19. Jahrgang, 17. Juni 2016

6/2016

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

Sind Lifestyle-Faktoren ADHS-relevant?

Zucker, Computer, Schlaf: Inwieweit ist eine ADHS von ungesunden Lebensgewohnheiten der Kinder abhängig?

J Atten Disord **Seite 8**

AAN 2016 in Vancouver

Das größte Neurologentreffen der Welt fand diese Jahr im kanadischen Vancouver statt. Hier einige der im April diskutierten Hot topics.

Kongressbericht **Seite 22**

Restless Legs

RLS bei Migräne-Patienten: Doppelt so häufig – und viel schwerer im Verlauf.

Eur J Neurol **Seite 12**

Multiple Sklerose

Vollautomatisierte Hirnvolumen-Messung mit NeuroQuant und MSmetrix.

J Neurol Neurosurg Psychiatry **Seite 16**

Depression

Die Magnetkrampftherapie verringert bei Therapieresistenten die Suizidalität.

JAMA Psychiatry **Seite 20**

1 Ziemssen T et al., QualiCOP: An Open-label, Prospective, Observational Study of Glatiramer Acetate in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; CONY May 09, 2014; *bezogen auf Copaxone 20mg/ml

COPAXONE® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
COPAXONE® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Wirkstoff: Glatirameracetat. **Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enth. 20 mg; 40 mg Glatirameracetat*, entspr. 18 mg; 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. *Das durchschnittl. Molekulargewicht der Glatirameracetat-Mischung liegt im Bereich von 5.000 bis 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Zusammensetzung kann kein spezifisches Polypeptid mit einer bestimmten Aminosäuresequenz charakterisiert werden, obwohl die endgültige Glatirameracetat-Zusammensetzung nicht vollkommen zufällig ist. **Sonst. Bestandt.**: Mannitol (Ph.Eur.) Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandl. der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit ggü Glatirameracetat od. Mannitol, Schwangerschaft. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Kontraind. währ. der Schwangerschaft. Vorsicht bei Gabe an stillende Mütter. **Nebenwirkungen:** Infektionen, Influenza, Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina, Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis. Benignes Hautneoplasma, Neoplasma, Hautkrebs. Lymphadenopathie, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie. Überempfindlichkeitsreaktionen. Struma, Hyperthyreose. Anorexie, Gewichtszunahme, Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin. Angst, Depression, Nervosität, abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch. Kopfschmerzen, Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstör. Diplopie, Funktionsstör. der Augen, Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie. Funktionsstör. der Ohren. Palpitationen, Tachykardie, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie. Vasodilatation, Krampfadern. Dyspnoe, Husten, saisonale Rhinitis, Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. der Lunge, Gefühl des Erstickens. Übelkeit, anorektale Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen, Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung d. Speicheldrüse. Abnormer Leberfunktionstest, Cholelithiasis, Hepatomegalie. Rash, Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d Haut, Urtikaria, Angioödem, Kontakt-Dermatitis, Erythema nodosum, Haut-Knötchen. Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis. Harndrang, Pollakisurie, Harnretention, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie. Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblutung, Stör. d. Vulva u. d. Vagina. Asthenie, Brustschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerz, Schüttelfrost, Gesichtsödem, Atrophie an der Injektionsstelle einschl. lokalisierter Lipodystrophie , lokale Reaktionen, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie. Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an d. Injektionsstelle, Schleimhautstör. Post-Impfungs-Syndrom. Seltene Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei m. Copaxone behandelten MS-Pat. stammen aus nicht kontrollierten klin. Studien u. aus d. Erfahrungen nach Markteinführung. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte d. Fachinformation. **Dosierung:** -20 mg/ml.: Erw.: 20 mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze) als einmal tg. subkutane Injektion. -40 mg/ml: Erw.: 40 mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze), angewendet als dreimal wöchentl. subkutane Injektion im Abstand von mind. 48 Std. Es wurden keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten klin. Studien od. Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Kdn. u. Jugendl. durchgeführt. Die in begrenztem Umfang veröffentl. Daten weisen jedoch darauf hin, dass d. Sicherheitsprofil bei Jugendl. von 12 bis 18 J., die tgl. 20 mg Copaxone s.c. erhalten, mit dem von Erw. vergleichbar ist. Zur Anwend. von Copaxone bei Kdrn. und Jugendl. unter 12 J. (-20 mg/ml) bzw. unter 18 J. (-40 mg/ml) liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwend. geben zu können. Daher bei dieser Pat.-gruppe nicht anwenden. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Februar 2016. Zulassungsinhaber: Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm.

Ist es nicht langsam genug?

Liebe Leserin, lieber Leser,

verschiedene Aspekte der „Flüchtlingskrise“ beherrschen noch immer die Medien – in Gesprächen drängt sich der Eindruck auf, dass viele Menschen des Themas langsam überdrüssig werden. Dessen ungeachtet sehen wir uns in der Pflicht, zumindest die medizinischen Aspekte immer wieder aufzugreifen. Wissen Sie, wie viele Menschen die deutsche Marine seit Mai 2015 aus dem Mittelmeer gerettet hat und wie die medizinische Erstversorgung an Bord abläuft? Dies können Sie auf unserer „Dritten Seite“ (S.6) erfahren. Hier nur soviel: Die Triage dauert weniger als 60 Sekunden pro Flüchtling, psychiatrische Symptome werden grundsätzlich nicht erfasst. Nun, in dieser Situation geht es wohl nicht anders... Inwieweit aber die medizinisch-psychiatrische Diagnostik und vor allem Betreuung der hier Angekommenen ausreichend ist, muss hinterfragt werden. Zunehmende Berichte über Gewaltausbrüche unter den Flüchtlingen, die ungeachtet ihrer ethnischen und religiösen Zugehörigkeit auf engstem Raum untergebracht sind, sprechen für sich. Das Problem der „jungen Männer“ war allerdings vorauszusehen. Ob wir wollen oder nicht, die Unterbringung und Integration der zu uns geflüchteten Menschen wird uns noch die nächsten Jahre beschäftigen.

Wäre nicht die Psychopathologie des republikanischen Anwärtes auf die Kandidatur zur US-Präsidentenschaft Donald Trumpp überaus interessant? Obwohl in den Medien omnipräsent, fand sich dazu keine medizinisch-wissenschaftliche Publikation. Dafür bringen wir Ihnen in dieser Ausgabe – und gern auch online – wieder den bewährten Mix aus Studienreferaten, Veranstaltungsberichten und Kurzmeldungen zu aktuellen neurologischen und psychiatrischen Fragen.

Noch ganz unter dem Eindruck der Wetterlage und der Überschwemmungen in verschiedenen Teilen Deutschlands (und Europas) wünscht Ihnen das Team der Neuro-Depesche vor allem ein trockenes Heim – und wie immer – eine anregende, erkenntnisreiche Lektüre!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de

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

&

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

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

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

Bestehen Verbindungen zwischen Ernährung mit Fisch, Hirngehalt an Quecksilber, APOEε4-Status und den neuropathologischen Hirnveränderungen bei Demenzkranken? Ja, so eine Metaanalyse.
Seite 10

Morris MC et al: Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ε4 status with brain neuropathology in older adults. JAMA 2016; 315(5): 489-97

Die Generika-Substitution von Antiepileptika kann den Behandlungserfolg gefährden und die Lebensqualität verschlechtern.
Seite 13

Atif M et al.: Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016; 5: 182 [Epub 25. Feb.; doi: 10.1186/s40064-016-1824-2]

DIE DRITTE SEITE

„Operation Sophia": 14 359 Menschen im Mittelmeer gerettet: Triage und medizinische Erstbehandlung 6

Online-Game zur Nikotin-Abstinenz: Lindert „Crave-Out" das Rauchverlangen? 6

ADHS

▶ **CME:** Zucker, Computer, Schlaf: Sind Lifestyle-Faktoren ADHS-relevant? 8

ADHS-Screening bei den Eltern: Die Hälfte der Väter und ein Viertel der Mütter sind selbst betroffen 9

DEMENZIELLE SYNDROME

▶ **CME:** Neuropathologie bei Demenz: Wie wirken sich Fischkonsum und Quecksilber-Aufnahme aus? 10

Schmerz, Psychose und Agitation: Hilft eine gestufte Schmerztherapie? 10

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

▶ **CME:** RLS in der Schwangerschaft: Niedrige Hämoglobin-Werte erhöhen das Risiko 11

Faktor für vaskuläre Gefährdung? Niedriger Apelin-Spiegel korreliert mit PLM 11

KOPFSCHMERZ

RLS bei Migräne-Patienten: Doppelt so häufig – und viel schwerer im Verlauf 12

Relevanter Rechts-links-Shunt: Migräneaktivität und ischämische Läsionen 12

EPILEPSIE

▶ **CME:** CAVE Antiepileptika: Originalpräparate durch Generika ersetzen? 13

MULTIPLE SKLEROSE

NeuroQuant und MSmetrix vs. SIENA: Funktioniert die vollautomatisierte Hirnvolumen-Bestimmung? 16

