die herkömmlichen Prophylaktika gerade nicht besitzen – haben das Potenzial, die Adhärenz der Patienten deutlich zu verbessern. „Die neuen Möglichkeiten der Migräne-Prophylaxe werden“, so Katsarava in Oslo, „das Leben vieler Patienten verändern“. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM „Optimism and opportunities with anti-CGRP biologics in migraine“, 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Oslo, 30. Juni 2019. Unterstützt von Teva

Fremanezumab: Ajoovy®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191357

CIRCLE-Studie bei früher Psychose

KM zum Cannabis-Konsum wirksam?

Nach Ausbruch einer Psychose geht fortgesetzter Konsum von Cannabis mit einem schlechteren funktionellen und klinischen Outcome der Patienten einher. In der Studie CIRCLE wurde nun untersucht, ob ein Kontingenz-Management-Programm (KM) zum Cannabis-Konsum die Anzahl akutenpsychiatrischer Aufnahmen verringern kann.

Über Early Intervention in Psychosis (EIP)-Dienste wurden für die Studie CIRCLE in England 511 Cannabis-konsumierende (und zumeist -abhängige) Patienten zwischen 18 und 36 Jahren mit kürzlich diagnostizierter (affektiver oder nicht affektiver) Psychose rekrutiert. Sie wurden webbasiert zu einem zwölfwöchigen KM plus Psychoedukations(PE)-Paket (sechs Sitzungen) oder zu einem Kontrollarm mit PE allein randomisiert. Eine Cannabis-Abstinenz wurde mit maximal 240 GBP belohnt. Primärer Endpunkt war die Zeitspanne bis zur ersten psychiatrischen Akutaufnahme über 18 Monate. 272 (98%) bzw. 259 Patienten (95%) konnten ausgewertet werden.

Der Cannabis-Konsum wurde in der KM-Gruppe nur geringfügig reduziert (Hazard Ratio: 0,86). Nach 18 Monaten waren 90 Teilnehmer (33%) der KM-Gruppe und 85 (30%) der Kontrollen mindestens einmal akutenpsychiatrisch aufgenommen worden. Zudem fand sich im Zeitraum bis dahin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR: 1,03). Nur die Dauer des Klinikaufenthalts fiel mit median 196 vs. 245 Tagen zugunsten der KM aus.

Zwar ergab die Kosten-Nutzen-Analyse eine Wahrscheinlichkeit für eine Kostenwirksamkeit der KM von 81% (hauptsächlich bedingt durch höhere stationäre Kosten in der Kontrollgruppe), doch war der Kostenunterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. JL

KOMMENTAR

Dieser randomisierten kontrollierten Studie zufolge scheint die KM keine wirksame Maßnahme zu sein, um maßgeblich die Zeit bis zu einer akutenpsychiatrischen Aufnahme zu verkürzen oder den Cannabis-Konsum zu verringern. Diese Ziele stellen eine Herausforderung dar, für die es, so die Autoren, vermutlich eines substanzialen anderen Ansatzes bedarf.

Sheridan Rains L et al.: Clinical and cost-effectiveness of ... BMC Med 2019 17(1): 161 [Epub 15. Aug.; doi: 10.1186/s12916-019-1395-5]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191320

Frage 3: Welche Aussage zum KM vs. Kontrollen trifft nicht(!) zu?

- A Cannabis-Konsum leicht reduziert
- B Weniger Akutaufnahmen
- C Zeit bis zur akutenpsychiatrischen Aufnahmen nicht signifikant unterschiedlich
- D Klinikaufenthalte weniger lang
- E Kostenwirksamkeit zu 81% wahrscheinlich

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

¹H-MRS bei Patienten mit psychotischer Erstepisode**Korrelieren Glutamat-Signale und Remission?**

Antipsychotika können die Glutamat-Metaboliten in der Protonen-gewichteten Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) senken. Doch steht dieser Effekt auch im Zusammenhang mit Symptomreduktion und -remission? Dies wurde in einer kleinen Studie bei Patienten mit psychotischer Erstepisode untersucht.

Bei 23 Patienten mit erster klinischer Psychose wurden mittels ¹H-MRS die Konzentrationen an Glx (= kombiniertes Glutamin/Glutamat-Signal) im anterioren zingulären Kortex (ACC) und im Thalamus sechs Wochen und neun Monate nach Beginn der Therapie mit Amisulprid bestimmt.

Nach neun Monaten waren zwölf Patienten remittiert (52%), elf nicht. Bei ersteren fand sich im Verlauf eine signifikante Interaktion von Remission und niedrigeren Glx-Signalen im linken Thalamus ($p=0,020$). Im Verlauf kam es in der Nicht-Remissions-Gruppe zu einem Glx-Anstieg im Thalamus ($p=0,031$), nicht aber in der Remissions-Gruppe, der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde signifikant ($p=0,033$). Die Glx-Veränderung im Thalamus während der neunmonatigen Therapie korrelierte signifikant mit der Symptomreduktion nach PANSS ($p<0,05$) (Ausnahme: negative Symptome).

KOMMENTAR

Abnahmen der thalamischen Glx-Spiegel unter erfolgreicher antipsychotischer Therapie könnten eine Verringerung der thalamokortikalen Dyskonnektivität anzeigen. Da diese als ein pathophysiologisches Kernmerkmal der Schizophrenie gilt, stellt die glutamaterge Transmission ein potenzielles Therapietarget dar.

Im ACC gab es keine signifikanten Effekte von Amisulprid auf die Glutamat-Metaboliten – weder im zeitlichen Verlauf noch nach Remissions-Status. Dies galt auch für die Metaboliten N-Acetylaspartat, Kreatin, Myoinositol und Cholin in der ¹H-MRS. JL

Merritt K et al.: Remission from antipsychotic treatment in first ... NPJ Schizophr 2019; 5(1): 12 [Epub 1. Aug.; doi: 10.1038/s41537-019-0080-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191321

Frage 4: Die Glx-Werte zeigten bei den Remittierten eine signifikante Interaktion von Remission mit

- A Abnahmen nur im ACC
- B Abnahmen nur im Thalamus
- C Abnahmen in ACC und Thalamus
- D Anstiegen nur im ACC
- E Anstiegen nur im Thalamus

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

Therapierefraktäre Insomnie

Wirkt die internetbasierte KVT als Add-on?

Im Therapiealltag werden die meisten relevanten Insomnien mit Hypnotika behandelt. In einer kleinen explorativen Studie wurde geprüft, welche Erfolgsaussichten eine zusätzliche computergestützte, internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie (iKVT) bei Patienten mit therapierefraktärer Insomnie hat. Die Ergebnisse fallen überraschend gut aus.

Von den 23 erfolglos mit Hypnotika vorbehandelten Insomnie-Patienten (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI] durchschnittl. > 13 Punkte) erhielten zwölf nur eine Pharmakotherapie (UC). Elf Patienten wurden zusätzlich zur sechswöchigen iKVT

KOMMENTAR

Das sechswöchige iKVT-Programm war in dieser kleinen Studie erstaunlich umfassend und anhaltend wirksam. Limitierend sind u. a. die kleine Fallzahl, die nicht-verblindete Beurteilung, das Fehlen polysomnographischer Befunde und die kurze Nachbeobachtungszeit.

„Insomnia Improvement Internet Program“ (IIIP) mit fünf Lektionen mit KVT-typischen Elementen zu Schlafhygiene, Entspannungstechniken etc. randomisiert. Primärer Endpunkt war die auf verschiedene Variablen bereinigte mittlere Reduktion des PSQI in Woche 6.

In der iKVT-plus-UC-Gruppe ging der PSQI-Wert um 6,11 Punkte, in der UC-allein-Gruppe um 0,40 Punkte zurück ($p < 0,001$). In den allermeisten sekundären Endpunkten gab es nach drei, sechs und zwölf Wochen signifikante Unterschiede zugunsten der



iKVT-Gruppe, so in der Einschlafzeit, Schlaffeffizienz, Anzahl der Arousals, nur nicht in der Gesamtschlafzeit. Zudem nahmen Angstsymptome (nach HADS) und depressive Symptome (nach CES-D) in der iKVT-plus-UC-Gruppe signifikant ab, während sich die Lebensqualität nach EuroQol-5D signifikant verbesserte. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. **HL**

Sato D et al.: Effectiveness of internet-delivered computerized ... J Med Internet Res 2019; 21(4): e12686 [Epub 11. Apr.; doi: 10.2196/12]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191348

Therapie der Narkolepsie

Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist erhöht Wachheit

Für die Dauertherapie von Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und Typ 2 ist Pitolisant ein Mittel der ersten Wahl. Auf dem Fortbildungskolleg der Neuro-Depesche in Frankfurt wurden die Pharmakologie des oral wirksamen Histamin-H3-Rezeptor-Antagonisten/inversen Agonisten des Histamin-H3-Rezeptors im Gehirn, die Wirkung auf Tagesschläfrigkeit und Kataplexien sowie die einfache Handhabbarkeit diskutiert.

Die Narkolepsie äußert sich durch Schlaf-Wach-Störungen wie exzessive Tageschläfrigkeit und gestörter Nachtschlaf, aber auch durch motorische Beschwerden wie Kataplexien, Schlafparalysen und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, erläuterte Dr. Ulf Kallweit, Witten/Herdecke. Das klinische Bild umfasst darüber hinaus neuropsychiatrische Störungen wie Halluzinationen und Depression sowie metabolische Veränderungen, die zu Gewichtszunahme/Adipositas führen. Die chronische, exzessive Schläfrigkeit und das plötzliche Einschlafen „gegen den Willen“ sind häufig das erste und am stärksten behindernde Symptom.

Bei der Therapie der Narkolepsie stehen unter den nicht-medikamentösen Inter-

ventionen Psychotherapie und vor allem Verhaltensmaßnahmen im Vordergrund. „Die Tagesstrukturierung ist dabei zentral“, sagte Kallweit. Abhängig vom Vorliegen einer Kataplexie wird die Narkolepsie nach ICSD-3 in einen Typ 1 und Typ 2 unterschieden. In der medikamentösen Behandlung gilt bei beiden Typen Pitolisant (4,5 bis 36 mg/d) als ein Mittel der ersten Wahl. Der Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist/inverse Agonist des Histamin-H3-Rezeptors erhöht die Histamin-Freisetzung im Gehirn. Außerdem moduliert Pitolisant auch andere Neurotransmittersysteme: So wird z. B. die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin verstärkt. Dadurch erhöhen sich Wachheit und Aufmerksamkeit.

Bei einer Plasma-Halbwertszeit von 10-12 h wird Pitolisant nur einmal täglich (morgens) in einer Dosierung von bis zu 36 mg eingenommen „und wirkt über den ganzen Tag“, betonte der Experte.

In großen Placebo-kontrollierten Studien reduzierte Pitolisant die Tagesschläfrigkeit vergleichbar deutlich wie Modafinil. Anders als durch Modafinil werden auch die wöchentlichen Kataplexie-Episoden signifikant reduziert. Das nur zur Therapie der Narkolepsie Typ 1 zugelassene Natrium-Oxybat verringert Kataplexien ebenfalls wirksam, muss jedoch auf zwei gleiche Einzeldosen verteilt eingenommen werden (beim Zubettgehen und dann 2,5-4 h später nochmals) und ist daher „etwas kompliziert zu handhaben“, sagte Kallweit in Frankfurt. Bei der Narkolepsie kommen oft Kombinationen zum Einsatz. So kann, betonte er, Pitolisant u. a. mit Natrium-Oxybat oder Modafinil kombiniert werden. **GS**

FORTBILDUNGSKOLLEG Neuro-Depesche „Neurologische Schlafstörungen in der Praxis: richtig erkennen und behandeln“, Frankfurt, 16.02.2019. Mit freundlicher Unterstützung von Bioprojekt Pharma Pitolisant: Wakix®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191313

Komplexproteinfreies BoNT/A: Xeomin®

Jetzt auch Sialorrhoe behandelbar

Bei fokalen Dystonien gilt Botulinumtoxin vom Typ A (BoNT/A) als Therapie der Wahl. Das Spektrum der Indikationen des bisher einzigen komplexproteinfreien BoNT/A-Präparates IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) – Blepharospasmus, zervikale Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten – hat sich mit Zulassung am 28. August 2019 auf die chronische Sialorrhoe bei neurologischen Grunderkrankungen bei Erwachsenen erweitert. Auf einem Satellitensymposium von Merz beim Deutschen Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen in Düsseldorf erläuterten Experten die aktuellen Therapieoptionen mit IncobotulinumtoxinA.

Auf dem Symposium (Vorsitz Prof. Dr. Jörg Müller, Berlin) stellte Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach, die SIAXI-Studie dar.

Große Doppelblindstudie SIAXI

In diese erste zulassungsrelevante Phase-III-Studie eines BoNT/A-Präparates zur chronischen Sialorrhoe wurden 184 Erwachsene mit neurologischen Grunderkrankungen eingeschlossen, darunter mit ca. 70 % am häufigsten eine Parkinson-Erkrankung, gefolgt von Schlaganfall mit knapp 18 %. Zur Reduktion der Ruhe- und Reizsekretion erhielten sie nach 2:2:1-Randomisierung zu Beginn der Doppelblindphase einmalig bilaterale Injektionen von 75 U oder 100 U IncobotulinumtoxinA im fixen Dosis/Volumen-Verhältnis (3:2) oder aber von Placebo in die Glandulae parotis und submandibularis.¹

Speichelfluss massiv verringert

Ein sehr hoher Anteil von 173 Patienten (94 %) beendete die 16-wöchige Doppelblindphase und 151 (87,3 %) die Verlängerungsphase über weitere 48 Wochen.² Im primären Wirksamkeitseindpunkt, dem nicht-stimulierten Speichelfluss-Rate (uSFR, unstimulated Salivary Flow Rate) vier Wochen nach Injektion vs. Baseline, ergab sich in der 100-U-Gruppe eine dem Placebo signifikante Überlegenheit, die auch in Woche 8, 12 und 16 fortbestand (Abb. 1). Sie bestätigte sich auch im Co-primären Wirksamkeitsparameter, der Veränderung der Hypersalivation im Patientenurteil (vier Wochen nach Injektion auf der 7-Punkte-Skala Global Impression of Change, GICS). In den zahlreichen sekundären Endpunkten wie der Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS), im mROMP (modifiziertes

Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's disease) mit den wichtigen Subskalen „Drooling“ und „Sprechsymptomatik“ etc. zeigten sich ganz überwiegend ebenfalls Vorteile für das Verum.¹ Die kontinuierlich zunehmende Reduktion der Speichelfluss-Rate in der Studienverlängerung² (mit weiteren drei Injektionssitzungen) belegt die anhaltende Wirksamkeit, so Jost.

Gute Verträglichkeit

Im Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse (UE) lagen mit <10 % der Patienten unter IncobotulinumtoxinA beinahe auf Placebo-Niveau, betonte Jost. Häufigste UE waren dabei trockener Mund und Dysphagie. Kein schweres UE wurde dem IncobotulinumtoxinA zugeordnet.¹

Seltene Dystonien, Arm-/Schulter-spastik, Antigenität und mehr ...

Die Klassifikation der seltenen Dystonien erläuterte Prof. Dr. Alexander Münchau, Lübeck. Zur Diagnostik der – teils sehr seltenen – isolierten und kombinierten sowie der komplexen Dystonien sind Gen-Tests und der sorgfältige Ausschluss anderer Krankheiten indiziert – gerade im Kindes-

Die chronische Sialorrhoe

bezeichnet einen unkontrollierten Speichelfluss, bedingt durch insuffiziente Oromotorik, verminderte zentralnervöse Kontrolle oder Dysphagien.