Medikamenteneinnahme bei MS: Hohe Adhärenz und Therapiekontinuität mit GA40 16

SCHIZOPHRENIE

▶ **CME:** Persistierende Negativsymptomatik in der ACTIONS-Studie: SSRI als Add on? 18

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

▶ **CME:** Australische Studie belegt: Arbeitslosigkeit fördert die Depression 20

Magnetkrampftherapie (MST) bei therapieresistenter Depression: Die Suizidalität wird verringert 20

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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

Titelbilder: ©Piotr Adamowicz - Fotolia.com, ©Fotoliaxrender - fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Löst sich eine persistierende Negativsymptomatik schizophrener Patienten durch die Antipsychotika-Augmentation mittels SSRI? Antwort in der Studie ACTIONS.
Seite 18

Barnes TR et al.: Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. Health Technol Assess 2016; 20(29): 1-46

KONGRESS

68th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 15. bis 21.4.2016 in Vancouver **22**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** Schlaganfall bei Kindern: Wie hoch ist die Rezidivgefahr? **24**

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Antipsychotika bei Parkinson-Patienten: CAVE – Die Mortalität ist offenbar verdoppelt, teils verfünffacht **25**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **8**

BESTELLCOUPON **9**

IM FOKUS **13**

STENO **18**

SITE-SEEING **24**

IMPRESSUM **25**

MED-INFO **26**

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

Fotos auf den Seiten 4 und 5: ®Oliver Sved - Fotolia.com, ®F.Schmidt – Fotolia.com, ®mauritius images

Gehirn-Doping

Neuro-Depesche

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

Sichern Sie sich jetzt Ihr persönliches

„Gehirn-Doping“,

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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

größte deutschsprachige Datenbank

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

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

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon: oder online:

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

„Operation Sophia“: 14 359 Menschen im Mittelmeer gerettet

Triage und medizinische Erstbehandlung der Geflüchteten

Deutsche Kriegsschiffe beteiligen sich an der Rettung von Flüchtlingen im Mittelmeer. Nun wurden die Erfahrungen mit der medizinischen Erstversorgung veröffentlicht. Obwohl es dabei nicht um psychiatrische oder neurologische Krankheiten ging, hier ein Einblick in die Abläufe und Ergebnisse.

Im Rahmen der Mission European Union Naval Force – Mediterranean (EUNAVFOR MED) „Operation Sophia“ haben deutsche Marinesoldaten seit dem 7. Mai 2015 im Mittelmeer insgesamt 14 359 Menschen (Stand 25.05.2016) aus Seenot gerettet, darunter 677 Kinder. Retrospektiv ausgewertet wurden jetzt die Daten von 2656 Flüchtlingen auf zehn Booten, die zwischen Mai und Sept. 2015 von einer Fregatten-Besatzung gerettet und innerhalb von 24 bis 36 h in Italien an Land gebracht worden waren. 2048 (77,1%) waren männlich, 293 (11%) Kinder und 24 (0,9%) Schwangere.

Eine sprachliche Verständigung war zumeist nicht möglich, zudem war auch die nonverbale Kommunikation durch die Sicherheitsausstattung der Soldaten beeinträchtigt. Bei der initialen Triage durch einen Notarzt (Dauer < 60 s) wurden 448 der Geretteten (16,9%) als krank/verletzt bzw. behandlungsbedürftig klassifiziert, keiner als akuter Notfall. 3,1% aller Geretteten wurden in die „Krankenstation“ der Fregatte überstellt.

Viele Flüchtlinge waren sehr erschöpft, es wurden insgesamt 117 Interventionen durchgeführt: 35 der 448 Kranken(7,8%) benötigten eine i.v.-Flüssigkeitszufuhr, 39 (8,7%) eine Schmerzbehandlung, 10 (2,2%) Antibiotika und 19 (4,2%) eine Wundreinigung/Verbände.

Die nähere Untersuchung ergab an häufigsten Diagnosen Hautkrankheiten (55,4%), internistische wie kardiovaskuläre, pulmonale, abdominale Krankheiten (27,7%) und Verletzungen (12,1%). Psychische Symptome wurden generell nicht untersucht, akute Eigen- oder Fremdgefährdung lag aber offenbar in keinem Fall vor. **JL**

KOMMENTAR

Trotz der eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten war die Triage offenbar zuverlässig: Kein Geretteter starb und keiner der als gesund klassifizierten Flüchtlinge wechselte in den maximal 36 Stunden bis zur Übergabe an die italienischen Behörden zur Kategorie behandlungsbedürftig.

S Kulla M et al.: Initial assessment and treatment of refugees in the Mediterranean Sea (a secondary data analysis concerning the initial assessment and treatment of 2656 refugees rescued from distress at sea in support of the EUNAVFOR MED relief mission of the EU). Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016; 24(1): 75 [Epub 20. Mai; doi: 10.1186/s13049-016-0270-z]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160801

Online-Game zur Nikotin-Abstinenz

Lindert „Crave-Out“ das Rauchverlangen?

Um das Nikotin-Craving bei Rauchverzicht zu verringern, wurde ein Sucht-bezogenes Online-Game entwickelt, das einerseits der Ablenkung von der Sucht und andererseits der Motivation zum Abstinenzerhalt dient. Ließen sich damit Erfolge erzielen?

Das Multi-Level-Game wurde in zwei Schritten entwickelt: In Phase 1 (alpha-Test) wurde das Spielkonzept anhand eines Web-basierten Prototyps getestet. Dabei wurden u. a. negative Verstärker entfernt, da sie die Testpersonen zu sehr an das Rauchen erinnerten. Die Spieler konnten die stets zunehmenden Schwierigkeitsgrade so lange durchspielen, wie sie wollten, und erhielten für jeden erfolgreichen Abschluss eine Belohnung für das Nichtrauchen. In Phase 2 (beta-Test) wurde das Ablenkungs- bzw. Motivationspotenzial evaluiert. Raucher mit verschieden langen Abstinenzzeiten füllten das Questionnaire of Smoking Urge-Brief (QSU-Brief) vor und nach dem Spielen von Crave-Out aus.

Bei der Überprüfung der Wirksamkeit in einer Gruppe von 30 Rauchern (25–44 Jahre alt, 67% männlich, durchschnittlicher Konsum 13,8 Zigaretten täglich; 67% aufhörwillig) kam es nach dem Spielen zu einer durchschnittlichen Reduktion des Craving von 3,24 auf 2,99 Punkte im QSU-Brief, doch die Differenz war nicht signifikant. Eine Signifikanz wurde lediglich in einer Subgruppe von fünf Personen erreicht, die länger als 48 h nicht geraucht hatten: Hier verringerte sich der durchschnittliche QSU-Brief-Score von 2,84 auf 2,0 Punkte (p = 0,03). Die Teilnehmer bewerteten das Spiel ganz überwiegend positiv.

Crave-Out wurde zwischen Dezember 2011 und Mai 2104 3372 Mal vom Apple iTunes App Store heruntergeladen, 1526 Raucher besuchten die assoziierte unterstützende Website www.decide2quit.org. **JL**

S DeLaughter KL et al.: Crave-out: a distraction/motivation mobile game to assist in smoking cessation. JMIR Serious Games 2016; 4(1): e3 [Epub 26. Mai; doi: 10.2196/games.4566]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160802

KOMMENTAR

Auch wenn die Verringerung des Rauchverlangens durch Crave-Out in dieser Pilotstudie relativ bescheiden ausfiel, sehen die Autoren für „mHealth-Games“ wie dieses bei multimodalen Entwöhnungsinterventionen ein hohes Potenzial. Weitere, größere Studien erscheinen ihnen gerechtfertigt.

Foto: bennymarty - fotolia.com, diego cervo - fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

CB2-Agonist lindert Schmerz

Chinesische Forscher konnten den experimentell induzierten Knochenkrebs-Schmerz bei Ratten mithilfe einzelner intrathekaler oder intraperitonealer Injektionen des Cannabinoid 2 (CB2)-Rezeptoragonisten JWH-015 signifikant reduzieren. Dabei wurde die spinale Expression der G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) herunterreguliert. Dies könnte ein Mechanismus der analgetischen Wirkung sein. Durch den CB2-selektiven Antagonisten AM630 wurde die Schmerzlinderung aufgehoben. CB2-Rezeptoragonisten Stellen möglicherweise eine neue Analgetika-Klasse dar.

Lu C et al.: A single intrathecal or intraperitoneal injection of CB2 receptor ... Cell Mol Neurobiol 2016; [Epub 2. März; doi: 10.1007/s10571-016-0349-0]

PRE-084 reduziert PTBS-Zeichen

Bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) könnte die Aktivierung des Sigma-1-Rezeptors einen Therapieansatz darstellen. Bei experimentell wiederholt gestressten Ratten wurden nun die Verhaltenskorrelate von Angst und kognitiver Störung durch den agonistischenSigma-1-Rezeptor-Liganden PRE-084 verringert. Zugleich wurden die Spiegel an BDNF und phosphorylierter Tyrosin-Rezeptor-Kinase B (TrkB) normalisiert. Dabei veränderte sich die Extracellular-signal-regulated kinase (ERK). Für den therapeutischen Effekt der Sigma-1R-Aktivierung auf eine PTBS-Symptomatik scheint demnach die Signalkette BDNF-TrkB-ERK wesentlich.