- **Ursachen** sind schwere neurologische Defizite bei neurodegenerativen ZNS-Erkrankungen wie dem Parkinson-Syndrom, aber auch Trauma- oder Tumor(-therapie)bedingte Defektstörungen im Kopf-Hals-Bereich oder Neuroleptika-Nebenwirkungen.
- **Klinische Konsequenzen** sind zum einen ständiges Benässen von Lippen, Kinn, Händen, Kleidung etc. und zum anderen das Einlaufen von Speichel in die tiefen Atemwege (mit der Gefahr einer Aspirationspneumonie).
- **Soziale und emotionale Folgen** sind gravierend: Der Speichelfluss beim Sprechen, Essen, Küssen etc. ist demütigend und stigmatisierend und führt oft zum sozialer Rückzug.

und Jugendalter. Kongresspräsident Prof. Dr. Dr. Harald Hefter, Düsseldorf, plädierte bei Armspastik (falls indiziert) für die Anwendung von 500 U IncobotulinumtoxinA: „Je mehr desto besser“, so seine Erfahrung. Dem kommt die geringe Antigenität dieses einzigen komplexproteinfreien BoNT/A entgegen.³ Bis heute wurde in Monotherapie kein einziger Fall eines Antikörper-induzierten Therapieversagens bei behandlungsnaiven Patienten dokumentiert, betonte auch Müller. Wie sich im klinischen Alltag die „eher schwierige“ Injektionstherapie bei Schulterpastik darstellt, demonstrierte Prof. Dr. Tobias Bäumer, Lübeck anhand spezieller Ultraschall-Lehrvideos. Er empfahl das mit Merz entwickelte Anatomie- und Injektions-Tool Sonoguide (Näheres unter: www.xeomin.de).

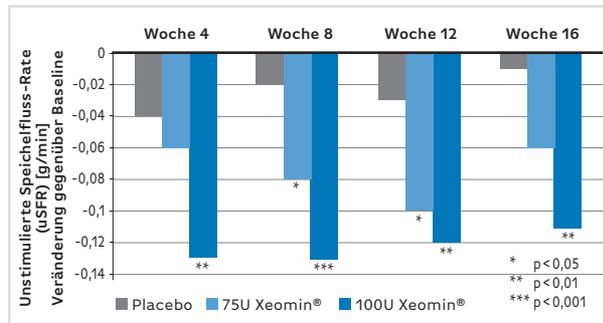


Abb. 1: Signifikante Reduktion des Speichelflusses gegenüber Placebo bis zu 16 Wochen nach der Injektion von 100 U IncobotulinumtoxinA (Xeomin®). Mod nach [1]

Literatur

1. Jost WH et al., Neurology 2019; doi: 10.1212/WNL.0000000000007368; 2. Pagan F et al., Toxicon 2018; 156: S86, Abstract 199; 3. Albrecht P et al., Neurology 2019; doi: 10.1212/WNL.0000000000006688

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
 Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Berichterstattung: Jörg Lellwitz
 Quelle u. a.: Satellitensymposium „XEOMIN®: Neue Wege in der Botulinum Neurotoxin-Therapie“, 8.3.2019, Dt. Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen in Düsseldorf
 Druck: Vogel Druck, Hönning
 © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung von Merz Pharmaceuticals, Frankfurt

Subtile kognitive Einbußen

Parkinson-Patienten mit MoCA screenen?



Zur kognitiven Beurteilung werden verschiedene Screening-Instrumente eingesetzt. Da der bei Demenz etablierte Mini Mental State Test (MMST) bei leichten kognitiven Einschränkungen nicht sehr sensitiv ist, wurde nun auf Costa Rica geprüft, ob das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) bei Parkinson-Patienten ohne subjektive kognitive Beschwerden vielleicht vorteilhafter anzuwenden ist.

40 Parkinson-Patienten (55% Frauen; Durchschnittsalter 76,6 Jahre; durchschnittliche Krankheitsdauer 5,5 Jahre) ohne Beschwerden über kognitive Probleme (MMST \geq 24 Punkte) wurden aufgenommen. Die Schulbildung umfasste im Durchschnitt 7,4 Jahre. 85% nahmen L-Dopa als Teil ihrer Basistherapie

In Bezug auf das Funktionsniveau befanden sich 65% im Hoehn & Yahr-Stadium 1 (37,5%) oder 2 (27,5%). Die basalen und instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens nach der Barthel's Scale of Activities of Daily Living (BADL) bzw. der Lawton's Scale of Instrumental Activities of Daily Living¹² (IADL) waren bestenfalls leicht beeinträchtigt. Eine relevante De-

pression wurde anhand Yesavage Geriatric Depression Scale¹³ (GDS) ausgeschlossen.

Im MMST lag die Punktzahl bei 24 bis 30, durchschnittlich bei 26,7, auf dem Clock Drawing Test wurden 1 bis 10, durchschnittlich 6,8 Punkte erreicht. Niemand wurde danach als kognitiv beeinträchtigt eingestuft. Bei einem MoCA-Score von 11 bis 30, durchschnittlich 20,7, zeigten aber 32 Patienten (80%) mit einer Punktzahl < 26 als etablierter Cut-off-Wert eine leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI).

Dabei ergaben sich zwischen den acht unbeeinträchtigten und den 32 beeinträchtigten MoCA-Patienten in verschiedenen Kategorien tendenzielle oder sogar

THS-Outcome bei frühem Morbus Parkinson

Lebensqualität sagt Lebensqualität voraus



In einer post-hoc-Subgruppen-Analyse der EARLYSTIM-Studie wurde nach Prädiktoren für eine Verbesserung der Lebensqualität nach tiefer Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) bei relativ jungen Parkinson-Patienten gesucht. Eine bessere Lebensqualität wurde vor allem durch eine schlechtere Lebensqualität vor der THS prädiert.

In der EARLYSTIM-Studie bei Parkinson-Patienten mit frühen motorischen Komplikationen war die STN-THS (n = 124) der optimierten medizinischen Behandlung als Kontrolle (n = 127) im primären Endpunkt, der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des Summary Index des Parkinson's Disease Questionnaires mit 39 Items (PDQ-39-SI), nach zwei Jahren überlegen. Jetzt wurde in den klinischen Basisdaten nach Prädiktoren für eine Besserung der PDQ-39-SI-Werte gesucht. Die Patienten wurden nach initialer Lebensqualität in vier Gruppen eingeteilt.

In der univariaten Analyse trugen vier Variablen zum Outcome Lebensqualität bei: PDQ-39-SI zu Baseline (p < 0,0001), depressive Symptome nach BDI (p < 0,001) und nach MÄDRS (p = 0,018) sowie tendenziell die UPDRS-III-Werte im medikamentösen Off (p = 0,216). Doch in der multivariaten Regressionsanalyse blieb – in beiden Therapiegruppen, aber ausgeprägter bei den STN-THS-Patienten – nur eine einzige signifikante Korrelation übrig: Die Veränderung des PDQ-39-SI nach 24 Monaten korrelierte mit dem PDQ-39-SI zu Studienbeginn (p < 0,05). Je schlechter die Lebens-

KOMMENTAR

Die Studie legt nahe, dass MoCA bei PD-Patienten ohne subjektive kognitive Beschwerden mit seiner höheren Sensitivität/Spezifität ein guter Screening-Test und dem MMST deutlich überlegen ist. Ein MCI scheint demnach in dieser Klientel unerwartet häufig zu sein. Dies ist nicht zuletzt angesichts des bei MCI erhöhten Demenzrisikos klinisch relevant.

signifikante Unterschiede, so in visuospatialen/exekutiven Funktionen (p = 0,001), in der Aufmerksamkeit (p = 0,000) und der verzögerten Erinnerung (p = 0,001). JL

Vásquez KA et al.: Montreal Cognitive Assessment scale ... Dement Neuropsychol 2019; 13(1): 78-81
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191322

Frage 5: Wie viele Parkinson-Patienten wiesen nach MoCA ein MCI auf? Ca.

- A einer von zehn
- B zwei von zehn
- C fünf von zehn
- D acht von zehn
- E neun von zehn

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

qualität zu Anfang war, desto stärker hatte sie sich nach 24 Monaten gebessert. Wider Erwarten hatte keines der übrigen demographischen und klinischen Baseline-Merkmale einen signifikanten Einfluss. JL

Schuepbach WMM et al.: Quality of life predicts outcome ... Neurology 2019; 92(10): e1109-e1120 [Epub 8. Feb.; doi: 10.1212/WNL.0000000000007037]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191323

Frage 6: Welche Basisvariable korrelierte in der multivariaten(!) Analyse mit der Lebensqualität nach zwei Jahren signifikant?

- A PDQ-39-SI zu Baseline
- B depressive Symptome nach BDI
- C depressive Symptome nach MÄDRS
- D UPDRS-III-Werte im Off
- E keine Antwort ist richtig

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

5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo

Dual wirkendes Safinamid als Add-on: Die Patienten profitieren umfassend

Über die motorischen Symptome und Komplikationen hinaus bedürfen die vielfältigen nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson, darunter Depression, Fatigue und Schmerzen, der adäquaten Therapie. Dass sich Patienten mit Safinamid (Xadago®) als Add-on zum Goldstandard L-Dopa umfassend und mit Verbesserung der Lebensqualität behandeln lassen, belegen die klinischen Studien ebenso wie die praktischen Erfahrungen. Der Nutzen von Safinamid im Behandlungsalltag und die pathophysiologische Bedeutung seines einzigartigen dualen (dopaminergen und antiglutamatergen) Wirkprinzips standen auf einem von Zambon unterstützten Symposium beim 5. EAN-Kongress in Oslo im Fokus.

L-Dopa induzierte Komplikationen wie Wearing-Off und Dyskinesien lassen sich vor allem anhand der Krankheitsdauer und L-Dopa-Tagesdosis, nicht aber anhand der L-Dopa-Behandlungsdauer vorhersagen, schilderte Prof. Javier Pagonabarraga, Barcelona. Er sprach sich daher für eine rechtzeitige (möglichst niedrig dosierte) dopaminerge Therapie aus, nämlich „sobald ein Patient unter funktionellen Beeinträchtigungen leidet“.

Antiglutamaterges Wirkprinzip

Unter L-Dopa kommt es allerdings u. a. zur vermehrten Expression glutamaterger Rezeptoren, die motorische Komplikationen begünstigen können. So stellt die Eindämmung der übermäßigen glutamatergen Transmission einen sinnvollen Therapieansatz dar.^{1,2} Mit seiner dopaminergen plus antiglutamatergen,

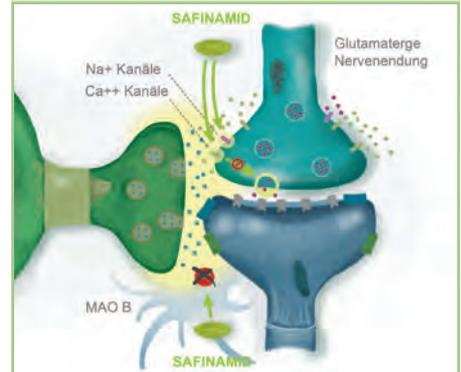
L-Dopa-einsparenden Wirkung hat sich das gut verträgliche Safinamid bewährt.

Nicht-motorische Symptome deutlich gebessert

Dass Safinamid bei Parkinson-Patienten in mittleren bis späten Stadien die Motorik insgesamt positiv beeinflussen, Fluktuationen wie Wearing-Off längerfristig kontrollieren und klinisch relevante Dyskinesien reduzieren kann, zeigen u. a. Daten der Studien 016 und 018.^{3,4}

Darüber hinaus hat die Zusatztherapie mit Safinamid in vielen Studien die nicht-motorischen Symptome deutlich verringert^{5,6,7} – in einer aktuellen italienischen Praxisstudie an Patienten mit motorischen Fluktuationen insgesamt um 26% (Details s. Abb.1).⁸ Dass Safinamid die bei M. Parkinson häufigen Schmerzen stärker als jede andere medikamentöse und

Dopaminerge plus antiglutamaterge Wirkung



Neben der klassischen dopaminergen Wirkung durch Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) B moduliert Safinamid präsynaptisch spannungsabhängige Na⁺-Kanäle und – in geringerem Umfang – Ca⁺⁺-Kanäle. Dadurch wird die lokal übermäßige Glutamat-Freisetzung gesenkt.

„Aus meiner Sicht“, so Pagonabarraga in Oslo, „ist die Kontrolle der glutamatergen Hyperexzitabilität ebenso wichtig wie die Förderung der dopaminergen Transmission“.

sonstige Intervention verringert, belegt eine große, unabhängige Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien.⁹

Den Zusatznutzen von Safinamid in der klinischen Praxis, hob Pagonabarraga in Oslo hervor, „sehen wir nicht unter allen Medikamenten, die gegen motorische Komplikationen eingesetzt werden“.

Literatur:

1. Ouattara B, *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1286-95;
2. Gardoni F, *J Neurosci* 2006; 26: 2914-22;
3. Borgohain R et al., *Mov Disord* 2014; 29: 229-37;
4. Borgohain R et al., *Mov Disord* 2014; 29: 1273-80;
5. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, *Rev Neurol* 2017; 65(10): 433-38;
6. Mancini F et al., *Neurol Sci* 2018; 39(4): 733-9;
7. Jost W et al., *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 624-34;
8. Bianchi MLE et al., *Neurol Sci* 2019; 40(2): 275-9;
9. Qureshi A et al., *Neuroepidemiology* 2018; 51(3-4): 190-206

Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media

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

Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Satellitensymposium „Optimizing levodopa therapy: searching for the evidence, looking beyond the data“, 1. Juli 2019, 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo

Druck: Vogel Druck, Högberg

© 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Zambon

GmbH, Berlin

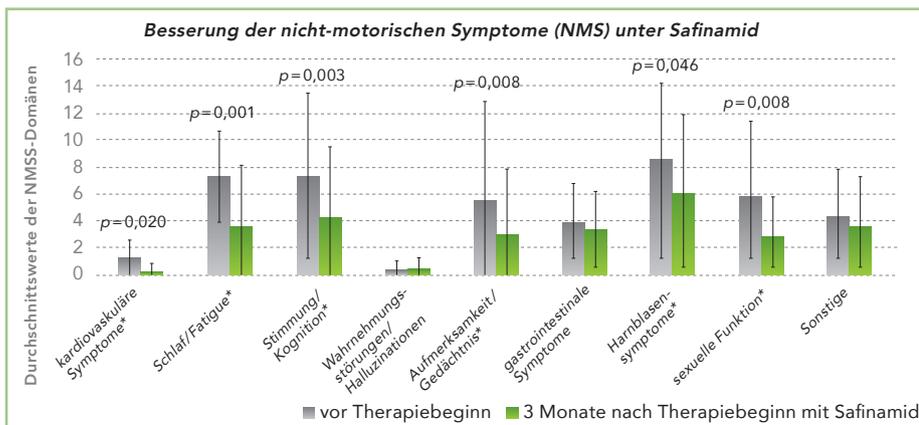


Abb. 1: Die verschiedenen nicht-motorischen Parkinson-Symptome besserten sich nach nur dreimonatiger Safinamid-Therapie deutlich – meist mit statistischer Signifikanz (*). Abb. mod. nach [8]



Akuttherapie der Migräne mit Lasmiditan

Sicherheitsanalysen der beiden Phase-III-Doppelblindstudien SAMURAI und SPARTAN zeigen, dass der (hirngängige) selektive 5-HT_{1F}-Agonist Lasmiditan in der Akuttherapie von Migräne-Patienten sehr gut vertragen wird. Häufigste (ZNS-)Nebenwirkungen waren u. a. Schwindel, Parästhesie, Schläfrigkeit, Übelkeit und Muskelschwäche. Der 5-HT_{1F}-Agonist weist im Gegensatz zu den Triptanen keine vasokonstriktive Wirkung auf. So kam es in den Studien auch zu keinen ischämischen Ereignissen. Nur in sieben Fällen (und in zwei unter Placebo) traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Kein Patient verstarb.

Krege JH et al.: Safety findings from phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia* 2019; 333102419855080 [Epub 5. Juni; doi: 10.1177/0333102419855080]

ADHS: Psychosen unter Stimulanzien? Ist das Psychose-Risiko bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ADHS unter verschiedenen Stimulanzien unterschiedlich? Die Vergleich anhand von Krankenkassendaten (2004 bis 2015) ergab unter 110.923 mit Methylphenidat und 110.923 mit Amphetaminen behandelten Patienten eine psychotische Episode in 106 (0,10%) bzw. 237 Fällen (0,21%) (Hazard Ratio für Amphetamine: 1,65). Die absolute Zahl von einer Psychose auf 660 Behandelte darf als relativ gering angesehen werden.

Moran LV et al.: Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1128-38

Triple-Chronotherapie wirkt Dass eine sechstägige Dreifach-Chronotherapie aus partiellem Schlafentzug plus Lichttherapie plus Schlafstabilisierung antidepressiv wirksam ist, belegt eine kleine russische Studie mit 35 stationär behandelten Patienten mit mittelschwerer, nicht-saisonalen, unipolarer Depression. Die Depressivität nach der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) und dem Beck Depression Inventory-II nahm bei den Patienten schon nach der ersten Nacht und danach anhaltend signifikant ab. Bei gewissen Vorteilen für das weiße Licht (gegenüber orangefarbenem Licht) und einer höheren Lichtintensität hinsichtlich der Responderrate ergaben sich doch insgesamt zwischen den Techniken keine maßgeblichen Unterschiede.

Danilenko KV et al.: A 6-day combined wake and light therapy trial for unipolar depression. *J Affect Disord* 2019; 259: 355-361

Vergleich mit Borderline-Patienten

Emotionale Dysregulation bei ADHS-Patienten?

Die Symptome einer ADHS überlappen sich teilweise mit denen einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD). Dies erschwert manchmal die Differenzialdiagnose, zu der auch eine emotionale Dysregulation in Form von Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, geringer Frustrationstoleranz etc. gehört. Ein französisch-schweizerisches Team untersuchte nun an mehr als 400 Patienten die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in verschiedenen Aspekten der emotionalen Kontrolle und Coping-Strategien.

Die Studie umfasste französischsprachige ambulante Patienten eines spezialisierten Zentrums in Genf. Bei 279 Patienten war eine ADHS diagnostiziert worden, bei 70 eine BPD. 60 Patienten hatten eine ADHS plus eine BPD-Diagnose aufgewiesen. Die drei Gruppen wurden mithilfe verschiedener Skalen untersucht, darunter die emotionale Dysregulation (ED) mit der Emotion Reactivity Scale (ERS) und kognitive Emotionsregulations-Strategien mit dem Cognitive Emotional Regulation Questionnaire (CERQ).

Die ADHS-Patienten zeigten mit einer ERS-Gesamtpunktzahl von 47,38 eine stärkere ED als Patienten aus kommunalen und lokalen psychiatrischen Kliniken (36,66; $p < 0,001$) und auch als Personen der Bevölkerung (35,02; $p < 0,001$). Die ADHS-Patienten waren von der ED aber vergleichsweise weniger stark betroffen als die beiden übrigen Gruppen: BPD- und BPD+ADHS-Patienten erzielten in jeder ERS-Subskala (Sensitivität, Intensität und Persistenz) und im ERS-Summenscore schlechtere Werte (je $p < 0,001$): Die

ADHS-Patienten mit komorbider BPD wiesen den höchsten ERS-Summenwert auf (66,61), wengleich sie sich von den BPD-Patienten (63,01) darin nicht signifikant unterschieden.

Weitere Befunde: Die ADHS-Patienten setzten nach CERQ häufiger adaptive und seltener nicht-adaptive kognitive Strategien ein als die BPD-Patienten (je $p < 0,001$). Sie waren aber auch stärker beeinträchtigt als das Kontrollsample. Ähnliche Defizite wie die BPD-Gruppen wies die ADHS-Gruppe dagegen in der Selbstwahrnehmung und in der Wahrnehmung anderer auf.

Darüber hinaus war eine ED (wie andere Befunde auch) signifikant mit der Schwere der ADHS-Symptomatik nach der ADHD Self-Report Scale für Erwachsene assoziiert. JL

Rüfenacht E et al.: Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2019; 6: 11 [Epub: 18. Juli; doi: 10.1186/s40479-019-0108-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191324

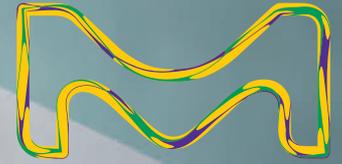
Frage 7: Welche ERS-Summenwerte erzielten die ADHS-, BPD und ADHS+BPD-Patienten?

- A 36,66 vs. 63,01 vs. 66,61
- B 47,38 vs. 63,01 vs. 66,61
- C 36,66 vs. 47,38 vs. 63,01
- D 35,02 vs. 36,66 vs. 47,38
- E 36,66 vs. 63,01 vs. 66,61

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

KOMMENTAR

Die emotionale Dysregulation (ED) ist ein mit bis zu 70% der erwachsenen Betroffenen häufiges und wichtiges Symptom der ADHS. Es hat erheblichen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung, das globale Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten und ihre Prognose hat. Die ED ist bei ADHS-Kranken offenbar weniger stark ausgeprägt und für die Psychopathologie weniger „zentral“ als bei BPD-Patienten. Dessen ungeachtet können bei der ED gemeinsame ätiologisch wichtige Mechanismen vorliegen. Nicht zuletzt ist die Komorbidität von ADHS und BPD hoch – je ein Drittel der BPD-Patienten weist ein ADHS und vice versa auf.



20 JAHRE REBIF® 20 JAHRE MEHR ERFAHRUNG

Mehr Power für schöne Momente,
dank des Fortschritts in der MS-Therapie.^{1,2*}

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

1. Kappos et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;0:1–6.
2. F. Auricchio et al. Expert Opinion on Drug Safety. 2017 16:12, 1359-1371.
* 86% der mit der hohen Dosis von Rebif® behandelten Patienten hatten nach 15 Jahren einen EDSS < 6.

Bezeichnung: Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Aisfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung; Fertigspritzen:** Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. **Patronen:** Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Fertipen:** Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm, 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) **zusätzlich:** einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70% der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30% der Patienten treten Reaktionen a. d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100 < 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000 < 1/100$; selten: $\geq 1/10.000 < 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **Sehr häufig:** Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. **Gelegentlich:** Schilddrüsenendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z.B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria, **Selten:** Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Nephrotisches Syndrom, Glomerulonephritis, Zellulitis an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können, Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklappen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendl. im Alter von 2–17 Jahren, die Rebif® 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren **Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen:** Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig. Version 01**

<https://nemos-net.de>



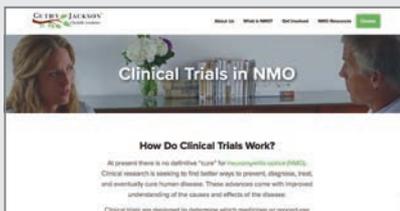
Die 2008 gegründete Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) kümmert sich um die Vernetzung regionaler, nationaler und internationaler klinischer und wissenschaftlicher Aktivitäten zur NMO für Ärzte und Patienten. Auf der Website werden Hinweise zur Diagnostik und Therapie sowie eine Liste spezialisierter Zentren geboten. Aktuell werden diverse Veranstaltungen angekündigt.

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de



Hier lässt sich u. a. das Qualitätshandbuch MS/ NMOSD herunterladen, das auch Empfehlungen zur praktischen Therapie der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen enthält. Auf der Website werden beispielsweise auch Patientenaufklärungsbögen zu den NMOSD-Therapien zum Download angeboten.

<https://guthyjacksonfoundation.org/clinical-trials>



Nicht nur Patienten bietet die US-amerikanische Guthy-Jackson Charitable Foundation umfangreiche Infomaterialien rund um die NMO-SD. Unter der genannten URL finden sich Webinare zu den drei wichtigen Therapiestudien PREVENT, Sakura Star und N-Momentum.

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Therapierefraktäre Depression in Europa

Lebensqualität in allen Aspekten verringert

Bis zu 30% der Patienten mit einer Major Depression gelten als therapierefraktär. In einer Querschnittsstudie wurden nun bei diesen Patienten die persönlichen und wirtschaftlichen Belastungen in fünf europäischen Ländern untersucht. Der Fokus lag auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Arbeitsproduktivität und der Nutzung medizinischer Ressourcen.

Die Stichprobe dieser retrospektiven Beobachtungsstudie stammt aus der 2017 in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich (UK) durchgeführten National Health and Wellness Survey. Von 52.060 Teilnehmern waren 3.308 depressiv. 2.686 wurden nach zuvor spezifizierten klinischen Kriterien als nicht therapieresistent (nTRD) und 622 (18,8%) als therapieresistent (TRD) eingestuft. Beide Gruppen wurden untereinander und mit den nicht-depressiven Personen u. a. bzgl. Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und -aktivität sowie Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen verglichen.

Gegenüber der Gesamtpopulation gaben die Befragten beider Gruppen nach dem EuroQol-5 Dimensions 5-levels (EQ-5D-5 L) signifikante Einbußen bei der Lebensqualität an. Dabei schnitten die TRD-Patienten signifikant schlechter ab als die mit einer nTRD. Bereinigt auf verschiedene Variablen betraf dies niedrigere Werte der mentalen Komponente (MCS: -18,145) und der körperlichen Komponente (PCS: -5,362) (je $p < 0,001$).

Im Short Form 12 fielen die Werte für alle Subdomänen des SF-12 für TRD-Patienten signifikant schlechter aus (jeweils $p < 0,001$): körperliche Schmerzen (-8,771), allgemeine Gesundheit (-11,414), geistige Gesundheit (-15,781), körperliche Funktionen (-7,104), emotionale Rollenfunktion (-17,510), körperliche Rollenfunktion

KOMMENTAR

Die TRD-Patienten dieser europäischen Stichprobe wiesen – nicht ganz unerwartet – sowohl gegenüber der Allgemeinbevölkerung als auch im Vergleich mit den nTRD-Patienten neben etlichen anderen Einschränkungen eine deutlich geringere Lebensqualität auf. Die Autoren betonen, dass für TRD-Patienten in Europa ein großer ungedeckter Bedarf besteht.

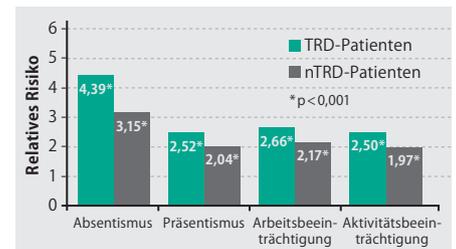


Abb. 1 In allen Items des Work Productivity and Activity Impairment-General Health (WPAI-GH) Questionnaire wiesen die TRD-Patienten stärkere Beeinträchtigungen auf als die nTRD-Patienten.

(-9,523), soziale Funktionen (-14,963) und Vitalität (-11,458).

Außerdem fand sich in der TRD-Gruppe eine stärker beeinträchtigte Arbeitsleistung (Abb. 1). Die Ressourcennutzung im Gesundheitswesen war bei TRD-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls signifikant stärker erhöht als bei den nTRD-Patienten. Die Odds Ratios dafür war bei ersteren dreimal höher (TRD: 15,9 vs. nTRD: 5,4; $p < 0,001$). Die für die TRD-Patienten nachteiligen Befunde ergaben sich über alle fünf Länder hinweg. JL

Jaffe DH et al.: The humanistic and economic burden of ... BMC Psychiatry 2019; 19(1): 247 [Epub 7. Aug.; doi: 10.1186/s12888-019-2222-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191325

Frage 8: In welcher der untersuchten Parameter schnitten die TRD- gegenüber den nTRD-Patienten nicht(!) signifikant schlechter ab?

- A MCS der Lebensqualität
- B PCS der Lebensqualität
- C Arbeitsleistung
- D Ressourcen-Nutzung
- E keine Antwort ist richtig

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

Hochdosierter Johanniskrautextrakt bei Depressionen? Ein Faktencheck!

An Depressionen Erkrankte wünschen sich ein Medikament, das wirkt und gut verträglich ist. Kann ein pflanzliches Antidepressivum wie hochdosierter Johanniskrautextrakt (z. B. STW3-VI, Laif® 900) bei leichten bis mittelschweren Depressionen eine wirksame und verträgliche Alternative zu herkömmlichen synthetischen Wirkstoffen sein? Antworten dazu liefert ein einfacher Faktencheck.

Fakt 1: Erstlinientherapie mit Johanniskraut in der S3-Leitlinie

Die S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ betrachtet Johanniskraut in der Erstlinientherapie bei leichten und mittelschweren Depressionen als eine gleichwertige Option zu synthetischen Antidepressiva¹. Mit Blick auf die Datenbasis ist dafür eine ausreichend hohe Wirkstoffmenge Voraussetzung, wie sie der hochdosierte Johanniskrautextrakt STW3-VI mit tägl. 900 mg Trockenextrakt bietet. Als pflanzliches Antidepressivum erfüllt er bei klinisch belegter Wirksamkeit die Kriterien evidenzbasierter Medizin.²

Fakt 2: Wirkt auf drei Transmittersysteme

Johanniskrautextrakt weist eine große Bandbreite experimentell belegter pharmakodynamischer Wirkungen auf, die seinen antidepressiven Effekt erklären können. Er wirkt im noradrenergen und serotonergen Neurotransmittersystem als Wiederaufnahme-Hemmer und erhöht gleichzeitig die dopaminerge Aktivität. Der Extrakt interagiert also – anders als viele synthetische Antidepressiva – mit allen drei für die emotionale Regulierung essenziellen Transmittersystemen.³

Fakt 3: Vergleichbar wirksam wie die synthetische Leitsubstanz

In einer umfangreichen Metaanalyse der Cochrane Collaboration² wurden 29 Studien mit insgesamt 5.489 Patienten untersucht, die vorwiegend an mittelschweren Depressionen litten. Dabei erwies sich Johanniskrautextrakt nicht nur Placebo überlegen, sondern auch ebenso wirksam wie synthetische Antidepressiva – bei besserer Verträglichkeit. Zum gleichen Ergebnis kommt eine Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie⁴, in der die „Nichtunterlegenheit“ von STW3-VI gegenüber dem SSRI Citalopram (20 mg/d) bei mittelschweren Depressionen mit Signifikanz nachgewiesen wurde ($p < 0,0001$).

Fakt 4: Bessere Verträglichkeit

STW3-VI war in dieser Studie deutlich besser verträglich als der SSRI:⁴ In der mit Citalopram behandelten Gruppe wurden signifikant mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert als in der Extrakt-Gruppe. (53,2% vs. 17,2%; Placebo: 30%). Eine Studie zur Versorgungsforschung⁵ belegte ebenfalls eine signifikant bessere Verträglichkeit dieses Johanniskrautextrakts gegenüber SSRI

sowie eine höhere Compliance. Allgemein sind typische Nebenwirkungen synthetischer Antidepressiva wie Gewichtszunahme, Sedierung und sexuelle Dysfunktion unter einer Phytotherapie nicht bekannt.⁶

Fakt 5: Patienten für Phytopharmaka offener, als der Arzt denkt

Zwischen Patienten und Arzt besteht eine erhebliche Diskrepanz in der Wahrnehmung: Nach ärztlicher Einschätzung ziehen 55% der Patienten chemische Antidepressiva vor – tatsächlich waren es in der Befragung DeBeNa-Monitor® aber nur 35% der Patienten.⁷ 43% wollten ein pflanzliches Medikament, und weitere 22% waren zumindest offen für ein Phytopharmakon. Details zeigt die Abb. 1.

Fazit: Leitliniengerechte, patientenindividuelle Phytotherapie

Der hochdosierte Johanniskrautextrakt überzeugt bei leichten und mittelschweren Depressionen im Vergleich zu etablierten SSRI mit einer gleichwertigen Wirksamkeit und besseren Verträglichkeit. Die behandelnden Ärzte erhalten mit dem in der S3-Leitlinie empfohlenen Extrakt eine Wahlmöglichkeit, bei der sie eine patientenindividuelle Therapieentscheidung fällen und damit dem Wunsch vieler Patienten nach einer natürlichen Therapieoption entsprechen können. Laif® 900 ist bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden als verschreibungspflichtiges Präparat verfügbar und GKV-erstattungsfähig.