Ji LL et al.: Activation of sigma-1 receptor ameliorates anxiety-like behavior and cognitive ... Behav Brain Res 2016; pii: S0166-4328(16)30347-3 [Epub 5. Juni; doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.056]

H1R und Neuroinflammation

Für die neuroinflammatorischen Prozesse beim Morbus Parkinson scheint Histamin über die Modulation der Mikroglia-Aktivität maßgeblich die Neuronen zu schädigen – und Histamin-1-Rezeptor(H1R)-Antagonisten könnten eine therapeutische Rolle spielen: Durch die Blockade des H1R wurden jetzt in vitro die Phagozytoseaktivität von N9-Mikroglia-Zelllinien gehemmt, und in vivo die dopaminergen Neuronen in der S. nigra der Maus – nach Injektion von Histamin – vor dem Zelltod geschützt. Auch bei anderen Erkrankungen mit Histamin-induzierter, Mikroglia-vermittelter Neuroinflammation könnten H1R-Antagonisten protektiv wirken.

Rocha SM et al.: Histamine induces microglia activation .... J Neuroinflammation 2016; 13(1): 137 [Epub: 4. Juni; doi: 10.1186/s12974-016-0600-0]

Zucker, Computer, Schlaf

Sind Lifestyle-Faktoren ADHS-relevant?

Inwieweit ist eine ADHS auch von den Lebensgewohnheiten der Kinder abhängig? In einer US-Studie wurde jetzt geprüft, ob Zucker- und Fernsehkonsum, Internetnutzung, Schlaf und andere Lifestyle-Faktoren bei Kindern mit einer ADHS häufiger sind.

Die Eltern von 184 Kindern mit ADHS im Alter von sieben bis elf Jahren und von 104 psychisch gesunden Kindern gleichen Alters wurden zu den Lebensgewohnheiten des Nachwuchses befragt. Die ADHS war meist vom kombinierten Typ (71%), gefolgt vom Unaufmerksamkeitstyp (25%) und dem Hyperaktivitäts-/Impulsivitätstyp (4%).

Das von den Eltern ausgefüllte Questionnaire Lifestyle Behavior Assessment mit 35 Items umfasste sieben Kategorien: die tägliche Flüssigkeitsaufnahme, den Konsum von Softdrinks (hoher Zuckergehalt), die Einnahme von Multivitaminen und anderen Nahrungsergänzungsmitteln sowie die tägliche mit Lesen oder vor dem Bildschirm (Fernsehen, Computer inkl. Online-Gaming) verbrachte Zeit, die körperliche Aktivität und das Schlafverhalten der Kinder. Aus diesen Domänen wurden ein Lifestyle-Index gebildet (Score 0–7; höherer Score = gesünderes Verhalten).

Die ADHS-Kinder konsumierten deutlich mehr Softdrinks, lasen weniger, verbrachten häufiger ≥ 2 h vor dem Bildschirm (48% vs. 35%; $p = 0{,}02$) und waren eine geringere Stundenzahl pro Woche körperlich aktiv. Ihre Eltern berichteten mit 45% vs. 9% signifikant häufiger von (Einschlaf)schwierigkeiten ($p < 0{,}0001$), selbst in der Untergruppe der derzeit nicht mit Stimulanzien behandelten Kinder (33% vs. 9%; $p < 0{,}0001$). Nahrungsergänzungsmittel wurden dagegen häufiger eingenommen (z. B. Omega-3-Fettsäuren: 23% vs. 11%; $p < 0{,}01$). Viele der einzelnen Domänen waren miteinander signifikant korreliert.

Insgesamt wies die Gruppe der ADHS-Kinder eine um fast das Doppelte erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen ungesünderen Lebensstil auf als die Vergleichsgruppe: Nach der Kontrolle der Daten auf eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, IQ, ADHS-Medikamente, Haushaltseinkommen und vier komorbide psychiatrische Krankheiten betrug die Odds Ratio 1,95 (95%-KI: 1,16–3,30; $p = 0{,}01$). **JL**

K Holton KF, Nigg JT: The association of lifestyle factors and ADHD in children. J Atten Disord 2016: pii: 1087054716646452 [Epub: 28. Apr.]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160787

KOMMENTAR

Kinder mit ADHS leben deutlich ungesünder als jene ohne ADHS. Auch wenn die Kausalität unklar ist: Nach diesem robusten Ergebnis mutmaßen die Autoren, dass primär- oder sekundär-präventive Lifestyle-Interventionen die ADHS-Symptomatik verringern könnten. Dies bliebe natürlich zu prüfen.

Zertifizierungsfrage 1: Bei den ADHS-Kindern nicht(!) häufiger war(en)

- ☐ **A** der Softdrink-Konsum
- ☐ **B** die Zeit vor dem Bildschirm
- ☐ **C** die körperliche Aktivität
- ☐ **D** Schlafprobleme
- ☐ **E** eine Nahrungsergänzungsmittel-Einnahme

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ®Piotr Adamowicz – Fotolia.com, Isantilli – Fotolia.de, Monkey Business – Fotolia.de

©GFI. Der Medizin-Verlag

ADHS-Screening bei den Eltern

Die Hälfte der Väter und ein Viertel der Mütter sind selbst betroffen

Ob die Eltern von Kindern mit einer ADHS selbst unter dieser Erkrankung leiden, kann u. a. die Therapieaussichten maßgeblich beeinflussen. In einem Kollektiv von Müttern und Vätern betroffener Kinder untersuchten deutsche Forscher nun Prävalenz und Schwere eines elterlichen ADHS. Es waren erstaunlich viele Elternteile betroffen – Väter deutlich häufiger als Mütter.

79 Kinder und Jugendliche im Alter von durchschnittlich 11,12 (± 2,59) Jahren (63 Jungen, 16 Mädchen) mit einer durch einen erfahrenen Psychotherapeuten gestellten ADHS-Diagnose (nach ICD-10-Kriterien) wurden eingeschlossen. 58 Kinder wiesen einen gemischten ADHS-Typ (F90.0, F90.1) und 21 eine ADHS vom Unaufmerksamkeits-dominierten Typ auf (F98.8). 75 Mütter und 49 Väter wurden befragt.

Anhand der Wender Utah Rating Scale (WURS-K) hatte etwa ein Viertel der Mütter (27,3%), aber knapp die Hälfte der Väter (49,1%) im Alter zwischen acht und zehn Jahren selbst an einer relevanten ADHS-Symptomatik gelitten. Auch in den aktuellen ADHS-Symptomen nach einer Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) waren die Väter (43,1%) häufiger betroffen als die Mütter (33,8%). Insgesamt litten 36,4% der Elternteile früher selbst unter einer ADHS, und 37,5% zeigten eine aktuelle ADHS-Symptomatik.

Dabei litt rund die Hälfte der Eltern (46 Mütter: 61%; 23 Väter: 46,9%) unter einer nur gering ausgeprägten ADHS (0–7 Symptome nach ADHS-SB). Eine mittelschwere Symptomatik (8–15 Symptome) wiesen 37,7% bzw. 46,9% auf, während eine schwere ADHS (> 16 Symptome) mit einer Mutter (1,3%) und drei Vätern (6,2%) selten war. Die ADHS-Subtypen korrespondierten nicht mit denen ihrer Kinder. **NW**

S Starck M et al.: Occurrence of ADHD in parents of ADHD children in a clinical sample. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 581-8

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160740

KOMMENTAR

Angesichts der hohen Prävalenz von fast 40% sollte bei der Behandlung von ADHS-kranken Kindern stets nach einer elterlichen ADHS gesucht und diese – wenn schon nicht selbst psychiatrisch behandelt – in der Therapiegestaltung berücksichtigt werden, z. B. durch eine stärkere Strukturierung des Settings. Frühere Studien haben gezeigt, dass der Erfolg multimodaler Therapien, die unter Einbeziehung der Eltern stattfinden, nicht zuletzt durch die Psychopathologie der Eltern, insbesondere der Mütter, beeinflusst wird.

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

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

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

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

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

☐ Ich möchte die **Neuro**-Depesche abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 10 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Neuropathologie bei Demenz

Wie wirken sich Fischkonsum und Quecksilber-Aufnahme aus?

Fisch ist gesund, aber die Belastung mit dem neurotoxischen Quecksilber stellt ein wachsendes Problem dar. Die Verbindungen zwischen der Ernährung mit „Seafood“, dem Hirngehalt an Quecksilber und dem APOEε4-Status mit den neuropathologischen Hirnveränderungen bei Demenzkranken wurden jetzt in einer US-Querschnittsstudie unter die Lupe genommen.

Untersucht wurden die Hirne von 286 autopsierten Demenzkranken des Memory and Aging Project (durchschnittliches Alter zum Todeszeitpunkt 89,9 Jahre, 67% weiblich). 22,7% trugen mindestens ein APOEε4-Allel. Die neuropathologischen Befunde (u. a. Alzheimer-Plaques und Neurofibrillen, Lewy bodies, Makro- und Mikroinfarkte) wurden mit den Fragebogenergebnissen zur Ernährung abgeglichen, die über bis zu 4,5 Jahre vor dem Ableben einmal jährlich erhoben worden waren.

Die im Hirn gemessenen erhöhten Quecksilber-Konzentrationen waren positiv mit der Anzahl der „Seafood“-Mahlzeiten pro Woche korreliert ($p = 0{,}02$), nicht aber mit einer einzigen der verschiedenen neuropathologischen Hirnveränderungen. Dafür zeigte der Fischkonsum – adjustiert auf Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Gesamtkalorienaufnahme – einige signifikante vorteilhafte Korrelationen mit der Alzheimer-Pathologie: So ging ≥ 1 Fischmahlzeit/Woche mit einer signifikant niedrigeren Dichte neuritischer Plaques einher sowie mit weniger schweren und auch weniger stark im Hirn ausgebreiteten Neurofibrillen und einer insgesamt selteneren neuropathologisch begründeten Alzheimer-Diagnose – allerdings betraf dies jeweils nur die Träger des APOEε4-Allels.

Ein zusätzliches Ergebnis war, dass die Aufnahme höherer Mengen von α-Linolensäure nicht mit der Alzheimer-Pathologie, aber mit einem niedrigeren Risiko für zerebrale Makroinfarkte korrelierte (Odds Ratio für die 3. vs. 1. Tertile: 0,51 [95%-KI: 0,27–0,94]). Dies war aber-

unabhängig vom APOEε4-Status. Eine Supplementierung mit Fischöl hatte dagegen keine signifikanten Effekte auf die Neuropathologie. **JL**

M Morris MC et al: Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ε4 status with brain neuropathology in older adults. JAMA 2016; 315(5): 489-97

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160788

Zertifizierungsfrage 2: Mindestens eine wöchentliche Fischmahlzeit ging einher mit

- ☐ **A** erhöhten Quecksilber-Konzentrationen
- ☐ **B** höherer Dichte neuritischer Plaques
- ☐ **C** häufigeren Neurofibrillen
- ☐ **D** stärker ausgebreiteten Neurofibrillen
- ☐ **E** häufigerer Erfüllung der neuropathologischen Alzheimer-Kriterien

Zertifizierungsfrage 3: Die Alzheimer-Neuropathologie wurde signifikant beeinflusst durch

- ☐ **A** den Quecksilberspiegel
- ☐ **B** die α-Linolensäure-Zufuhr
- ☐ **C** den Fischkonsum
- ☐ **D** die Fischöl-Supplementierung
- ☐ **E** durch alle vier Faktoren

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Obwohl ein moderater Fischkonsum die Quecksilber-Konzentrationen im Hirngewebe erhöht, resultiert aus dieser Ernährung gegenüber Demenzkranken mit geringerem/fehlendem Fischkonsum offenbar eine geringere Alzheimer-Neuropathologie – jedenfalls bei den APOEε4-Trägern. Demnach scheint eine mediterrane Diät mit viel Fisch empfohlen werden zu können.

Schmerz, Psychose und Agitation

Hilft eine gestufte Schmerztherapie?

Demenz-Patienten leiden nicht nur unter kognitiven Einschränkungen, im Alltag oft viel problematischer sind neuropsychiatrische Symptome. Die Sekundärauswertung einer Cluster-randomisierten klinischen Studie zufolge interagieren diese Symptome mit dem Schmerz. Was kann eine systematische schrittweise Schmerztherapie bewirken?

352 Patienten mit fortgeschrittener Demenz aus norwegischen Pflegeheimen litten unter relevanter Agitation. 175 Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine gestufte Schmerztherapie (Stepwise protocol for treating pain, SPTP) über acht Wochen, die in der Eskalation auch Opioide umfasste. Mit der Pflegeheimversion des Neuropsychiatric Inventory (NPI) wurden die SPTP-Effekte auf Psychose (47% der Patienten) und Agitation (78%) geprüft.

Der Schmerz der Demenzkranken (nach der Schmerzskala Mobilisation Observation Behaviour Intensity Dementia-2, MOBID-2) zu Baseline ging gehäuft mit einer Enthemmung (Disinhibition nach NPI) (adjustierte Odds Ratio: 1,21) und mit Reizbarkeit (adj. OR: 1,10) einher. Die gestufte Schmerzbehandlung verringerte signifikant die Agitation ($p < 0{,}001$) und motorische Störungen ($p = 0{,}017$) sowie den NPI-Summenscore ($p < 0{,}001$).

Insgesamt zeigte sich in der Studie keine signifikante Korrelation zwischen der STEPS-Intervention und Psychose, Wahn, Halluzinationen und Euphorie. Doch in der Subgruppe der 83 Patienten mit mindestens einem Psychosezeichen zu Baseline wurde die Psychose-Symptomatik gegenüber den 71 Betroffenen der Kontrollgruppe signifikant reduziert ($p = 0{,}034$). Ähnliches galt für Patienten mit einem initial bestehenden Wahnsymptom ($p = 0{,}031$).

Standen Wahn und Halluzinationen anfänglich in keinem Zusammenhang mit der Einnahme von Opioidanalgetika (adj. OR: 0,96; $p = 0{,}870$ bzw. adj. OR: 0,69; $p = 0{,}314$) war auch die Entwicklung nach acht Wochen nicht signifikant (adj. OR: 1,89; $p = 0{,}200$ bzw. adj. OR: 1,26; $p = 0{,}700$). **JL**

S Habiger TF et al.: The interactive relationship between pain, psychosis, and agitation in people with dementia: results from a cluster-randomised clinical trial. Behav Neurol 2016; 7036415 [Epub 9. Mai; doi: 10.1155/2016/7036415]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160789

Foto: ©Oliver Sved – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

RLS in der Schwangerschaft

Niedrige Hämoglobin-Werte erhöhen das Risiko

Um klinische und andere RLS-assoziierte Merkmale zu erfassen, wurden 600 schwangere Frauen in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie türkischer Neurologen und Gynäkologen gezielt befragt. Die Ärzte suchten insbesondere nach klinisch relevanten Risikofaktoren für das Auftreten eines RLS und dessen Schwere.

600 Schwangere (im durchschnittlichen Alter von knapp 27 Jahren) in Ankara wurden gebeten, ein umfangreiches, detailliertes Questionnaire mit 20 Fragen auszufüllen. Es beinhaltete unter anderem demographische und medizinische/gynäkologische Merkmale sowie die körperliche Aktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum, außerdem die Zufuhr von Vitaminen, Magnesium, Kalzium und Folsäure sowie komorbide Erkrankungen der Frauen.

Nach den IRRLSG-Kriterien litten 302 Frauen unter einem RLS, die übrigen 298 bildeten die Kontrollgruppe. Die Patientinnen wiesen einen signifikant niedrigeren sozioökonomischen und Bildungsstand auf und lebten häufiger in einer Großfamilie. Sie nahmen seltener Eisen zu sich (aber häufiger Kalzium und Magnesium) als die Teilnehmer der Kontrollgruppe und litten vermehrt unter einem Hypothyreoidismus

Die Hämoglobin-Spiegel lagen im Durchschnitt bei 11,1 vs. 12,4 mg/dl ($p < 0,001$). Niedrige Spiegel (<11 mg/dl), die 151 (50,3%) der Patienten vs. 13 (7,9%) der Kontrollen aufwiesen ($p < 0,001$), schienen unabhängig von anderen Faktoren das Risiko für ein RLS in der Schwangerschaft signifikant zu erhöhen (Odds Ratio für hohe Spiegel: 0,11). Dies traf auch auf das Leben in einer Großfamilie (OR: 4,4) und einen niedrigen Bildungsstand (OR: 1,85) zu. Eine Eisensubstitution verringerte offenbar das RLS-Risiko (OR: 0,041). Entgegen anderen Studien fand sich keine RLS-Häufung bei Multipara und im dritten Trimester.

Die Analyse der Receiver Operating Curve (ROC) ergab, dass niedrige Hämoglobin-Spiegel in dem Kollektiv ein diskriminativer Faktor für das Vorliegen eines RLS war, der optimale Cut-off-Wert betrug 10,65 mg/dl.

69 Patientinnen litten unter einem leichten, 131 unter einem mittelschweren und 102 unter einem schweren RLS. Die Symptomschwere ging mit zunehmender Eisensubstitution zurück und erhöhten sich mit zunehmender Magnesium-Aufnahme. Die Regressionsanalyse ergab, dass niedrige Hämoglobin-Spiegel (OR: 8,358) und eine geringe Eisenaufnahme (OR bei hoher Zufuhr: 0,049) – beide in der Gruppe mit schwerem RLS deutlich häufiger – auch unabhängige Risikofaktoren für die RLS-Schwere waren. **JL**

KOMMENTAR

Dieser Studie zufolge deuten insbesondere niedrige Hämoglobin-Spiegel schwangerer Frauen auf ein hohes RLS-Risiko hin. Und offenbar kann eine Eisensubstitution vor einem RLS in der Schwangerschaft schützen.