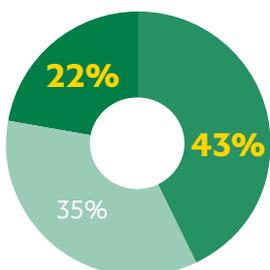
Literatur

[1] S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“; www.leitlinien.de/nvl/depression; [2] Linde K et al., Cochrane Database Syst Rev 2008; Oct 8(4): CD000448; doi: 10.1002/14651858; CD000448.pub3; [3] Reinbold H, Assion H-J, Antidepressiva, PsychoGen Verlag, Dortmund 2015; [4] Gastpar M et al., Pharmacopsychiatry 2006; 39: 66-75; [5] Kresimon J, Rychlik R, Gesundh Ökon Qual Manag 2012; 17: 198-206; [6] Rote Liste®; www.rote-liste.de; [7] DeBeNa-Monitor: Depressionsbehandlung in Deutschland 2018. Repräsentative Befragung. mc markt-consult, Hamburg

Impressum

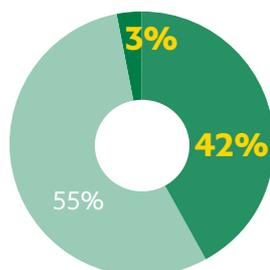
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Das wünscht sich der PATIENT



Patientenpräferenz

Das denkt der ARZT



Arzteinschätzung

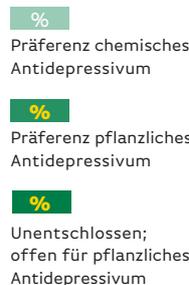


Abb. 1: Medikamentenpräferenz bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Depression: Mehr Patienten (li.) bevorzugen eine pflanzliche Medikation statt eines chemischen Antidepressivums – die befragten Ärzte (re.) gingen vom Gegenteil aus; mod. nach [7]



Experteninterview Einsatz von Tranylcypromin bei therapieresistenter Depression

PD Dr. med. Mazda Adli, Chefarzt der Fliedner Klinik Berlin und Leiter des Forschungsbereichs „Affektive Störungen“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte

Patienten mit einer therapieresistenten Depression (TRD) sind oft einer hohen Krankheitslast ausgesetzt. Der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin (TCP, Jatrosom®) gilt hier als wertvolle Therapieoption. Vorteile, Studienlage und Empfehlungen für die Praxis stellt PD Dr. med. Mazda Adli dar.

Herr PD Dr. Adli, was ist das Besondere an Tranylcypromin?

Adli: TCP nimmt als einziger irreversibler, nicht-selektiver MAO-A/B-Hemmer eine Sonderstellung unter den Antidepressiva ein. Während Präparate wie TZA oder SSRI an Rezeptoren bzw. Transportern wirken, setzt TCP bei einem Enzym an. Die MAO-Hemmung bewirkt eine besondere Wirktrias, die die Konzentration sowohl von Serotonin und Noradrenalin als auch von Dopamin im ZNS erhöht. Darüber hinaus bewirkt es eine Downregulation der α_2 - und $\beta_{1,2}$ -Adrenozeptoren sowie der 5-HT₂- und D_{1,2}-Rezeptoren. Die Bildung neuronaler Wachstumsfaktoren wie GAP-43 und BDNF wird hingegen ebenso verstärkt wie das Dendritenwachstum. Die stressinduzierte Hypersekretion des Corticotropin-Releasing Factor (CRF) wiederum nimmt ab. Alles in allem ein komplexer Vorgang, der vermutlich für die positiven Effekte von TCP vor allem bei TRD sorgt.

TCP hat sich in vielen Köpfen als „Ultima Ratio“ in der Behandlung der TRD gefestigt. Ist diese Einschätzung noch zeitgemäß?

Adli: Diese weit verbreitete Annahme ist historisch begründet, als die Auswahl an Antidepressiva noch sehr übersichtlich war. Angesichts der heute großen Zahl verfügbarer Optionen für die Monotherapie sowie die Kombination und die Augmentation ist das aber überholt. Es sollte daher keine Sorge bestehen, dass die sequenzielle antidepressive Therapie mit dem MAO-Hemmer quasi am Ende ist. Das haben Ergebnisse eines erst kürzlich erschienenen Reviews nahegelegt. Von daher kann auch ein früherer Einsatz des Präparates durchaus sinnvoll sein.

Wie profitieren Patienten von einem früheren TCP-Einsatz denn konkret?

Adli: Patienten mit einer TRD, bei denen also mit zwei oder auch drei Standardwirkstoffen keine Response erzielt werden konnte, kann durch den Wechsel auf ein anderes Wirkprinzip geholfen werden. Die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum erfolgt derzeit allerdings häufig nur innerhalb einer Substanzgruppe. Die Patienten müssen dann unnötige, erfolglose Therapieversuche durchmachen. Hier sollte rechtzeitig eine Umstellung auf TCP erwogen werden. In bestimmtem Maße bringt wahrscheinlich auch die Non-Response auf Standardwirkstoffe eine Art Selektion von potenziellen Respondern auf den MAO-Hemmer mit sich.

Wie bewerten Sie die mit der Gabe von TCP einhergehenden Vorgaben bezüglich einer Tyramin-armen Ernährung? Welche konkreten Tipps geben Sie hierzu Ihren Patienten?

Adli: Wir können den Patienten zum Glück sehr genau sagen, welche Nahrungsmittel sie unter einer TCP-Therapie gar nicht und welche sie nur in geringen Mengen zu sich nehmen dürfen. Meiner Erfahrung nach sind die heutigen Ernährungsgewohnheiten, die ja vor allem auf frische Lebensmittel setzen, tendenziell sowieso tyraminarm. Von daher ist die Umstellung für die meisten Patienten gar nicht so groß. Auf der Internetseite www.raus-aus-dem-stimmungstief.de gibt es übrigens gut aufbereitete Unterlagen, die auf einen Blick verdeutlichen, auf welche Nahrungsmittel unter der Therapie mit TCP (Jatrosom®) verzichtet werden sollte und welche Alternativen es gibt. Letztendlich steht einer abwechslungsreichen und schmackhaften Ernährung während der TCP-Einnahme nichts im Wege. Und für die meisten Patienten wiegt die Aussicht auf Besserung ihrer Symptomatik mehr als die Limitation bei der Verzehrmenge von Schokolade.

Mit freundlicher Unterstützung von
Aristo Pharma, Berlin

Daten zur MD PERFORM-J

Kognitive Defizite und Funktionsniveau

Patienten mit Major Depression (MD) weisen häufig kognitive Beeinträchtigungen auf. In der PERFORM-J-Studie wurden bei schwer depressiven Japanern nach Zusammenhängen zwischen kognitiven Defiziten mit Depressionsschwere und psychosozialen Funktionen gesucht.

Bei 518 ambulant behandelten Patienten (18-65 Jahre) mit schwerer MD (durchschnittlicher MÅDRS-Score 27,0 Punkte) wurde – als Ersttherapie oder als Wechsel von einem anderen Antidepressivum – eine nicht näher bezeichnete antidepressive Monotherapie eingeleitet.

Die Querschnittsanalyse der Baseline-Daten ergab: Mehr als die Hälfte der Patienten (n = 276; 53,3 %) war nach Digit Symbol Substitution Test (DSST) (> 1 Standardabweichung) objektiv kognitiv beeinträchtigt. Subjektive Kognitionsdefizite lagen nach dem Summenwert (≥ 32 Punkte) des Perceived Deficits Questionnaire – Depression (PDQ-D) bei 51,2% der Patienten vor.

Der Schweregrad nach MÅDRS korrelierte signifikant mit der subjektiven Kognition nach PDQ-D. Außerdem waren beide signifikant mit dem psychosozialen Funktionsniveau (nach der Sheehan Disability Scale, SDS) und mit der Arbeitsproduktivität (nach WPAl) sowie mit der Lebensqualität (nach EuroQol-5 Dimension-5) verbunden – sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Analyse.

Mit der objektiven Kognitionsleistung nach DSST korrelierte der Schweregrad nach MÅDRS nicht signifikant. Auch der Zusammenhang mit der Lebensqualität war nur in der univariaten Analyse signifikant. Nach Adjustierung auf Depressionsschwere und andere Faktoren blieb nur der Zusammenhang zwischen schlechten DSST- und SDS-Resultaten signifikant (p=0,026). **HL**

Sumiyoshi T et al.: Relationship of cognitive impairment ... J Affect Disord 2019; 258: 172-8
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191349

REZEPTORSPEZIFISCH

ERPROBT WIRKSTARK^a

PRAKTISCH^b

NEU SEIT JUNI



**Beträchtlicher
Zusatznutzen
durch IQWiG und
G-BA bestätigt⁺**

Migräneprophylaxe mit Aimovig® Volle Dosis 140 mg jetzt in einem Pen!

Novartis strebt ab November 2019 eine eingeschränkte Erstattung für migränekranken Patienten an, bei denen 4 (episodische Migräne) bis 5 (chronische Migräne) zugelassene Vortherapien erfolglos waren (s. Kontraindikation/ Warnhinweis ODER unzureichende Wirksamkeit ODER Unverträglichkeit).

^a In klinischen Langzeitstudien: Ashina M., et al. Neurology. 89(12):1237-1243 (2017) und Tepper S., et al. presented at ASH Annual Scientific Meeting (2018). ^b Selbstanwendung im Fertigpen: Aimovig®, aktuelle Fachinformation. + Für erfolglos vortherapierte Migränekranken, G-BA-Beschluss vom 2. Mai 2019.

Aimovig® 70 mg/ -140 mg Injektionslösung im Fertigpen

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Erenumab (vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird). **Zus.-setz.:** Arzneil. wirks. Bestand.: 1 Fertigpen enthält 70 mg/ -140 mg Erenumab. Sonst. Bestand.: Sucrose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser f. Injektionszwecke. **Anwend.:** Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mind. 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Nebenw. in klin. Studien: **Häufig:** Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen. Reakt. an d. Injektionsstelle. **Verschreibungspflichtig.** **Weit. Hinw.:** Siehe Fachinformation. Stand: Mai 2019 (MS 04/19.03). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

Anfallskontrolle mit hochreinem CBD

In einer Phase-II-Studie an 16 pädiatrischen Patienten mit therapieresistenter Epilepsie (TRE) kam es unter PTL-101, hochreines Cannabidiol (CBD) in einer Gelatinematrix, bei sehr guter Adhärenz (96,3%) zu einer deutlich besseren Anfallskontrolle: Bspw. sank die monatliche Anfallshäufigkeit vs. Baseline bei den elf auswertbaren Kindern um 73,4% ($p < 0,05$). 56% waren Responder, zwei wurden anfallsfrei. Schlafstörungen wurden bei vier Patienten, Schläfrigkeit, Anfallszunahme und Unruhe bei je dreien dokumentiert.

Mitelpunkt A et al.: *The safety, tolerability, and effectiveness ... Epilepsy Behav* 2019; 98 (Pt A): 233-237

Neuromodulation fördert Remyelinisierung

Die Remyelinisierung ist bei Krankheiten wie der MS ein wichtiges Therapieziel. Eine moderate Aktivierung bereits demyelinisierter Axone durch wiederholte Stimulation kann die Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen zu reifen, Myelin-bildenden Oligodendrozyten verstärken. Ultrastruktur-Analysen und Aktionspotenzial-Messungen zeigen jetzt in einer Untersuchung, dass die Remyelinisierung und die funktionelle Wiederherstellung der Nervenleitung aktivitätsabhängig deutlich gefördert wurden. Dies bietet bei demyelinisierenden Krankheiten neue Perspektiven für die Neuromodulation.

Ortiz FC et al.: *Neuronal activity in vivo enhances functional myelin repair. JCI Insight* 2019; 5 [Epub 21. März; doi: 10.1172/jci.insight.123434]

MLK-3-Inhibitor neuroprotektiv?

Dopaminerge Neuronen exprimieren Kinasen gemischter Abstammungslinien, die u.a. die Expression von Zelltod-Genen regulieren. Im MPTP-Modell des Parkinson-Syndroms schützte nun der Kinase-3-Inhibitor (Mixed Lineage Kinases 3; MLK3) der zweiten Generation, CLFB-1134, vor dem Neurotoxin-induzierten Verlust nigraler Zellkörper und striataler Terminale. Der Schutz erfolgt vermutlich dadurch, dass CLFB-1134 (gleichzeitig mit oder nach MPTP gegeben) die Phosphorylierung der Jun-N-terminal-Kinase (JNK) und anderer „Downstream-targets“ der MLK3 verhindert.

Kline EM et al.: *The second generation mixed-lineage ... Exp Neurol* 2019; pii: S0014-4886(18)30695-2. [Epub 8. Mai; doi: 10.1016/j.expneurol.2019.05.002]

Übersicht: Fortschritte in der Therapie der hATTR

ASO und RNAi bessern Neuropathie und Lebensqualität

Die Amyloid-Transthyretin-Amyloidose (ATTR) ist eine progressive, oft tödliche Erkrankung. Mit dem Antisense-Oligonukleotid (ASO) Inotersen und dem RNA-Interferenz-(RNAi)-Medikament Patisiran stehen seit kurzem zwei neuartige Therapien zur Verfügung. In einem Review wurden beide Präparate (und die derzeitige Behandlungslandschaft) unter die Lupe genommen. Im Fokus stand die periphere Neuropathie bei hereditärer ATTR (hATTR).

Die Präparate Inotersen (einmal wöchentlich s.c.) und Patisiran (alle drei Wochen i.v.) reduzieren das amyloidogene Vorläuferprotein Transthyretin um 79% bzw. 81% und greifen damit wirksam in die Amyloid-Kaskade ein.

In der Studie NEURO-TTR ergab sich gegenüber Placebo unter Inotersen – ab dem achten Behandlungsmonat und bis Monat 15 anhaltend – eine signifikante Verbesserung im modifiziertem Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und in der Lebensqualität der Patienten nach dem Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN). In der Studie APOLLO zeigten sich unter Patisiran – ab Monat 9 und bis 18 Monate anhaltend – ebenfalls signifikante Besserungen in der mNIS+7 und der Neuropathie-bezogenen Lebensqualität nach Norfolk QOL-DN.

Anhaltende/r Verträglichkeit und Nutzen des ASO und des RNAi wurden in den Open-label-Verlängerungen von NEURO-TTR bzw. APOLLO belegt. Dass sich beide Präparate in den jeweiligen Subgruppen als wirksam erwiesen, spricht für ihre breite Einsetzbarkeit. Aufgrund von Unter-

KOMMENTAR

Das ASO Inotersen und der RNAi Patisiran stellen in der Behandlung der hATTR einen echten Fortschritt dar. Beide können bei Patienten im Früh- und Spätstadium die periphere Neuropathie verbessern bzw. ihr Fortschreiten verlangsamen oder stoppen sowie die Lebensqualität der Patienten erhöhen.

schieden in Studiendesign, Endpunkten und Patientenpopulationen, so die Autoren, ist ein direkter Vergleich von Inotersen und Patisiran in NEURO-TTR und APOLLO nicht möglich. Wichtige Unterschiede wie Prämedikation, Monitoring-Maßnahmen etc. sind zu beachten.