S Ozer I et al.: A prospective case control questionnaire study for restless leg syndrome on 600 pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 1-16 [Epub 28. März; doi: 10.3109/14767058.2016.1170801]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160790

Zertifizierungsfrage 4: Signifikant verringert wurde das RLS-Risiko durch

- ☐ **A** niedrige Hämoglobin-Spiegel
- ☐ **B** Leben in einer Großfamilie
- ☐ **C** niedrigen Bildungsstand
- ☐ **D** Eisensubstitution
- ☐ **E** alle vier Faktoren

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Faktor für vaskuläre Gefährdung?

Niedriger Apelin-Spiegel korreliert mit PLM

RLS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen. Daran könnte ein Mangel an protektiv wirkendem Apelin beteiligt sein. Sind die Plasmakonzentrationen dieses Adipokins mit der RLS-Schwere und den periodischen Beinbewegungen (Periodic leg movements, PLM) von RLS-Patienten assoziiert?

Bei 14 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RLS-Symptomatik und 14 nach Alter und BMI gematchten Gesunden wurden RLS-Schwere (International RLS Rating Scale, IRLSS) und PLM-Häufigkeit (PLM-Index, PLMI) in der Polysomnographie (PSG) erfasst sowie die Apelin-Spiegel im Plasma bestimmt. Gesucht wurde nach Korrelationen zwischen den Befunden.

Unabhängig von IRLSS-Score und PSG-Befunden waren die durchschnittliche Apelin-Plasmaspiegel bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollen (median 12,4 vs. 18,2 ng/l; $p = 0,004$). Nach Aufteilung der Patienten in zwei PLMI-Subgruppen, fand sich bei den schwerer Betroffenen (> 15 Ereignisse/h) eine reduzierte durchschnittliche Apelin-Konzentration – tendenziell gegenüber den Patienten mit weniger PLM (< 15/h) mit 13,0 vs. 16,6 ng/l ($p = 0,43$) und mit signifikantem Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlich 13,0 vs. 22,1 ng/l; $p = 0,003$). Allerdings bestanden zwischen Apelin-Spiegel, RLS-Schwere und PLMI in den beiden Patientensubgruppen keine signifikanten Korrelationen. Auch insgesamt zeigten die Apelin-Konzentrationen unerwarteterweise keinen signifikanten Zusammenhang mit der RLS-Schwere. **JL**

KOMMENTAR

Das Peptidhormon Apelin wird vom Fettgewebe produziert und sezerniert und wirkt antioxidativ und anti-inflammatorisch. Es hat zahlreiche Effekte, die offenbar für das Herz- und Nervengewebe protektiv sind. Erstmals wurde eine signifikante Erhöhung von Apelin-Spiegeln bei den RLS-Patienten mit PLM festgestellt. Dies spricht für eine – im Detail noch ungeklärte – Beteiligung des Adipokins an der RLS-Pathophysiologie.

S Korkmaz S et al.: Plasma apelin level in patients with restless legs syndrome and its association with periodic leg movements. Sleep Breath 2016 [Epub 19. Mai: doi: 10.1007/s11325-016-1355-7]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160791

Foto: ®RioPatuca Images – Fotolia.com

RLS bei Migräne-Patienten

Doppelt so häufig – und schwerer im Verlauf

In einer großen niederländischen Beobachtungsstudie wurde die aus vergangenen Studien berichtete erhöhte RLS-Prävalenz bei Migräne-Patienten überprüft. Zudem wurde geklärt, welche Rolle die Schlafqualität spielt. Die Ergebnisse waren eindeutig.

2385 Patienten mit einer Migräne (nach der International Classification of Headache Disorders ICHD-IIIb) und 332 Kontrollen ohne Kopfschmerz-Erkrankung wurden auf die Symptome eines RLS und deren Schwere (nach der International RLS Study Group Schweregradskala: 0–40 Punkte) untersucht. Zugleich wurde ihre Schlafqualität (nach dem Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI und dem Insomnia Severity Index, ISI) bestimmt. Mittels mehrerer adjustierter Regressionsmodelle wurde nach RLS-Risikofaktoren gesucht.

Die RLS-Prävalenz war in der Migräne-Gruppe fast doppelt so hoch wie unter den Kontrollen (n = 403 vs. 31; 16,9% vs. 8,7%), die mehrfach adjustierte Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) betrug 1,83 (95%-KI: 1,18–2,86; p = 0,008). Migräne-Patienten mit und ohne Aura waren in etwa gleichermaßen betroffen (18,5% vs. 15,9%), über 50-Jährige litten etwas häufiger an einem RLS (19,7%).

Zudem war auch die Schwere eines RLS im Migräne-Kollektiv signifikant ausgeprägter (durchschnittlicher adjustierter IRLSS-Score 14,5 vs. 12,0; p = 0,036), und die Prävalenz eines schweren oder sehr schweren RLS war deutlich häufiger (60/403 vs. 1/31; p = 0,036). Mit der RLS-Schwere bei den Migräne-Patienten verbunden waren außerdem ein Analgetika-induzierter akuter Kopfschmerz (p = 0,026) sowie die Einnahme von Ergotaminen (p = 0,045) und Migräne-Prophylaktika (p = 0,002).

Wie erwartet waren Personen mit schlechter Schlafqualität (PSQI ≥ 6) unter den Migräne-Patienten überrepräsentiert (50,1% vs. 25,6%; p < 0,001) und der durchschnittliche PSQI-Score war bei ihnen höher als in der Kontrollgruppe (6,5 vs. 4,1; p < 0,001). Es waren praktisch alle PSQI-Komponenten betroffen, darunter auch die Kopfschmerz-relevante Schlaffragmentierung.

Unabhängig von anderen Variablen war ein schlechterer Schlaf der Migräne-Patienten mit dem RLS assoziiert – sowohl mit dessen Prävalenz (OR: 1,08; p < 0,001) als auch mit dessen Schwere (p < 0,001). Mit durchschnittlichen Werten von 10,6 vs. 6,4 auf der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) litten die Patienten insbesondere signifikant stärker unter depressiven Symptomen (p < 0, 001) und wiesen auch eine tendenziell erhöhte Lebenszeit-Prävalenz an Depressionen auf.

Unter den 403 Migräne-Patienten mit RLS war der durchschnittliche PSQI-Score höher als bei den übrigen ohne RLS (7,4 vs. 6,3 Punkte; p < 0,001), und auch der Anteil an Patienten mit schlechtem Schlaf war unter ihnen größer (64,4% vs. 51,4%; p < 0,001). Schließlich erreichten die Migräne-Patienten mit RLS auch im Insomnia Severity Index schlechtere Werte als jene ohne RLS (9,5 vs. 8,1; p < 0,001) **JL**

KOMMENTAR

Migräne-Patienten schlafen schlecht – und ein schlechter Schlaf kann offenbar nicht nur die Attacken triggern, sondern scheint auch RLS-Symptome zu fördern. Die doppelt so hohe Prävalenz und die deutlich höhere Schwere eines RLS bei Migräne-Patienten in dieser Studie bestätigt die bidirektionale Risikoerhöhung bei beiden Krankheitsbildern mit einer schlechten Schlafqualität als vermutlich vermittelndem Faktor.

S van Oosterhout WP et al.: Restless legs syndrome in migraine patients: prevalence and severity. Eur J Neurol 2016 [Epub 21. März; doi: 10.1111/ene.12993]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160803

Rechts-links-Shunt

Migräne-Aktivität und ischämische Läsionen

Inwieweit hängt ein systemischer Rechts-links-Shunt bei Migräne-Patienten mit ischämischen Läsionen bzw. Hirninfarkten und der Kopfschmerzaktivität zusammen? Ein internationales Team wertete dazu die bevölkerungsbasierte Studie Epidemiological Risk Analysis Part 2 (CAMERA-2) aus.

Bei 166 Migräne-Patienten (56 ±7,7 Jahre alt; 70% weiblich) und 69 gesunden Kontrollen wurden MRT-Aufnahmen des Hirns und transkranielle Doppler-Untersuchungen (mit Luft-Kontrast) durchgeführt.

Die 96 Migräne-Patienten mit Aura litten während eines Valsalva-Versuchs deutlich häufiger unter einem – meist ausgeprägten – RL-Shunt als die Kontrollen (60% vs. 42%; Odds Ratio: 2,1; [95%-KI: 1,1–3,9]; p = 0,02) und als die Patienten ohne Aura (60 vs. 40%; OR: 2,3; [95%-KI: 1,2–4,3]; p = 0,01). Sie wiesen außerdem signifikant häufiger einen spontanen RL-Shunt auf als die Migräne-Patienten ohne Aura (35% vs. 17%; OR 2,6; p = 0,01), nicht aber als die Kontrollen (35% vs. 26%; OR: 1,6; p = 0,2).

Die weiteren Analysen ergaben, dass die Migräne-Patienten mit Aura und spontanem RL-Shunt deutlich häufiger eine im Alter persistierende Kopfschmerzaktivität zeigten als die Patienten ohne spontanen RL-Shunt (85% vs. 63%; OR: 3,4; p = 0,03).

Unabhängig vom Vorliegen einer Migräne war die Prävalenz eines klinisch stummen Infarkts im hinteren Kreislauf im Gesamtkollektiv bei den Patienten mit spontanem RL-Shunt nur tendenziell, nicht signifikant höher als bei den Patienten ohne den Shunt (9% vs. 3%; OR: 2,8; p = 0,08). Dessen ungeachtet ging ein RL-Shunt aber nicht mit einer signifikanten Häufung an Läsionen der tiefen weißen Substanz (WM) einher. Infarkte waren insgesamt bei höherem Alter signifikant häufiger (p = 0,004) und möglicherweise bei RL-Shunts vermehrt (p = 0,08), mit einer Migräne standen sie aber in keinem signifikanten Zusammenhang (p = 0,7). **JL**

KOMMENTAR

Während die Häufung von RL-Shunts bei den Migräne-Patienten eindeutig ausfiel, erklärte sie weder vollständig das Vorliegen stummer Infarkte in der posterioren Zirkulation, noch bestand ein Zusammenhang mit Läsionen der weißen Substanz. Da in dieser Studie nicht zwischen kardialen und pulmonalen Shunts unterschieden wurde, tragen die Resultate wenig zur anhaltenden Diskussion um den Verschluss eines persistierenden Foramen ovale bei Migräne-Patienten bei.

R Koppen H et al.: Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity. Neurology 2016; 86(18): 1668-75

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160804

©GFI. Der Medizin-Verlag

CAVE Antiepileptika

Originalpräparate durch Generika ersetzen?

Zweifelsohne bieten Generika gegenüber den Originalpräparaten erhebliche Kostenvorteile, doch weisen sie auch die gleiche Anwendungssicherheit auf? Gerade im Fall der Antiepileptika können sich offenbar schon kleine Unterschiede der Bioäquivalenz massiv negativ auswirken und den Therapieerfolg gefährden. Dies ergab eine systematische Übersicht.

Die Autoren sichteten die Empfehlungen internationaler Fachorganisationen zur Substitution von originalen mit generischen Antiepileptika (AED) und die Ergebnisse klinischer Studien aus diversen Datenbanken. Anhand von 68 Publikationen dokumentierten sie potenzielle Probleme, die sich aus einer unterschiedlichen Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit sowie einem engen therapeutischen Index ergeben könnten.

Die Probleme ergeben sich dabei zum einen aus den pharmakokinetischen Eigenschaften der AED, zum anderen aus bestimmten Merkmalen einiger Epilepsie-Patienten.

Foto: ®F.Schmidt – Fotolia.com

Mehrere Guidelines, z. B. der deutschen und italienischen Sektion der ILAE, der niederländischen Kinderneurologen, empfehlen für Patienten mit einer guten Anfallskontrolle generell Umstellungen zu vermeiden, sowohl von Originalen auf Generika als auch umgekehrt sowie von Generika auf andere Generika. Andere Gesellschaften verlangen eine besondere Sorgfalt bei der Umstellung (inkl. Serumspiegel-Monitoring, auch zur Erfassung der Adhärenz) oder differenzieren nach verschiedenen Wirkstoffen. Voraussetzung der Substitution ist die Bioäquivalenz, doch die zumeist vorgegebenen Spanne dafür (AUC und C_{max} max. 80–125% des Originals) wurde vielfach als zu weit kritisiert.

Mit einer Zunahme an Durchbruch-Anfällen, erhöhten Serumspiegeln, einer vermehrten Nebenwirkungsrate und/oder einer sogar erhöhten Toxizität sind vielen Umstellungen auf generische AED als risikoreich zu bewerten; die Autoren listen elf gängige Wirkstoffe auf. Als problematisch gelten vor allem Antiepileptika mit geringer therapeutischer Breite, schlechter Wasserlöslichkeit, nonlinearer Pharmakokinetik, z. B. Carbamazepin (4–12 µg/ml), Phenytoin (10–20 µg/ml) und Valproat (50–100 µg/ml) unter den älteren sowie Zonisamid (10–40 µg/ml) unter den jüngeren Antiepileptika, sowie jene mit hohem Interaktionspotenzial (Enzyminduktoren und -hemmer).

Zudem sollte eine Umstellung bei „Risiko-Patienten" vermieden werden. Dazu zählen insbesondere sehr junge oder sehr alte Menschen, Schwangere und multimorbide bzw. mit mehreren anderen Medikamenten oder mit AED-Kombinationen behandelte Patienten. **JL**

KOMMENTAR

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Generika-Substitution bei Epilepsie-Patienten potenziell den Behandlungserfolg gefährden und deren Lebensqualität verschlechtern kann.

Ü Atif M et al.: Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016; 5: 182 [Epub 25. Feb.; doi: 10.1186/s40064-016-1824-2]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160792

Zertifizierungsfrage 5:
Was stimmt nicht(!)? Als problematisch für die Substitution gelten insbesondere AED mit

- ☐ **A** geringer therapeutischer Breite
- ☐ **B** schlechter Löslichkeit
- ☐ **C** nonlinearer Pharmakokinetik
- ☐ **D** niedriger Toxizität
- ☐ **E** starker Enzyminduktion oder -hemmung

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Dexamfetamin gegen Crack-Sucht – Bei 38 Patienten mit behandelter Heroinsucht (Methadon, Diacetylmorphin) und chronischer therapieresistenter Kokain(Crack)-Abhängigkeit nahm der Kokainkonsum unter einer doppelblinden Add-on-Therapie mit oralem retardiertem Dexamfetamin (60 mg/d) über 12 Wochen gegenüber Placebo (n = 35) signifikant ab (durchschnittlich 44,9 vs. 60,6 Tage; p = 0,031). Der Therapieeffekt der off-label-Behandlung erwies sich als groß (Cohen's d: 0,58). Meist transiente und tolerierte Nebenwirkungen umfassten u. a. Schlafprobleme (34%), Agitation/Reizbarkeit (16%), Appetitstörungen (16%) und GI-Beschwerden (13%).

R *Nuijten M et al.: Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-.... Lancet 2016; pii: S0140-6736(16)00205-1 [Epub 22. März; doi: 10.1016/S0140-6736(16)00205-1]*

Insulinsensitizer nach Schlaganfall – Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transienter ischämischer Attacke (TIA), die eine relevante Insulinresistenz aufweisen, können von Pioglitazon (Zieldosis: 45 mg/d) mehrfach profitieren: In einer Doppelblindstudie erlitten die 1939 Patienten unter dem Insulinsensitizer gegenüber den 1937 Placebo-Kontrollen über durchschnittlich 4,8 Jahre deutlich weniger Schlaganfälle oder Herzinfarkte (9,0% vs. 11,8%; Hazard Ratio: 0,76; p = 0,007). Zudem war bei ihnen die Diabetes-Inzidenz deutlich niedriger (3,8% vs. 7,7%; HR: 0,48; p < 0,001). Gewichtszunahme, Ödeme und Frakturen waren jedoch deutlich häufiger. Die Gesamtmortalität unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (HR: 0,93; p = 0,52).

R *Kernan WN et al.: Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016; 374(14): 1321-31*

Arrhythmien unter MPH? – Bei 1224 koreanischen ADHS-Patienten (median 11-13 Jahre) ging Methylphenidat (MPH) mit einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmien (ICD-10: I44, I45, I47, I48, I49) einher (Inzidenz-Verhältnisrate [IRR]: 1,61; 95%-KI: 1,48–1,74), am stärksten bei Kindern mit angeborenen Herzkrankheiten. Myokardinfarkte waren zwischen achtem und 56. Tag nach MPH-Start erhöht, nicht aber im Gesamtzeitraum (IRR: 1,33; 95%-KI: 0,90–1,98). Hypertonie, Schlaganfall und Herzversagen traten nicht gehäuft auf. Teilweise widersprechen die Resultate allerdings anderen Studien.

K *Shin JY et al.: Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young.... BMJ 2016; 353: i2550 [Epub 31. Mai; doi: 10.1136/bmj.i2550]*

AAN 2016: Neue Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit

NEDA-Status unter Alemtuzumab – EDSS unter Teriflunomid über 13 Jahre

Alemtuzumab (Lemtrada®) und Teriflunomid (Aubagio®) wirken auf unterschiedliche Weise auf die T- und die B-Zellen. Beide zeigten in Studien positive Effekte auf Schubrate, Behinderungsprogression und Läsionslast sowie die Hirnatrophie-Rate der MS-Patienten. Beim AAN 2016 präsentierte Daten belegen, dass Alemtuzumab über bis zu zehn Jahre eine Wirksamkeit aufweisen kann, viele Patienten erreichten zu verschiedenen Zeitpunkten den aktuellen MS-Outcome-Parameter NEDA. Unter Teriflunomid blieb die Behinderungsprogression über bis zu 13 Jahre anhaltend niedrig – zudem wurden in Vancouver vorteilhafte Daten zur Verringerung der Hirnatrophie-Rate und der praxisrelevanten Number needed to treat (NNT) vorgestellt.