Andere Therapien wie Lebertransplantation, Tafamidis (in Europa zur Therapie im Frühstadium indiziert) und das NSAID Diflunisal sind mit unklarer Wirksamkeit bei bestimmten Patientengruppen und/oder höherer Nebenwirkungslast verbunden. Daher sind Inotersen und Patisiran bei hATTR die bevorzugten Therapieoptionen. HL

Geriz MA et al.: *Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. Brain Behav* 2019; e01371 [Epub 1. Aug.; doi: 10.1002/brb3.1371]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191350



Foto: mauritius images

HEREDITÄRE TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSE (hATTR)

hATTR-Patienten erleiden aufgrund progressiver Amyloidablagerung Schäden an multiplen Organen und versterben frühzeitig.¹



DENKEN SIE AN hATTR BEI²:

- Polyneuropathie unklarer Ursache (und/oder)
- Bilateralem Karpaltunnelsyndrom (und/oder)
- Herzinsuffizienz (und/oder)
- Orthostatischer Hypotension (und/oder)
- Diarrhö/Obstipation (und/oder)
- Nierenbeschwerden

AKCEA[®]
THERAPEUTICS

Tegsedi[®]
(Inotersen) Injektion
284 mg/1,5 ml

Die Tegsedi[®] Fertigspritze ist für die Therapie von Polyneuropathie in Stadium 1 und 2 bei erwachsenen Patienten mit hATTR zugelassen³

Referenzen: 1. Benson M.D. et al. N Engl J Med 2018; 379: 22–31. 2. Conceição I. et al. J Peripher Nerv Syst. 2016; 21(1): 5–9. 3. Fachinformation Tegsedi[®] (Inotersen). Stand März 2019.

Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: **Wirkstoff:** Inotersen. Jede Fertigspritze enthält 284 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium). **Sonst. Bestandteile:** Wasser f. Injektionszwl., Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). **Wirkstoffgruppe:** noch n. zugewiesen. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandl. v. Polyneuropathie d. Stadium 1 o. 2 b. erwachsenen Pat. m. hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR). **GEGENANZEIGEN:** Überempf. geg. d. Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile; Thrombozytenzahl < 100 x 10⁹/l vor d. Behandl.; Protein-Kreatinin-Quotient i. Urin (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) vor d. Behandl.; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m²; schwere Leberfunktionsstörung. **NEBENWIRKUNGEN:** Sehr häufig: Reaktionen an d. Injektionsstelle, Thrombozytopenie, Anämie, Thrombozytenzahl vermind., Kopfschm., Erbrechen, Übelk., Fieber, Schüttelfrost, peripheres Ödem. Häufig: Eosinophilie, vermind. Appetit, Orthostasesyndrom, Hypotonie, Hämatom, Transaminasen erh., Pruritus, Hautausschlag, Glomerulonephritis, Proteinurie, Nierenversagen, akute Nierenschädigung, eingeschr. Nierenfunktion, grippeartige Erkr., periphere Schwellung, Verfärbung a. d. Injektionsstelle, Kontusion. Stand d. Information: März 2019. Inhaber d. Zulassung: Akcea Therapeutics Ireland Ltd., Regus House, Harcourt Centre, Harcourt Road, Dublin 2, Irland. DE: **VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG**, AT: **REZEPT-, APOTHEKENPFLICHTIG**.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Diese ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Deutschland: Nebenwirkungen sollen dem BfArM angezeigt werden. Formulare und weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de. Österreich: Nebenwirkungen sollen dem Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen (BASG) angezeigt werden. Formulare und weitere Informationen erhalten Sie unter www.basg.gv.at. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

„Better explanations“

Fehldiagnose MS bei jedem vierten Patienten?

In den diagnostischen MS-Kriterien wird stets angegeben, dass sich die jeweilige Symptomatik nicht durch eine andere Ursache besser erklären lassen darf. In welchem Umfang sich diese „Better explanations“ für MS-artige klinische Bilder im Behandlungsalltag tatsächlich finden lassen, wurde in einer Dreijahres-Längsschnittstudie untersucht.

Insgesamt 695 Patienten mit Symptomen, die auf eine MS hindeuten, wurden in einem der 22 Zentren der Rising Italian Researchers in Multiple Sclerosis (RIREMS)-Gruppe einer detaillierten Diagnostik unterzogen. Dies schloss kraniale und spinale MRT-Aufnahmen sowie Liquor- und Blutuntersuchungen ein. Drei Jahre später erfolgte eine klinische und radiologische Nachuntersuchung (1,5T-MRT).

Unter den 667 auswertbaren Patienten wurde gemäß den diagnostischen Kriterien 2017 eine MS bei 401 (60,1 %) und ein CIS bei 103 Patienten (15,5 %) diagnostiziert. Nach dem kompletten Work up wurde bei jedem vierten Patienten (n = 163;

24,4 %) eine „Alternativdiagnose“ gestellt. Am Ende waren ca. 15 % der Teilnehmer ohne eindeutige Diagnose geblieben.

Am häufigsten als MS fehldiagnostiziert worden waren unspezifische neurologische Symptome im Zusammenhang mit atypischen MRT-Läsionen. Dies betraf u. a. Läsionen vaskulären Ursprung (n = 40; 6,0 %), Migräne mit atypischen Läsionen (n = 24; 4,6 %) und eine Neuromyelitis optica (NMO, n = 14; 2,1 %). Andere Diagnosen (≤ 1,0 %) betrafen u. a. rezidivierende Optikusneuritis, Morbus Behçet, Sjögren-Syndrom und ADEM.

Die multivariate Analyse ergab für eine Fehldiagnose folgende unabhängige Prä-

diktoren: keine oligoklonalen Banden (Odds Ratio [OR]: 18,113; p = 0,001), atypische MRT-Läsionen (OR: 10,977 p < 0,001), keine räumliche Dissemination (DIS) (OR: 5,164 p = 0,002) und normale visuell evozierte Potentiale (OR: 3,550; p = 0,008). Anti-Aquaporin-4-Antikörper dienten der NMO-Diagnose, andere Blutbefunde verfehlten die Signifikanz. **HL**

Calabrese M et al.: „Better explanations“ in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology* 2019; 92(22): e2527-e2537 [Epub 1. Mai; doi: 10.1212/WNL.0000000000007573]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191351

KOMMENTAR

Die durch die aktualisierten McDonald-Kriterien immer früher mögliche Diagnose der MS erhöht auch die Gefahr von Fehldiagnosen. Die vorliegende praxisorientierte Beobachtungsstudie ergab eine sehr hohe Rate an Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen, die als MS fehldiagnostiziert wurden. Als „Red flags“ dafür müssen fehlende IgG-OB, fehlende DIS, atypische MRT-Läsionen und normale VEP's gelten. Jeder achte Patienten bliebe auch nach intensiver Untersuchung ohne Diagnose.

Durch klinische und „Real world“-Studien belegt

Teriflunomid: Konsistente Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Neben der Wirksamkeit einer MS-Medikation, die sich durch eine möglichst vollständige Freiheit von Krankheitsaktivität auszeichnet, sind der Erhalt der Lebensqualität und eine hohe Therapiezufriedenheit wichtige Behandlungsziele. Zusammen mit einem vorteilhaften Verträglichkeits- bzw. Sicherheitsprofil lassen sich diese durch das orale Teriflunomid bei vielen RRMS-Patienten erreichen. Zu diesem Schluss kamen deutsche MS-Experten auf einem Presseworkshop von Sanofi Genzyme in Hamburg.

„Die Prognose von Menschen mit MS hat sich nicht zuletzt durch die Möglichkeit einer effektiven Therapie mit immunmodulatorisch wirksamen Arzneimitteln gegenüber früher erheblich verbessert“, sagte Prof. Judith Haas, Berlin. Bei wirksamer Reduktion der Krankheitsprogression können viele Patienten auch auf Dauer ein Leben führen, das hinsichtlich Beruf, Mobilität und Familienplanung nicht von der Krankheit dominiert wird.

Für Teriflunomid liegen nicht nur aus dem umfangreichen klinischen Studien-

programm konsistente Wirksamkeitsdaten vor, das einmal täglich oral einzunehmende Medikament hat sich auch in der „Real world“ bewährt, erläuterte Prof. Sven Meuth, Münster. So zeigen Studien aus dem Behandlungsalltag für Teriflunomid und Dimethylfumarat (DMF) hinsichtlich der Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression eine ähnliche Wirksamkeit, wobei sogar ein vergleichbarer Anteil der Patienten den Status NEDA-3 erreichte – bei geringeren Nebenwirkungen unter Teriflunomid. Auch die Real-

World-Evidenz sollte in die Therapieentscheidungen einbezogen werden. Darüber hinaus sind Patienten mit ihrer Teriflunomid-Behandlung sehr zufrieden, wie Auswertungen des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) ergaben. U. a. war die Therapiezufriedenheit bei Patienten, die von DMF auf Teriflunomid umgestellt wurden, in Woche 48 signifikant angestiegen.

Schließlich besitzt Teriflunomid, mit dem weltweit schon fast 100.000 Patienten behandelt wurden, ein konsistent günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Auch in den Langzeitstudien wurden, sagte Meuth in Hamburg, „keinerlei neuen Sicherheitssignale beobachtet.“ Bislang trat unter einer (alleinigen) Therapie mit Teriflunomid kein einziger PML-Fall auf. **JL**

PRESSEWORKSHOP „5. MS-Special(ists)“, Hamburg, 25. Juni 2019. Veranstalter: Sanofi Genzyme

Teriflunomid: Aubagio®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191358

MS-Patienten auf TB testen

Hierzulande breiten sich seit 2015 Tuberkulose (TB)-Infektionen aus. Wie hoch dieses Risiko unter den immunmodulatorischen MS-Therapien ist, lässt sich aufgrund fehlender Daten schlecht einschätzen. Dessen ungeachtet veröffentlichte das KKNMS jetzt eine grobe Einschätzung und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie.

Das KKNMS teilte die zugelassenen MS-Medikamente in drei Risiko-Kategorien ein. Unter Glatirameracetat und Interferon-beta wird wegen eines fehlenden Risikos kein TB-Test empfohlen. Die meisten Medikamente (Ausnahme Alemtuzumab und Cladribin mit hohem Risiko und speziellem Vorgehen) fallen in die mittlere Risikokategorie: VOR Start einer Therapie mit Dimethylfumarat, Fingolimod, Mitoxantron, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid sollten die individuellen Risikofaktoren erhoben werden (nicht aber unter schon laufenden Therapien).

Risikofaktoren sind u. a. Immigration aus Regionen mit hoher TB-Prävalenz, Leben in der Großstadt, positive TB-Familienanamnese, manifeste TB in den letzten zwei Jahren, Nikotin-, Alkohol- und Drogenmissbrauch, BMI < 20, vorherige Immuntherapien, wiederholte Kortison-Pulse und andere Situationen mit geschwächter Immunabwehr. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollte zumindest eine TB-Testung erfolgen. **HL**

Pressemitteilung des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), 16. Juli 2019 (www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191352

Poster zu Ocrelizumab auf dem 5. EAN

Neue Daten zu Schmerzreduktion und Sicherheit

Mehrere auf dem 5. EAN-Kongress präsentierte Poster befassten sich mit Ocrelizumab bei Patienten mit schubförmiger MS (RMS) und mit progredienten MS-Formen (SPMS, PPMS). Neue Daten zeigen u. a. eine schmerzreduzierende Wirkung des Anti-CD20-Antikörpers und bestätigen das konstant positive Sicherheitsprofil über mehr als fünf Jahre.

Auswertungen der Studien OPERA I und II (bei RMS) und ORATORIO (bei PPMS) ergaben, dass die bei MS-Patienten häufigen und belastenden Schmerzen unter Ocrelizumab verringert werden können: Die anhand des Fragebogens Short Form-36 (SF-36) ermittelten körperlichen Schmerzen waren deutlich seltener als unter Interferon (IFN) beta 1a s.c. bzw. Placebo. Die Schmerzreduktion könnte, so die Autoren, auf einer verringerten Neuroinflammation durch die B-Zell-Depletion beruhen.

Die Sicherheitsdaten aus der gepoolten Analyse aller klinischer Studien (insgesamt 12.559 Patientenjahre [PJ]) bestätigen das konsistente Nutzen-Risiko-Profil der Ocrelizumab-Therapie, wie ein EAN-Poster zeigt. So war die Rate unerwünschter Ereignisse pro 100 PJ auch nach mehr als fünf Jahren gegenüber den zulassungsrelevanten

ten RMS- und PPMS-Studien unverändert. U. a. blieb auch die Inzidenz maligner Neubildungen einschließlich des Brustkrebses bei Frauen unter Ocrelizumab auf dem Niveau epidemiologischer Daten.

Auf dem EAN vorgestellt wurde auch die MANUSCRIPT-Studie zur Langzeitbeobachtung schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) wie schwerwiegende Infektionen im Behandlungsalltag. Es sollen die Daten MS-spezifischer Register von mehr als 5.000 Ocrelizumab-behandelten Patienten über knapp zehn Jahre ausgewertet werden. **JL**

POSTERREPRÄSENTATION Robertson D et al., Poster POD183; Hauser SL et al., ePresentation EPR2072; Wormser D et al., Poster EPO3217; 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Oslo, 29. Juni bis 2. Juli 2019. Poster unterstützt von Roche

Ocrelizumab: Ocrevus®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191359

NeuroDepesche

Impressum

Herausgeber:

GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

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

Geschäftsführung:

Dr. med. Christian Bruer

Redaktion:

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

Anzeigenleitung:

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

Anzeigenverwaltung:

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

Anzeigenpreisliste: 2019 vom 1. Okt. 2018

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: creativdrei Werbeagentur

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.;

€ 69,- zzgl. € 12,20 Inlandspporto (Ausland € 21,80)

ISSN: 1435-5515

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers. Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen. Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können. Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Angaben zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation 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-Presse-schauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

Verleger: Hans Spude

© GfI. Der Medizin-Verlag, 2019



Poster auf dem 5. EAN in Oslo

SPMS: Kognitive Besserung unter Siponimod

Siponimod (BAF312) ist ein neuer Modulator des Sphingosin-1-Phosphat-(S1P)-Rezeptors, der selektiv an S1P1- und S1P5-Rezeptor-Subtypen bindet. Neben deutlichen Besserungen der klinischen und radiologischen Kernparameter in der EXPAND-Studie, hat Siponimod auch die kognitiven Leistungen der Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) signifikant gebessert. Dass sich diese Wirkung in verschiedenen Subgruppen einstellte, belegt ein auf dem 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo präsentiertes Poster.

In die randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie EXPAND wurden 1.651 SPMS-Patienten mit EDSS-Werten von 3,0 bis 6,5 aufgenommen. Siponimod hatte sich Placebo in zahlreichen Endpunkten überlegen gezeigt: so unter anderem in der Reduktion der jährlichen Schubrate (-55%), des T2-Läsionsvolumens (-79%) und vor allem im primären Endpunkt, der Risikoreduktion für eine nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression (CDP) (-21%; $p=0,013$).

Die bei der Mehrheit der SPMS-Patienten beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten wurden durch die Therapie mit Siponimod ebenfalls gebessert. Dies betrifft vor allem die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, wie sie mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) erfasst wird.

Die Patienten unter Siponimod zeigten nach 24 Monaten gegenüber Placebo einen signifikanten Vorteil im SDMT (Differenz 2,30 Punkte; $p=0,0002$). Außerdem war der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Besserung (≥ 4 SDMT-Punkte) unter Siponimod signifikant höher als unter Placebo (34,9% vs. 27,0%; Hazard Ratio [HR]: 1,28; $p=0,0131$). Dagegen war eine klinisch relevante Verschlechterung deutlich unter dem Verum weniger wahrscheinlich (HR: 0,79; $p=0,0157$).

Darüber hinaus ergaben Subgruppen-Analysen nach Vorliegen oder Abwesenheit einer kognitiven Beeinträchtigung zu Baseline (SDMT < 43 bzw. ≥ 43 Punkte), dass die 472 SPMS-Patienten, die zu Baseline noch keine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, signifikant häufiger eine

anhaltende SDMT-Verbesserung erfuhren als unter Placebo (HR: 1,49; $p=0,0126$). Dies spricht für einen möglichst frühen Therapiebeginn mit dem Medikament. Eine anhaltende SDMT-Verschlechterung war in beiden Gruppen, sowohl bei den initial kognitiv beeinträchtigten als auch bei den nicht-beeinträchtigten Patienten, unter Siponimod allerdings jeweils signifikant seltener (HR: 0,72; $p=0,0269$ bzw. HR: 0,76; $p=0,0477$).

Eine weitere als EAN-Poster vorgestellte Analyse der EXPAND-Studie ergab, dass Patienten mit initial hohen Konzentrationen an Neurofilament Light Chain (NfL)-Proteinen (≥ 30 pg/ml) ein signifikant um ca. 41% höheres Risiko ($p=0,0103$) für eine nach sechs Monaten bestätigte relevante SDMT-Verschlechterung aufwiesen als jene mit niedrigen NfL-Konzentrationen.

Siponimod wurde bereits im März 2019 in den USA zur Behandlung der SPMS zugelassen. Der europäische Zulassungsantrag ist gestellt. JL

POSTERPRÄSENTATION Benedict RHB et al.: Poster EPO3212; Kuhle J et al.: Poster EPO2201 präsentiert am 1. Juli bzw. 30 Juni 2019, 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Oslo. Poster unterstützt von Novartis.

Siponimod: Handelsname in den USA Mayzent®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191360

ABONNEMENT

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **NeuroDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

- Ich möchte die **NeuroDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 69,-/Jahr zzgl. € 12,20 Inlandspporto (€ 18,80 Auslandspporto)
- Ich möchte die **NeuroDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 55,-/Jahr

Datum Unterschrift

Anrede/Titel	Vorname	Name
Straße		Hausnummer/Postfach
PLZ	Ort	
E-Mail-Adresse		
Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Multiple Sklerose, Schizophrenie“)		

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089 / 43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

Hinweis: Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter www.gfi-online.de/abo – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

Nach Schädelhirntrauma (SHT)

SSRI erhöhen das Epilepsie-Risiko

Tierstudien zu Veränderungen der glutamatergen und GABAergen Transmission weisen darauf hin, dass die Behandlung mit SSRI das Risiko nach Hirnverletzungen für eine epileptische Anfälle weiter steigern können. Ob diese Antidepressiva-Klasse das ohnehin stark erhöhte Epilepsie-Risiko nach Schädelhirntrauma (SHT) vergrößert, wurde jetzt in einer großen Kohortenstudie in Dänemark untersucht.

In der bevölkerungsbasierten Studie wurden 205.715 Dänen mit SHT (1996 bis 2013) mit je zehn alters- und geschlechtsgemachten Referenzpersonen (n=2.057.150) verglichen. Ausgewertet wurden die Daten von 11.584 bzw. 194.131 SHT-Patienten mit bzw. ohne SSRI-Einnahme, von denen 453 bzw. 4.405 an einer Epilepsie erkrankten. Zusätzlich wurden 47.524 Personen ohne SHT mit SSRI-Exposition eingeschlossen, von denen 495 epileptische Anfälle entwickelten. Nach Anpassung auf diverse Variablen wie Ehestatus, medizinische und neurologische Komorbiditäten wurden die adjustierten Hazard Ratios [aHR] berechnet.

Gegenüber der Vergleichsgruppe von Personen ohne SHT und ohne SSRI-Einnahme als Referenz ging allein die Einnahme von SSRI bei Personen OHNE ein SHT mit einer Zunahme des Epilepsie-Risiko um 31 % einher (aHR: 1,31; 95%-KI: 1,18 - 1,45).

Bei SHT-Patienten ohne SSRI-Exposition war das Epilepsie-Risiko um etwa das Dreifache erhöht (aHR: 3,23; 95%-KI: 3,12 - 3,35). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des SHT monotherapeutisch SSRI erhielten, war es – die Studienhypothese bestätigend – um mehr als das Fünffache erhöht (aHR: 5,61; 95%-KI: 4,88 - 6,45).

Das Epilepsie-Risiko war bei SHT-Patienten auch unter anderen Antidepressiva gesteigert (aHR: 3,00 unter TZA, 7,15 unter MAO-Hemmern [oder Antidepressiva-Kombinationen], 8,12 unter „anderen

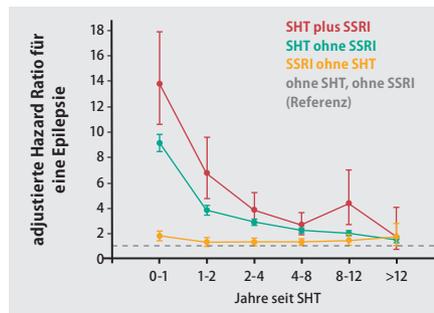


Abb. 1: Epilepsie-Risiko in den drei Gruppen in Abhängigkeit von der Zeitdauer seit dem SHT-Ereignis [Mod nach: Christensen et al.]

Antidepressiva“). Der „superadditive“ Effekt (von SHT und SSRI) wurde für alle Antidepressiva mit Ausnahme von TZA gefunden.

Krampfanfälle können auch noch lange nach dem SHT auftreten. Insgesamt sank das Epilepsie-Risiko in allen drei Gruppen in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach dem Ereignis (Abb. 1). Zusätzlich zeigte sich auch ein deutlicher Effekt der SHT-Schwere, der bei SSRI-Exposition in einer maximalen aHR für eine Epilepsie von 13,44 gipfelte. JL

Christensen J et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of epilepsy after traumatic brain injury - a population based cohort study. PLoS One 2019; 14(7): e0219137 [Epub 19. Juli; doi: 10.1371/journal.pone.0219137]9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191326

Frage 9: Welches Epilepsie-Risiko (aHR) wiesen SHT-Patienten mit SSRI Einnahme auf?

- A 1,31
- B 3,23
- C 5,61
- D 7,15
- E 13,44

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

KOMMENTAR

Die von Zeitdauer seit SHT-Ereignis und Antidepressiva-Typ abhängige Erhöhung des Epilepsie-Risikos ist unter SSRI eindeutig. Den Autoren zufolge sind nun Studien zu der Frage notwendig, ob SSRI in dieser Patientengruppe per se pro-epileptogen sind oder das Risiko auf die der Einnahme zugrunde liegende Krankheit, i.e Depression, Angst etc., zurückzuführen ist.

Dreimal mehr Masern

29-08-2019: Wie die WHO mitteilt, gibt es einen besorgniserregenden Anstieg der Masern-Infektionen: Mit Ausnahme von Nord- und Südamerika (leichter Rückgang) wurden von Januar bis Juli 2019 mit 365.000 bestätigten Fällen fast dreimal so viele Erkrankungen gemeldet wie im gleichen Zeitraum 2018. In den 53 Ländern Europas waren es 90.000. Am stärksten betroffen sind Kongo (> 155.000 Fälle), Madagaskar (127.000) und Ukraine (> 54.000). Albanien, Tschechien, Griechenland und Großbritannien hatten schon 2018 den Status „masernfrei“ verloren.

Mehr Schlaganfälle bei Vegetariern

04-09-2019: Eine Auswertung der 18-jährigen Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ hat ein unerwartetes Ergebnis: Während Vegetarier zu 22% seltener an einer KHK erkrankten (und weniger Myokardinfarkte erlitten) als Fleischesser, wiesen sie ein um 20% erhöhtes Apoplex-Risiko auf. Dies beruht insbesondere auf der um 43% erhöhten Wahrscheinlichkeit für hämorrhagische Schlaganfälle. Bei fischessenden Vegetariern waren diese Vor- und Nachteile jeweils gemildert.

Schutz der Abtreibungsrechte

04-09-2019: Fünf US-amerikanische frauenheilkundliche Ärzterverbände und die Herausgeber des New England Journal of Medicine (NEJM) haben sich in einem Leitartikel vehement für das Recht auf Abtreibung eingesetzt (www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1910174). Schon jetzt zeigten sich in den Bundesstaaten, die die Indikation für eine Abortio stark eingeschränkt haben, negative Folgen für die Gesundheit von Frauen. Der seit 46 Jahren in den USA legale und medizinisch sichere Abbruch, sei ein gesetzliches Recht, das es zu schützen gelte.

USA: Zehnmal mehr Opioid-Tote

05-09-2019: In den letzten fünf Jahren haben sich die Todesfälle durch Verschreibungen synthetischer Opioide, besonders von Fentanyl, in den USA verzehnfacht, so die gemeinnützige Rand Corporation. Bei der Zunahme von ca. 3.000 (2013) auf > 30.000 Fälle (2018) fallen der Einnahme etwa doppelt so viele Menschen zum Opfer wie durch Heroin. In Deutschland spielt Fentanyl als illegale Droge eine zunehmende Rolle.



Deutsche Krankenkassendaten

CAVE: Zu viele Demenz-Patienten erhalten TZA

Bei dementen Patienten, die ja häufig an komorbiden psychiatrischen Störungen wie Depressionen, Angst und Schlafstörungen leiden, wird aufgrund der Gefahr anticholinergter Nebenwirkungen eine restriktive Anwendung trizyklischer Antidepressiva (TZA) empfohlen. Doch wird dies befolgt? Anhand von Krankenkassendaten wurde nun die Häufigkeit von TZA-Verordnungen in Deutschland bei Demenz-Patienten untersucht.

Die Analyse basierte auf Verwaltungsdaten 2014/2015 der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Niedersachsen zu 20.357 älteren Patienten mit Demenz. Im Jahr 2015 wurden 1.125 von ihnen (5,5%) mindestens einmal mit TZA behandelt, davon 31% in allen vier Quartalen. Durchschnittlich waren dies 3,7 (± 2,6) Verordnungen pro Jahr,

die zumeist von Hausärzten (n = 3.336; 67,9%), seltener von Internisten (n = 822; 16,7%) und noch seltener von Psychiatern/Neurologen (n = 660; 13,4%) stammten. Am häufigsten verschrieben wurden Amitriptylin (56,3%), Doxepin (26,8%) und Trimipramin (16,8%).

Die Mehrheit der TZA-behandelten Demenz-Patienten (75,6%) hatte bereits 2014 ein TZA erhalten, bei den übrigen war es die Erstverordnung. In dieser Kohorte (medianes Alter 80 Jahre; 77,4% Frauen) waren depressive Syndrome (nur) bei 764 Patienten (67,9%) kodiert worden. Bei den übrigen dürften andere Gründe für die Ver-

schreibung vorgelegen haben. In einer Subgruppenanalyse wurde die TZA-Verschreibung vor und nach Demenz-Diagnose untersucht. Entgegen der Annahme, dass Ärzte eine TZA-Verschreibung nach der Diagnose aufgrund der aktuellen Richtlinien vermeiden würden, blieb sie nach der jeweiligen Demenz-Diagnose im Wesentlichen unverändert. JL

Hessmann P et al.: Claims data analysis on the dispensing of ... Front Pharmacol 2019; 10: 841 [Epub 24. Juli; doi: 10.3389/fphar.2019.00841]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191327

Frage 10: Wie viele der Demenz-Patienten erhielten 2015 TZA?

- A 3,7%
- B 5,5%
- C 13,4%
- D 16,7%
- E 67,9%

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

KOMMENTAR

Eine relevante Anzahl von Demenz-Patienten in Deutschland erhält entgegen der Leitlinien TZA. Im Hinblick auf die Patientensicherheit sollten die medikamentösen Optionen bei depressiven Demenz-Kranken klarer kommuniziert werden – insbesondere den Hausärzten.

Schutz vor Demenz

Gibt es die kognitive Reserve wirklich?

Es ist eine gängige Annahme, dass ein hoher Bildungsgrad vor einer demenziellen Erkrankung schützt oder diese zumindest verzögern kann. Angesichts der Ergebnisse einer großen Kohortenstudie stellen Forscher nun das Konzept der „kognitiven Reserve“ in Frage.

Sie werteten die Daten zu den Ausbildungszeiten (> 17, 12 - 17 und < 12 Jahre) und dem kognitiven Abbau (anhand einer Testbatterie) älterer Teilnehmer einer klinisch-pathologischen Längsschnittstudie (n=2.899) aus. Die Teilnehmer hatten eine Ausbildungsdauer von 0 - 30, durchschnittlich 16,3 Jahren. 2.005 Personen wiesen jährliche Follow-up-Untersuchungen über mind. vier Jahre auf.

Im Gesamtkollektiv war die Bildung mit dem anfänglichen Niveau der globalen Kognition assoziiert, nicht jedoch mit den kognitiven Veränderungen. Eine Subgruppe von 696 Teilnehmern entwickelte (mit durchschnittlich 87,5 Jahren) eine Demenz. Bei ihnen hatte sich der globale kognitive Abbau im Mittel 1,8 Jahre vor der Diagnose beschleunigt. Aber der Bildungsstatus korrelierte weder mit zeitlichem Beginn noch mit der Rate dieser Progression.

Eine zweite Subgruppe umfasste 752 Verstorbene, die neuropathologisch untersucht worden waren. Bei ihnen beschleunigte sich die globale kognitive Abbauraten durchschnittlich 3,4 Jahre vor dem Tod. Aber ein höherer Bildungsabschluss war

hier nicht mit einem späteren, sondern früheren(!) Beginn des beschleunigten kognitiven Abbaus assoziiert – und stand in keinem Zusammenhang mit der Beschleunigungsrate.

Die dritte Untergruppe bestand aus 405 Verstorbenen mit Demenz und neuropathologischer Untersuchung. Hier war eine höhere Bildung lediglich signifikant mit weniger makro- und mikroskopischen Hirninfarkten assoziiert, nicht jedoch mit den neun übrigen untersuchten Demenz-Markern. Auch in der Gruppe ohne neuropathologische Befunde bestand keine Korrelation mit der kognitiven Verschlechterung.

Schließlich verringerte eine höhere Bildung auch nicht die Assoziation zwischen einer höheren neuropathologischen Belastung und einem schnelleren kognitiven Rückgang. HL

Wilson RS et al.: Education and cognitive reserve in old age. Neurology 2019; 92(10): e1041-e1050 [Epub 6. Feb.; doi: 10.1212/WNL.0000000000007036]

Mehr Infos: www.neurodepesche.de/191328

KOMMENTAR

Die Studie legt nahe, dass der Einfluss des Bildungsstatus auf die Assoziation mit dem prä-morbiden Kognitionsniveau beschränkt ist. Er wirkt sich nicht auf die Progression des kognitiven Abbaus oder die Demenz-typischen neuropathologischen Veränderungen aus.