Alemtuzumab

Der zur Behandlung der aktiven MS (definiert durch Bildgebung oder klinischen Befund) zugelassene humanisierte monoklonale Antikörper Alemtuzumab bindet selektiv an CD52-positiven B- und T-Lymphozyten. Durch die Depletierung und anschließende Reorganisation dieser Zellen wird eine Art „Reset" des bei der MS dysfunktionalen Immunsystems bewirkt. Alemtuzumab wird in zwei Behandlungsphasen über fünf bzw. drei Tage im Abstand von einem Jahr verabreicht.[1]

Zehnjahresdaten aus CAMMS223

Von Teilnehmern der Phase-II-Studie CAMMS223[2] stammende Follow-up-Daten (n = 60) zeigen, dass Alemtuzumab auch über den langen Zeitraum von zehn Jahren bei vielen Patienten klinisch wirksam bleiben kann. Neben der anhaltend niedrigen kumulativen jährlichen Schubrate (ARR) von 0,07 bis 0,08 (in Jahr 0 vs. Jahr 3 bis 10) blieb auch der Behinderungsgrad bei 77,8% der Patienten stabil oder besserte sich um mind. 1 EDSS-Punkt (dies betraf 59,3% bzw.18,5% der erfassten Teilnehmer). Im Mittel nahm der EDSS vs. Baseline über die zehn Jahre nur um 0,12 Punkte zu; bei 76% der Patienten zeigte sich keine Verschlechterung der über sechs Monate bestätigten Behinderungsprogression.[3]

NEDA über fünf Jahre

In der CARE-MS II-Studie[4] an vorbehandelten MS-Patienten hatten 435 Alemtuzumab 12 mg erhalten; 393 (93%) nahmen an der Extension teil. Unter ihnen bedurften 60% über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum keiner weiteren Behandlungsphase. Wie ein AAN-Poster zeigt, blieb der Behinderungsgrad unter Alemtuzumab stabil (EDSS-Zunahme über fünf Jahre: +0,06 Punkte). 75% waren frei von einer Verschlechterung einer über sechs Monate bestätigten Behinderungsprogression. In den Jahren 3, 4 und 5 erwies sich nicht nur die ARR mit 0,22, 0,23 und 0,18 als anhaltend niedrig, auch der Anteil an Patienten, die die NEDA-Kriterien erfüllten, zeigte sich mit 53%, 54% und 58% pro Jahr stabil *(Abb. 1)*. Einen über die Jahre 3 bis 5 anhaltenden NEDA-Status erreichten unter Alemtuzumab 27% der Patienten.[5]

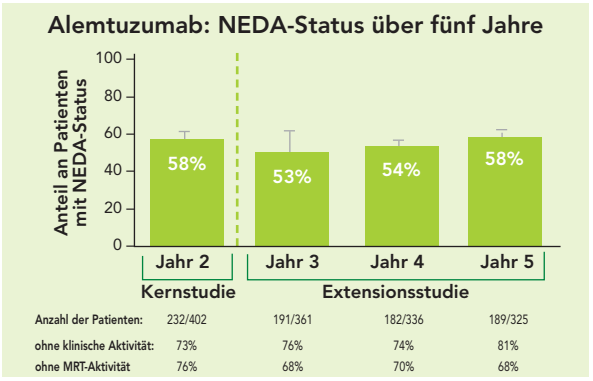


Abb. 1 CARE-MS II und ihre Extension zeigen unter Alemtuzumab über fünf Jahre anhaltend hohe Raten an Patienten mit einer „No Evidence of disease activity" (NEDA), mod. nach [5]

Hirnatrophie-Zunahme gebremst

Aktuelle MRT-Daten zeigen unter Alemtuzumab eine progrediente Verlangsamung des medianen jährlichen Hirnvolumen-Verlusts (nach Brain Parenchyma Fraction) in den Jahren 3, 4 und 5 der CARE-MS I-[6] und II[4]-Verlängerungen:[7] Mit Abnahmen zwischen 0,07% und 0,20% lag die Rate auf dem Niveau der alterungsbedingten Atrophie gesunder Menschen.[7,8]

EDSS der funktionellen Systeme

Eine weitere Auswertung der CARE-MS II-Studie und ihrer Extension betraf die sieben funktionellen Systeme (FS), also zerebelläre, pyramidale, sensorische, zerebrale und visuelle Symptome und solche von Darm/Blase und Hirnstamm. Keine über sechs Monate anhaltende Verschlechterung der Behinderung in jedem der einzeln betrachteten FS über die fünf Jahre erfuhren 71 bis 80% der Patienten. 76 bis 84% zeigten über alle FS hinweg eine Besserung oder blieben stabil.[9]

Sinkende Nebenwirkungsrate

Unter Alemtuzumab können als unerwünschte Ereignisse (UE) neben infusionsassoziierten Reaktionen (IAR) auch sekundäre Autoimmunerkrankungen, z. B. der Schilddrüse, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Nephropathien auftreten. Diese sind bei frühzeitiger Erkennung meist gut behandelbar.[1] Der Fünfjahres-Auswertung der CARE-MS II-Studie (1986, sieben Patientenjahre) zufolge nahmen die häufigsten UE unter Alemtuzumab nach den zwei Jahren der Kernstudie ab. Auch die Rate an Infektionen (nur sehr wenige davon schwerwiegend) war in der Kernstudie am höchsten und ging danach zurück.[5]

©GFI. Der Medizin-Verlag

Teriflunomid

Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften für RRMS-Patienten mit mild/moderatem Verlauf, der einmal täglich unabhängig von Tageszeit/Mahlzeiten oral eingenommen wird.[10] Die gepoolt ausgewerteten Daten der TEMSO- und TOWER-Studien[11,12] zeigen in Post-hoc- bzw. Subgruppen-Analysen eine jeweils vs. Placebo signifikante Reduktion der Schübe mit Residuen um 53%*[13] und Verringerung der Behinderungsprogression bei Patienten mit aktiverer MS (≥ 2 Schübe/Jahr vor Studieneinschluss) um 46%.**[14] In der TEMSO-Studie verringerten sich Gd-aufnehmende T1-Läsionen im MRT um 80%.[11] Häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) sind leichte Leberwert-Erhöhungen, Kopfschmerzen, eine reversibel verminderte Haardichte***, Übelkeit und Diarrhöen.[10]

Anhaltende EDSS-Stabilisierung

Poster beim AAN zeigen die anhaltende Wirksamkeit von Teriflunomid auf. Von den Patienten der TEMSO-Studie traten aus der 14 mg-Gruppe 66 in die Verlängerung ein – mit bis zu 13 Jahren (max. 669 Wochen) der längste Beobachtungszeitraum zu einem oralen MS-Medikament. Die ARR blieb (die gesamte Extension betrachtend) bei einem niedrigen Wert von 0,188, schubfrei blieben 34 von 66 Patienten (51,5%). Der durchschnittliche EDSS-Score über insgesamt 636 Wochen (600 Wochen in der Extension) blieb unter 14 mg Teriflunomid stabil *(Abb. 2)*. Der Anteil an Patienten, die keinen EDSS ≥ 6 erreichten, betrug 98,4%. Schon früh in der Extension wurden unter Teriflunomid deutliche Reduktionen der MS-Aktivität in der MRT nachgewiesen – und sie blieb im gesamten weiteren Verlauf auf einem niedrigen Niveau. Über die 13 Jahre traten im beobachteten Kollektiv keine neuen oder unerwarteten UE auf.[15]

Hirnvolumen-Verlust reduziert

Neue Analysen der Bildgebungsdaten der Studie TEMSO mittels Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy (SIENA) zeigen auf, dass die MS-bedingt erhöhte, prognostisch ungünstige Hirnatrophie-Zunahme durch die Therapie mit Teriflunomid anhaltend und signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert wurde: Nach dem ersten Jahr (n = 262) lag die Reduktion gegenüber Placebo bei 36,9% (p = 0,0001) und nach dem zweiten Jahr (n = 235) bei 30,6% (p = 0,0001). Dieser Effekt harmoniert mit der Verlangsamung der klinischen Behinderungsprogression unter Teriflunomid.[16]

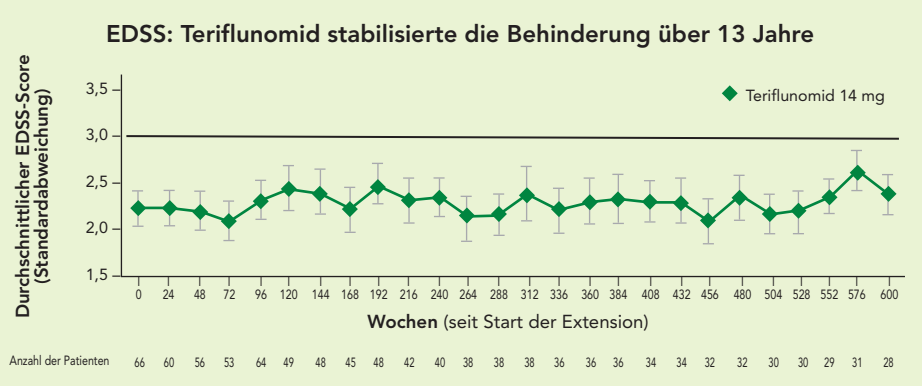


Abb. 2 Langzeitbeobachtung: Unter 14 mg Teriflunomid bleibt der Behinderungsgrad der MS-Patienten nach EDSS über 13 Jahre weitgehend stabil, mod. nach [15]