WIEDER ÜBER LEBEN REDEN:

REAGILA® bei Schizophrenie



NEU:

G-BA-Beschluss

Erstes Antipsychotikum
mit Zusatznutzen*

- Überlegene Wirksamkeit bei überwiegender Negativsymptomatik vs. Risperidon¹
- Gute Wirksamkeit bei Akutsymptomatik²
- Metabolische und endokrinologische Neutralität^{1,2}
- Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens¹
- Einzigartiges Rezeptorprofil mit höchster D₃-Affinität³

* Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Risperidon; Näheres zum Beschluss unter <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>
1 Nemeth et al., Lancet 2017; 1103-13 2 Durgam et al., Schizophrenia Research 152 (2014) pp. 450-457 3 Kiss, J Pharmacol Exp Ther 2010; 333:328-340

Reagila® 1,5 mg Hartkapseln, Reagila® 3 mg Hartkapseln, Reagila® 4,5 mg Hartkapseln, Reagila® 6 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Cariprazin. **Zusammensetzung:** Reagila® 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg: Jede Hartkapsel enth. Cariprazinhydrochlorid entspr. 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg. Sonst. Bestandteile: Reagila® 1,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 3 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 4,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine, weiße Farbe (Schellack, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Simecton). Reagila® 6 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Brillantblau FCF (E133), Allurarot (E129), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). **Anwendungsgebiete:** Reagila® wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen eine Schizophrenie vorliegt. **Gegenanzeigen:** Allergie gegen Cariprazin od. einen der sonst. Bestandteile, bei Anwendung von Arzneimitteln [AM] zur Behandlung folgender Erkrankungen: Hepatitis-C (AM, die Boceprevir und Telaprevir enth.), bakt. Infektionen (AM, die Clarithro-, Telithro-, Erythromycin und Naficillin enth.), Tuberkulose (AM, die Rifampicin enth.), HIV-Infektion (AM, die Cobicistat, Indina-, Nelfina-, Ritona-, Saquinavir, Efavirenz und Etravirin enth.), Pilzinfektionen (AM, die Itra-, Posa-, Vori- und Fluconazol enth.), Cushing-Syndrom (AM, die Ketoconazol enth.), Depressionen (pflanzliche AM, die Johanniskraut enth. und AM, die Nefazodon enth.), Epilepsie und Krampfanfälle (AM, die Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin enth.), Herzerkrankungen (AM, die Diltiazem und Verapamil enth.), Schläfrigkeit (AM, die Modafinil enth.), Bluthochdruck in der Lunge (AM, die Bosentan enth.). **Warnhinweis:** Reagila® 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enth. Allurarot (E129), das allerg. Reaktionen hervorrufen kann. Packungsbeilage beachten. **Nebenwirkungen [NW]:** Sofortige Rücksprache mit dem Arzt bei: schwerer allerg. Reaktion (Fieber, Schwellungen im Bereich des Mundes, des Gesichts, der Lippen od. der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und ev. Hypotonie / seltene NW); Kombination aus Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit od. Schläfrigkeit (Anzeichen für ein malignes neuroleptisches Syndrom / Häufigkeit [HFK] nicht bekannt); unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe od. Muskelschwäche (Anzeichen für Muskelschädigung, die sehr schwerwiegende Nierenprobleme auslösen kann / seltene NW); Symptome (wie Schwellungen, Schmerzen und Rötungen im betroffenen Bein) im Zusammenhang mit Blutgerinnseln in den Venen, insbesondere der Beine. Solche Blutgerinnsel können durch die Blutgefäße in die Lunge wandern und zu Schmerzen im Brustkorb und Schwierigkeiten beim Atmen führen / HFK nicht bekannt; Gedanken od. Gefühle über Selbstverletzung od. Suizid bzw. Suizidversuch / gelegentliche NW. Andere NW: Sehr häufig: Akathisie, Parkinsonismus. Häufig: Angstzustände, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Dystonie, sonst. extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Tachyarrhythmie, verringerter od. gesteigerter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtszunahme, Müdigkeit. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: Erhöhung der Leberwerte, Erhöhung des Kreatinkinase-Werts, ungewöhnliche Blutlipidwerte. Gelegentlich: Depression, plötzliche und schwere Verwirrtheit, Drehschwindel, Dysästhesie, Lethargie, (tardive) Dyskinesie, Libido vermindert/gesteigert, erektile Dysfunktion, Augenreizung, hoher Druck im Auge, Sehschwäche, Akkomodationsfehler, Hypotonie, ungewöhnlicher EKG-Befund bzw. ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen, Bradyarrhythmie, Schluckauf, Sodbrennen, Durst, Dysurie, Pollakisurie, Juckreiz, Hautausschlag, Diabetes. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: ungewöhnlicher Natriumspiegel im Blut, Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie, Anämie, Eosinophilie, erniedrigtes Thyreotropin. Seltene: Krampfanfall, Gedächtnisverlust, Verlust des Sprechvermögens, Photophobie, Katarakt, Schluckbeschwerden, Neutropenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Rhabdomyolyse. HFK nicht bekannt: toxische Hepatitis, AM-entzugssyndrom des Neugeborenen. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Mai 2018. **Zulassungsinhaber:** Gedeon Richter Plc., 1103 Budapest, Ungarn. Repräsentant in Deutschland: Recordati Pharma GmbH, 89075 Ulm.

5th Congress EAN, 29. Juni bis 2. Juli 2019 in Oslo

Neues zu den „Big 7“ der Neurologie

Die European Academy of Neurology (EAN) hat Ende Juni zur größten Neurologie-Konferenz in Europa nach Oslo eingeladen. Auf dem 5. Jahrestreffen kamen mehr als 6.000 Neurologen und Vertreter verwandter Disziplinen zum Wissensaustausch zusammen.

Hier aus den Beiträgen zu den „Big 7“ Epilepsie, Schlaganfall, Kopfschmerz, MS, Demenz, Bewegungsstörungen, neuromuskuläre Krankheiten eine kleine Auswahl.

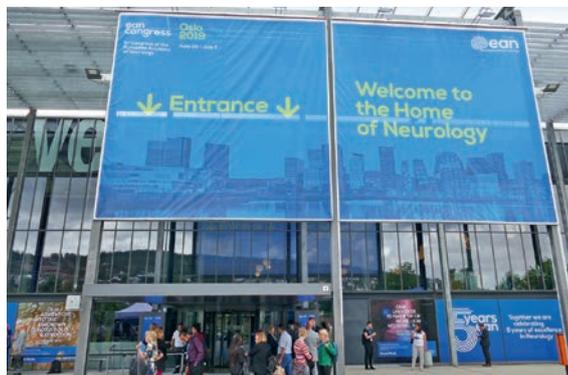
Erhöhtes Krebsrisiko bei MS

Auf ein deutlich erhöhtes Risiko für maligne Neubildungen bei MS-Patienten weist eine norwegische Registerauswertung mit 6.883 MS-Patienten, 8.918 Nicht-MS-Geschwistern und 37.919 Gesunden hin, so *Grytten Torkildsen*, Bergen. Die Beobachtung über > 65-Jahre ergab bei den MS-Kranken ein insgesamt um 14% erhöhtes Krebsrisiko (Hazard Ratio vs. Nicht-MS-Kontrollen: 1,14; 95%-KI: 1,05 - 1,23). Der Zusammenhang war allerdings nur bei den Frauen signifikant. Das erhöhte Risiko betraf vor allem Malignome in ZNS (einschließlich Meningen) und im Harntrakt (HR: 1,50 bzw. 1,51) sowie der Atemwege (HR: 1,66). Verantwortlich könnte, spekulierte *Torkildsen*, u. a. ein vermehrter Nikotinkonsum der Patienten sein. Allerdings ist es auch denkbar, dass Tumore aufgrund der umfassenden MS-Diagnosemaßnahmen häufiger entdeckt werden. Übrigens hatten die MS-Patienten gegenüber ihren Geschwistern insgesamt kein erhöhtes Krebsrisiko (HR: 0,92). Dies ging auf die bei ihnen sehr viel selteneren hämatologischen Krebserkrankungen zurück (HR: 0,55).

Reduzieren Statine die Mortalität bei Patienten mit Demenz?

Eine prospektive Kohortenstudie mit 44.920 Patienten des schwedischen Demenz-Registers (2008 - 2015) weist darauf hin, dass Statine bei Patienten mit Demenz das Überleben verlängern. Die Einnahme von Statinen in den letzten drei Jahren vor der Demenz (n = 16.791) ging mit einer signifikant

geringeren Gesamtmortalität einher (adj. HR: 0,78; 95%-KI: 0,74 - 0,83). Dabei zeigte sich insbesondere eine signifikante Senkung des Schlaganfallrisikos (aHR: 0,73). Stratifizierte Analysen ergaben protektive Effekte der Statine bei Patienten < 75 Jahren (aHR 0,73), bei Männern (aHR 0,74) und bei vaskulärer Demenz (aHR 0,71). Zudem fand sich eine



Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen kumulativer Statin-Exposition und Sterblichkeit.

Serum-NfL steigt mit dem Alter

Neurofilament Light Protein im Serum (sNfL) könnte nicht nur bei MS, Demenz etc. sondern auch bei gesunden Menschen als Biomarker für Hirnveränderungen dienen, so *Michael Khalil*, Graz. In einer österreichisch-schweizerischen Studie mit 335 kognitiv und ansonsten Gesunden (38 - 86 Jahre) wurden die sNfL-Spiegel über im Mittel 5,9 Jahre wiederholt bestimmt. Während sie bis zum 60. Lebensjahr weitgehend stabil bleiben, stiegen sie ab 60 im Gruppennschnitt signifikant und progressiv an ($p < 0,0001$) – bei zunehmender Variabilität. In der Altersgruppe über 60 Jahre – nicht jedoch bei den Jüngeren - erwiesen sich die initialen sNfL-Werte und deren Veränderungen in der Regressionsanalyse zudem als die stärksten (unabhängigen) Prädiktoren für hirnatrophiische Veränderungen ($\beta = 0,549, p < 0,0001$ bzw. $\beta = 0,486, p < 0,0001$).

Subklinische, unerkannte Hirnkrankheiten könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

Fatigue bei SPMS am stärksten

Dass Patienten mit einer sekundär progressiven MS (SPMS) von der vorzeitigen Ermüdbarkeit stärker betroffen sind als Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) zeigt eine Studie von *Carmen Vizzino*, Mailand, und Kollegen. Unter 184 Patienten mit RRMS, 90 mit SPMS, 39 mit PPMS und 54 mit sog. „benigner“ MS litten jene mit den progressiven MS-Formen nach der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) signifikant stärker unter einer Fatigue als die übrigen Patienten. Dies war unabhängig vom Vorliegen einer – ebenfalls mit der Fatigue korrelierten – Depression (nach MÅDRS). Besonders umfassend (auf körperlicher, psychosozialer und globaler Ebene) von einer Fatigue betroffen waren die Patienten mit einer SPMS ($p \leq 0,005$ vs. RRMS), wengleich die Unterschiede zur PPMS-Gruppe nicht signifikant ausfielen. Stärkere Fatigue-Symptome zeigten in diesem Kollektiv unabhängig vom

Verlaufstyp auch alle MS-Patienten, die nach EDSS schwer und sehr schwer behindert waren ($\geq 4,0$ bis $\leq 6,0$ bzw. $> 6,0$).

BRAF-Hemmer gegen Hirntumore

Eine kleine Fallserie zeigt das Potenzial der Inhibitoren der Serin/Threonin-Kinase B-Raf (BRAF) bei primären Hirntumoren mit BRAF-V600E-Mutation. Vier Kinder und ein Erwachsener mit pilozytischen Astrozytomen (n = 3), anaplastischem Astrozytom (n = 1) und anaplastischem Gangliogliom (n = 1) erhielten nach Tumor(teil)resektion (n = 4) und mindestens einer Chemotherapie Vemurafenib. Zwei sprachen der Bildgebung zufolge vollständig und einer partiell an. Diese drei erhalten Vemurafenib nun seit 2,5 bis 3,5 Jahren. Ein Patient zeigte keine Veränderung, der fünfte mit Tumorprogression sprach zumindest partiell auf Dabrafenib an. Ein Patient erfuhr sogar eine deutliche klinische Besserung. Alle Patienten entwickelten eine dermatologische Toxizität (Grad 2 - 3), zwei eine Lebertoxizität (Grad 3). JL

NURTURE-Studie zur präsymptomatischen SMA

Vorteil der frühen Behandlung mit Nusinersen

Von dem seit Mitte 2017 für Kinder und Erwachsene mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) zugelassenen Antisense-Oligonukleotid (ASO) Nusinersen können SMA-Patienten aller Altersgruppen und Schweregrade einschließlich präsymptomatische Patienten profitieren. Neue Daten der Phase-II-Studie NURTURE belegen den hohen Nutzen einer frühen Diagnose und Therapie der SMA, so zwei führende SMA-Experten auf einem Pressegespräch von Biogen in Frankfurt.

Nusinersen (intrathekale Injektion alle vier Monate) kann die Muskelfunktion von SMA-Patienten verbessern. Sie können motorische Meilensteine erreichen, die bei natürlichem Verlauf nicht beobachtet werden. Dass der Nutzen des ASO auch für die Behandlung präsymptomatischer Patienten gilt, also bevor motorische Fähigkeiten irreversibel verloren gehen, zeigen die aktuellen Analysen der NURTURE-Studie.

Wie Prof. Dr. Andreas Hahn, Gießen, berichtete, nehmen an NURTURE 25 Neugeborene mit genetisch gesicherter SMA teil, die vor dem Auftreten von Symptomen innerhalb der ersten sechs Lebenswochen

mit Nusinersen behandelt wurden. Alle Kinder leben noch, keines bedurfte einer permanenten Beatmung oder Tracheotomie. Bei einem medianen Alter von knapp 35 Monaten (März 2019) konnten alle Kinder ohne Unterstützung sitzen; im zeitlichen Rahmen der normalen motorischen Entwicklung ca. 92% mit und 88% sogar ohne jegliche Hilfe laufen. „Die Zwischenbewertung der NURTURE-Studie belegt“, betonte Hahn, „dass sich der Verlauf besser beeinflussen lässt, wenn die Erkrankung früh erkannt und behandelt wird“.

Die Vorteile der frühen Behandlung auch bei Jugendlichen und Erwachsenen mit spä-

terer Manifestation der SMA („Later-onset“: Erstsymptome im Alter > 6 Monate) unterstrich PD Dr. Tim Hagenacker, Essen: „In der klinischen Praxis sehen wir, dass die Erkrankung meist langsamer verläuft als bei jüngeren Patienten, dennoch kann auch die später einsetzende SMA zu einer zunehmenden Verschlechterung oder sogar zum vollständigen Verlust motorischer Funktionen führen.“ Auch bei diesen Patienten kann eine Stabilisierung oder gar Verbesserung motorischer Defizite erreicht werden. Der Erhalt selbst gering erscheinender motorischer Fähigkeiten, z. B. der Fingerbeweglichkeit zur Bedienung von Rollstuhl oder Smartphone, kann den Alltag der Patienten entscheidend erleichtern. Schon eine Stabilisierung der SMA, so Hagenacker, geht häufig mit einem Zugewinn an Lebensqualität einher. JL

PRESSEGESPRÄCH „Zeichen erkennen, Zeit gewinnen: Frühzeitiger Einsatz von Nusinersen (Spinraza®) bei Kindern und Erwachsenen mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie“, Frankfurt, 4. Juli 2019. Veranstalter Biogen
Nusinersen: Spinraza®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191361



WIR SIND EINZIGARTIG

... UND DAS WÜNSCHEN WIR UNS AUCH VON UNSERER BOTULINUMTOXIN-THERAPIE.

Birte (48), Spastik-Patientin
Mats (57), Dystonie-Patient
Lynne (48), Blepharospasmus-Patientin

- Frei von Komplexproteinen¹
- Ungeöffnet stabil ohne Kühlung ($\leq 25^{\circ}\text{C}$)²
- Made in Germany

BOTULINUM NEUROTOXIN TYP A
XEOMIN[®]
FÜR MEHR GUTE TAGE

¹ XEOMIN® Fachinformation: 50/100/200 Einheiten, Kapitel 2, Stand September 2017 ² XEOMIN® Fachinformation: 50/100/200 Einheiten, Kapitel 6.4, Stand September 2017

XEOMIN®: 50, 100 oder 200 Einheiten, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Clostridium botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), gereinigt aus Clostridium botulinum Kulturen (Hall Stamm), frei von Komplexproteinen. Verschreibungspflichtig! **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält: 50, 100 oder 200 Einheiten Clostridium botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen, Albumin vom Menschen, Sucrose. Aufgrund der unterschiedlichen Testmethoden zur Bestimmung der biologischen Wirkstärke sind die Dosierungseinheiten nicht auf andere Botulinumtoxin Typ A-Präparate übertragbar. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus, zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmoidicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, generalisierte Störungen der Muskelaktivität (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom), Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle. XEOMIN® nicht anwenden während der Schwangerschaft, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Nicht anwenden in der Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Sie können mit dem Wirkstoff, dem Injektionsverfahren oder beidem zusammenhängen. Anwendungsabhängig: Lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, Juckreiz, lokale Infektion, Bluterguss, Blutung und/oder blaue Flecken. Durch den Injektionsprozess bedingt: Schmerz und/oder Angst können zu vasovagalen Reaktionen führen, z.B. vorübergeh. symptomat. Hypotension, Übelkeit, Ohrensausen und Synkopen. Lok. Muskelschwäche ist eine erwartete Nebenwirkung der Substanzklasse Botulinumtoxin Typ A. **Toxinausbreitung:** Sehr selten wurde über Nebenwirkungen an vom Injektionsort entfernten Stellen berichtet, bei denen die Symptome der Wirkung von Botulinumtoxin Typ A gleichen (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie sowie Aspirationspneumonie mit in Einzelfällen tödlichem Ausgang). Überempfindlichkeitsreaktionen: Selten Berichte über schwerw. Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder solche vom Soforttyp wie Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe, z.T. nur nach Anw. herkömmlicher Botulinumtoxin Typ A-Komplex-Präp. oder in Kombination mit and. für die Auslösung solcher Reakt. bekannten Wirkst. **Torticollis spasmoidicus:** Dysphagie unterschiedlichen Schweregrades können eine Aspiration hervorrufen, so dass medizinisches Eingreifen notwendig werden kann. Dauer: 2-3 Wochen post inj., in einem Fall bis zu 5 Monaten. Folgende Nebenwirk. wurden bei der klin. Anw. von XEOMIN® beobachtet: **Sehr häufig** ($\geq 1/10$); **Häufig** ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); **Gelegentlich** ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). **Blepharospasmus:** **Sehr häufig:** Ptosis des Augenlids, trockene Augen; **Häufig:** Kopfschm., Präzinkope, Schwindel, Mundtrockenh., Übelk., Hyperhidrose, Nackenschmerzen, Muskelschwäche, -krämpfe, -steifigkeit, Myalgie, Schmerz an der Inj.stelle, Asthenie, Infektion der oberen Atemwege. **Gelegentlich:** Sprechstör., Dysphonie, Dyspnoe, Hautausschlag. **Spastik der oberen Extremitäten:** **Häufig:** Mundtrockenh.; **Gelegentlich:** Kopfschm., Hypoästhesie, Dysphagie, Übelk., Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Asthenie; **Häufigkeit nicht bek.:** Schmerzen an d. Inj.stelle. Einige dieser unerwünschten Wirkungen können Krankheitsbedingt sein. **Erfahrungen nach Markteinführung:** Grippeähnliche Symptome und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schwellungen, Ödeme (auch entfernt von der Injektionsstelle), Erytheme, Pruritus, Hautausschlag (lokal oder generalisiert) und Atemnot wurden berichtet. Merz Pharmaceuticals GmbH, 60048 Frankfurt/Main, Tel. 069/1503-1. Stand: Oktober 2017. Weitere Hinweise finden Sie in der Gebrauchs- bzw. Fachinformation.

71st Annual Meeting der AAN, 4. bis 10. Mai in Philadelphia

Durchbrüche in der Behandlung der NMO-SD

Die Neuromyelitis-optica-Spektrums-Erkrankung (NMO-SD) ist eine eigenständige, der MS verwandte Autoimmunerkrankung, die durch schwere Verläufe mit häufig resultierender Blindheit, Lähmungen, schwerster Behinderung und hoher Mortalität gekennzeichnet ist. Zur Therapie werden derzeit mit wechselndem Erfolg u. a. Rituximab, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil eingesetzt. Studienresultate zu Wirksamkeit und Sicherheit der drei für die Pathophysiologie der NMO-SD spezifischeren Antikörper-Therapien wurden auf dem 71st Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) Anfang Mai 2019 vorgestellt. In Philadelphia wurden auch andere Ansätze wie die Immuntoleranzinduktion durch autologe tolerogene dendritische Zellen diskutiert.

Während Eculizumab in die Komplementkaskade (Hemmung der Aktivierung des terminalen C5-Komplements) eingreift, depletiert Inebilizumab (reife und unreife) CD19-exprimierende B-Zellen. Satralizumab ist ein sich „recyclender“ Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper.

Eculizumab in der PREVENT-Studie

In der doppelblinden Phase-III-Studie PREVENT (n = 143; 91 % Frauen, alle Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper-positiv) verringerte Eculizumab (1.200 mg alle zwei Wochen) als Add-on die Zeit bis zum ersten Schub (= primärer Endpunkt) signifikant ($p < 0,0001$), berichtete Sean J. Pittock, Rochester. Das Schubrisiko (3 % vs. 43 %) wurde versus Placebo um 94,2 % reduziert. Die ARR fiel mit 0,016 vs. 0,350 deutlich geringer aus. Nach 48 Wochen waren noch 98 % Patienten der Verumgruppe versus 63 % unter Placebo schubfrei. Im Eculizumab-Arm verstarb ein (Azathioprin-behandelter) Patient an einem infektiösen Lungenempyem.

Update: Ende August 2019 wurde die Zulassung von Eculizumab (Soliris®) von der EMA auf die Behandlung der (schubförmigen, AQP4-positiven) NMO-SD erweitert.

N-MOMentum-Studie zu Inebilizumab

Die 231 Teilnehmer von N-MOMentum (90 % Frauen) waren zu mehr als 90 % AQP4-seropositiv. Wie Bruce Cree, San Francisco, schilderte, blieben in der Gesamtpopulation über 197 Tage 87 % der 175 mit zwei Dosen von Inebilizumab als

Monotherapie behandelten Patienten schubfrei versus 60 % der 56 Patienten der Placebo-Gruppe (-73 %), die Number needed to treat (NNT) betrug 3,7. Bei den AQP4-seropositiven Patienten fiel das Ergebnis mit 88 % versus 57 % (-77 %) und einer NNT von 3,23 (erwartungsgemäß) noch deutlicher aus. Außerdem verringerte Inebilizumab das Risiko für eine Behinderungsprogression um 63 %, das für neue MRT-Läsionen um 43 % und NMO-SD-bedingte Krankenhausaufnahmen um 71 %.



Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen. In der Open-Label-Phase (alle sechs Monate 300 mg Inebilizumab) traten unter dem Antikörper zwei Todesfälle auf: einer im Rahmen eines schweren Schubes und einer durch ein ätiologisch unklares zerebrales Ereignis (keine eindeutige Diagnose).

Satralizumab in SAKuraSky

Zusätzlich zur Basistherapie verabreichtes Satralizumab (120 mg s.c. alle vier Wochen) reduzierte in der SakuraSky-Studie (n = 83) das Schubrisiko versus Placebo im Gesamtkollektiv signifikant um 62 %. Subgruppen-Ergebnisse der doppelblinden Phase-

III-Studie präsentierte auf dem AAN Takashi Yamamura. Bei den AQP4-Ak-positiven Patienten (initial 66 %) reduzierte Satralizumab das Schubrisiko vs. Placebo um 79 %. In Woche 48 und 96 schubfrei geblieben waren je 91,5 % versus 59,9 % bzw. 53,3 % unter Placebo. Bei den AQP4-Ak-negativen Patienten (initial 34 %) betrug die Risikoreduktion für einen Schub versus Placebo 34 %. Schubfrei in den Wochen 48 und 96 waren 84,4 % bzw. 56,3 % unter Satralizumab versus 75,5 % bzw. 67,1 % unter Placebo. Es traten keine Todesfälle, opportunistische Infektionen oder anaphylaktische Reaktionen auf.

Update: Auf dem 5. EAN in Oslo wurden neue Daten zur SakuraSky-Studie präsentiert. U. a. betrug die ARR 0,11 unter Satralizumab versus 0,32 unter Placebo.

Tolerogene DZ scheinen sicher

Eine Antigen-spezifische Toleranzinduktion durch tolerogene dendritische Zellen (tolDC) induziert regulatorische T-Zellen (T_{reg}), die verschiedene Effektor-Zellen unterdrücken können. Jetzt stellte dazu Irati Zubizarreta, Barcelona, die Endergebnisse einer klinischen Phase-Ib-Studie und ihrer Verlängerung vor: Zwölf Patienten (vier mit NMO und acht mit MS) erhielten i.v. – aufgeteilt in drei ansteigende Dosen alle zwei Wochen – autologe tolDC ($50-300 \times 10^6$ Zellen). Diese waren mit sieben MS-typischen Peptiden gegen Myelin bzw. einem Peptid gegen AQP4 beladen. Die Patienten blieben sowohl klinisch (Schübe und Behinderung) als auch in der Bildgebung (MRT und OCT) stabil. Nach zwölf Wochen ergab sich eine Zunahme an Natural-Killer-Zellen und eine Verringerung an CD8-Gedächtniszellen. Zudem fand sich ein signifikanter Anstieg der T_{reg} -Zellen (TR1) und der Produktion von IL-10. Da die tolDC-Therapie zudem gut (ohne schwerwiegende Nebenwirkungen) vertragen wurde (dies war der primäre Studienendpunkt), stellt sie einen potenziellen Therapiansatz dar – zunächst sicher primär für schwerste Verläufe. Jetzt ist eine Phase-II-Studie zur NMO-SD geplant, in der ein ganzer „Cocktail“ an AQP4-Peptiden eingesetzt werden soll. JL

2019

Psychiatrieforschung von morgen

27.–30.11.2019 | CityCube Berlin

Jetzt registrieren
dgppnkongress.de



beantragt



WPA



EPA

Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.

THERAPIEOPTIONEN

Cariprazin bei Negativsymptomatik

■ Das Atypikum Cariprazin (Regila®, Recordati) besitzt ein besonderes Rezeptorprofil: Neben seinem partiellen D2-Agonismus/Antagonismus weist es unter allen Antipsychotika die höchste Affinität zum D3-Rezeptor auf. Dies wird u. a. für die deutliche Verbesserung der Negativsymptome in der Akuttherapie schizophrener Patienten verantwortlich gemacht, die in einer Head-to-head-Studie stärker ausfiel als unter Risperidon. Zudem wurde seine rezidivprophylaktische Wirkung über bis zu 72 Wochen doppelblind nachgewiesen. Cariprazin wurde bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik vom G-BA ein therapierelevanter Zusatznutzen attestiert.

CGRP-Rezeptor-Antagonist bei therapieresistenter Migräne

■ Neue, auf dem 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo vorgestellte Langzeitdaten zeigen, dass Erenumab (Aimovig®, Novartis) bei schwer zu behandelnden, zuvor mehrfach therapieresistenten Migräne-Patienten wirksam ist. In der LIBERTY-Studie erreichten die Patienten mit episodischer Migräne unter 140 mg Erenumab in Woche 13 bis 24 eine anhaltende Reduktion der monatlichen Migränetage. In Woche 24 waren die Patienten anhaltend geringer körperlich beeinträchtigt und konnten besser an Alltagsaktivitäten teilnehmen. Der CGRP-Rezeptor-Antagonist ist mit weltweit über 250.000 Patienten im Real-

life-Setting behandelten Patienten der meistverordnete Hemmer des CGRP-Signalwegs.

PHARMA NEU

Erster Antikörper gegen NMO-SD

■ Die EU-Kommission hat die bisherige Zulassung für Eculizumab (Soliris®, Alexion) am 29. Aug. 2019 erweitert. Der gegen das C5-Protein der Komplement-Kaskade gerichtete monoklonale Antikörper ist jetzt auch indiziert zur Therapie der Neuromyelitis-optica-Spektrums-Erkrankungen (NMO-SD) bei Erwachsenen mit schubförmigem Verlauf, die positiv für Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind. Damit ist Soliris® die erste und einzige Behandlungsoption dieser oft sehr schwer verlaufenden Erkrankung.



SERVICE

Medice bietet ADHS-Transitionsbögen

■ Die Symptomatik einer ADHS bei Kindern persistiert vielfach in das Erwachsenenalter. Dennoch brechen viele Patienten die Therapie ab. Zudem ist die Transition von den Kindern- und Jugend- zu den Erwachsenen-Psychiatern schwierig. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH, das

eine umfangreiche Palette an ADHS-Medikamenten (Medikinet®, Medikinet® retard und Medikinet® adult sowie Kineten® und Agakalin®) bietet, will die schwierige Phase des Übergangs zwischen den beiden Ärzteguppen unterstützen. Beim Medice-Außendienst (und auf www.adhs-infoportal.de) können hilfreiche „Transitionsbögen“ angefordert werden.

NEUE DATEN

IFNβ-1a s.c. auch kosteneffizient

■ Auf dem 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) wurde eine Analyse des UK Department of Health (DoH) nach dem Risk Sharing Scheme (RSS) als ePoster (EPR1089) präsentiert. Die finalen Zehnjahresergebnisse von 1.635 MS-Patienten, die mit IFNβ-1a s.c. (Rebif®) behandelt wurden, bestätigten nicht nur die klinische Wirksamkeit des Basistherapeutikums von Merck, sondern auch dessen Kosteneffizienz. Letztere ergab sich aus der Berechnung des tatsächlichen EDSS-Anstiegs (von durchschnittlich 2,92 auf 4,12 in Jahr 10) im Vergleich u. a. zum natürlichen Verlauf unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Die Autoren konstatieren anhand dieser großen „Real world“-Untersuchung eine Langzeitevidenz für den Behandlungsnutzen von IFNβ-1a s.c.

Weniger Hirnatrophie unter Ozanimod

■ Eine Post-hoc-Analyse der doppelblinden Phase-III-Studie RADIANCE (n = 1.313) zeigt, dass der orale Modulator der

Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Subtypen 1 und 5 Ozanimod (1 mg/d) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose den Hirnvolumenverlust deutlich stärker als 30 µg IFNβ-1a (i.m.)/Woche bremst. Die auf der 71. Jahrestagung der American Academy of Neurology im Mai 2019 als Poster (P5.2-056) präsentierten Daten belegen die signifikant geringere Atrophie nach 24 Monaten sowohl in der kortikalen grauen Substanz als auch im Thalamus. Dies betraf alle Altersgruppen, doch am stärksten profitierten davon die jüngeren Studienteilnehmer (≤ 25 Jahre). Celgene hat für den oralen SIP sowohl bei der FDA als auch bei der EMA einen neuen Zulassungsantrag gestellt.

KRANKENKASSEN

Rabattverträge für Galcanezumab

■ Das seit dem 1. April 2019 in Deutschland verfügbare Galcanezumab (Emgality®, Lilly) wird zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migräne-Tagen pro Monat eingesetzt. Der Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) wird (in der Erhaltungsphase) einmal monatlich mittels Fertipen subkutan injiziert. Das Unternehmen hat für Emgality® mit mehreren gesetzlichen Krankenkassen Rabattverträge abgeschlossen, die zum 1. Juli bzw. 1. August 2019 in Kraft getreten sind und aktuell mehr als 30% der gesetzlich Versicherten abdecken. Auch mit weiteren Krankenkassen laufen bereits Verhandlungen.

Zertifizierte Fortbildung



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

- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.
- Einsendeschluss: 05.11.2019, Kennziffer: ND092019
VNR: 2760909008858790019
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



NeuroDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Welches Begleitsymptom war ...
2. Welcher Aspekte der ...
3. Welche Aussage zum KM ...
4. Die Glx-Werte zeigten bei ...
5. Wie viele Parkinson-Patienten ...
6. Welche Basisvariable korrelierte ...
7. Welche ERS-Summenwerte erzielten ...
8. In welcher der untersuchten ...
9. Welches Epilepsie-Risiko (aHR) wiesen ...
10. Wie viele der Demenz-Patienten ...

	A	B	C	D	E
S. 8	<input type="checkbox"/>				
S. 8	<input type="checkbox"/>				
S.11	<input type="checkbox"/>				
S. 11	<input type="checkbox"/>				
S. 14	<input type="checkbox"/>				
S. 14	<input type="checkbox"/>				
S. 16	<input type="checkbox"/>				
S. 18	<input type="checkbox"/>				
S. 27	<input type="checkbox"/>				
S. 28	<input type="checkbox"/>				

F								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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



Schmerzen
und Wohlbefinden
gebessert²

Langfristige
Wirksamkeit
bewiesen¹

Tägliche
gute On-Zeit
erhöht³

Motorische
Funktionen
verbessert¹

EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

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

XADAGO
(Safinamid)

Zambon

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther* 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

Xadago® 50 mg Filmtabletten; Xadago® 100 mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid(E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie 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 Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schwere progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung, bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./ tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. Häufig: Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. Gelegentlich: Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgewichtsstör., Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklappen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. Selten: Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythroopsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillnödium, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoides Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Harnträng, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatatypyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomale Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-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: April 2019. Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**
Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Straße 99, 10707 Berlin.