Vergleich der NNT

Beim AAN wurden neue Daten zum Vergleich der Number needed to treat (NNT) vorgestellt, die gegenüber der relativen Risikoreduktion ein ausgesprochen praxisnaher Outcome-Parameter ist und Vergleichszwecken dienen kann.[17] Sowohl Teriflunomid (14 mg) als auch Fingolimod (0,5 mg) reduzierten in allen vier betrachteten Studien (TEMSO[11] und TOWER[12] bzw. FREEDOMS[18] und FREEDOMS II[19]) das Schubrisiko vs. Placebo signifikant. Dabei fielen die NNT mit 5,9 und 5,6 bzw. 4,5 und 5,3 unter beiden Therapien vergleichbar aus. Ähnliches zeigte sich für Kortikosteroid-pflichtige Schübe mit einer NNT von 6,9 und 6,3 bzw. 4,8 und 5,6. Bei den Schüben mit Hospitalisierung war die Risikoreduktion vs. Placebo nur in drei Studien signifikant, nicht jedoch in der Studie FREEDOMS II. In den in diesem Punkt signifikanten Studien betrug die NNT 12,2 und 20,0 bzw. 9,1. Das Risiko für eine EDSS-Progression wurde in TEMSO, TOWER und FREEDOMS signifikant (jeweils um etwa 30%) reduziert, nicht aber in FREEDOMS II; hier lagen die NNT bei 13,7 und 17,1 bzw.15,3 und 23,5. Unter allen zugelassenen oralen MS-Medikamenten, betonen die Autoren, hat nur Teriflunomid in zwei Phase-III-Studien das Progressionsrisiko signifikant reduziert.

**, ** Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3% vs. Placebo. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5% vs. Placebo. Jeweils unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und post-hoc- bzw. Subgruppenanalyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.*

**** Rückbildung in 87,1% und Behandlungsabbruch bei 1,3% der Fälle*

Literatur

1 Fachinformation Lemtrada®, Stand Dez. 2013
2 Coles AJ et al., N Engl J Med 2008; 359: 1786-801
3 Coles AJ et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P3.053, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/7711#
4 Coles AJ et al., Lancet 2012; 380: 1829-39
5 Coles AJ et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P3.022, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/9721#
6 Cohen JA et al., Lancet 2012; 380(9856): 1819-28!
7 Selmaj KW et al., (2016) CONy, Lissbabon, Portugal. Poster presentation (http://www.comtecmed.com/cony/2016/ Uploads/Editor/Abstracts/MS/Selmaj MS.pdf)#
8 De Stefano N et al., CNS Drugs 2014; 28: 147-56
9 LaGanke C et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P6.186, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6770#
10 Fachinformation Aubagio®, Stand Okt. 2015
11 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303
12 Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-56
13 Macdonell R et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P1095
14 Kappos L et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P618
15 Kremenchutzky M et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P3-027, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/ presentation/9726#
16 Radue EW et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P3-089, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/609#
17 Freedman MS et al., AAN 2016, Vancouver, Canada, P6-171, http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/5724#
18 Kappos L et al., N Engl J Med. 2010; 362: 387-410
19 Calabresi PA et al., Lancet Neurol 2014;13: 545
 # Letzter Zugriff jeweils 20.05.2016

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quellen u. a. Diverse Posterpräsentationen bei der 68. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), 15.-21. 04. 2016 in Vancouver/Kanada
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2015 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH

GZDE.MS.16.05.0600

NeuroQuant und MSmetrix versus SIENAX

Funktioniert die vollautomatisierte Hirnvolumen-Bestimmung?

Degenerative Veränderungen und die resultierende Hirnatrophie werden als MS-Outcome-Parameter immer wichtiger. Neue automatisierte Verfahren könnten die Etablierung der Hirnvolumenbestimmung im klinischen Alltag beschleunigen. Nun wurden zwei neue vollautomatisierte Algorithmen mit dem Quasi-Standard SIENAX verglichen.

Gegenübergestellt wurden die Befunde der beiden vollautomatisierten Methoden NeuroQuant und MSmetrix denen des Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy Cross-sectional (SIENAX), das spezielle Befundungskenntnisse erfordert. Als Basis dienten herkömmliche sagittale 3D-T1-Inversion-recovery fast spoiled-gradient echo (IR-FSPGR)-Aufnahmen von 61 Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) und zwei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS), die mit einem 3-Tesla-MRT erzeugt worden waren.

Primäre Endpunkte waren die statistische Präzision (anhand des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten) und die Genauigkeit (anhand der Unterschiede zwischen den drei Verfahren).

Die Präzision der WBV-Quantifizierung gegenüber SIENAX betrug für NeuroQuant 0,983 ($p < 0,001$), die Genauigkeit 0,871. Im Vergleich zu SIENAX führte NeuroQuant zu einer Überschätzung des WBV um 5,5% (1101 ±109,0 vs. 1162 ±118,0 ml). In der MSmetrix-Gruppe mussten drei Patienten ausgeschlossen werden. Bei den verbliebenen ergab sich vs. SIENAX eine Präzision von 0,992 ($p < 0,001$) und eine Genauigkeit von 0,994. MSmetrix (1107 ±103,0 ml) führte gegenüber SIENAX zu einer Plusabweichung im WBV von (nur) 1,0%.

Die Volumenunterschiede zwischen den neuen und dem älteren Verfahren waren bei hohen und niedrigen Volumina konsistent. Alle Verfahren korrelierten signifikant invers mit der Zahl und dem Volumen von T2-Läsionen. **JL**

KOMMENTAR

Veränderungen des Gesamthirnvolumens korrelieren besser mit der MS-bedingten Behinderungszunahme (und den kognitiven Veränderungen) als herkömmliche Läsionsbasierte Bildgebungsbefunde. Für die Etablierung im Therapiealltag müssen die Verfahren aber neben der Lieferung genauer und reproduzierbarer Befunde auch schnell und „anwenderfreundlich" sein. NeuroQuant und MSmetrix, die dieses Potenzial besitzen, haben sich anhand von gebräuchlichen MRT-Aufnahmen gegenüber dem „Goldstandard" SIENAX gut geschlagen. Im Langzeitmonitoring der Hirnatrophie dürften allerdings Register-basierte Tools Vorteile haben.

S Wang C et al.: Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; pii: jnnp-2015-312304 [Epub 12. Apr.; doi: 10.1136/jnnp-2015-312304]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160805

Medikamenteneinnahme bei MS

Hohe Adhärenz und Therapiekontinuität mit GA40

Die Erweiterung der Therapieoptionen durch neue MS-Medikamente dient der individuellen Anpassung der Behandlung. Dass das bewährte Glatirameracetat (GA) – inzwischen als nur dreimal wöchentliche s.c.-Injektion von 40 mg (GA40) verfügbar – in der Therapiekontinuität und Adhärenz oralen MS-Medikamenten nicht nur nicht unterlegen, sondern sogar signifikant überlegen ist, zeigt nun ein beim 2. EAN-Kongress in Kopenhagen präsentiertes Poster.

Retrospektiv ausgewertet wurde eine US-weite Datenbank (Okt. 2012 bis Dez. 2014), die die Medikamenten-Einnahme durch die Patienten in der „Real-world" widerspiegelt. Endpunkte waren die Therapiekontinuität (Persistenz) anhand der Rate an Unterbrechungen ≥ 30 Tage sowie die Adhärenz nach den Proportion of days covered (PDC) und nach der Medication possession ratio (MPR). Letztere betraf nur Patienten, die mit mindestens zwei krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMT) behandelt worden waren.

Die 232 Patienten unter GA40 waren älter als die 1547 unter den oralen DMT Dimethylfumarat, Fingolimod und Teriflunomid (durchschnittlich 48,5 vs. 45,0 Jahre), und ihre Postindex-Periode war erheblich kürzer (215 bzw. 396 Tage).

Die GA40-Kohorte hatte eine insgesamt deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit, ihre Therapie für ≥ 30 Tage zu unterbrechen, als die orale DMT-Kohorte. Die Inzidenz-Raten lagen bei 0,391 vs. 0,776, die adjustierte Inzidenz Rate Ratio betrug 1,99 ($p < 0,01$). Die Unterbrecher-Rate während der ersten 180 Tage war unter den mit GA40 behandelten Patienten mit 38/162 Pat. (23%) vs. 512/1420 Pat. (36,1%) signifikant niedriger ($p = 0,001$). Dieser Unterschied fiel auch in der gesamten Post-index-Periode zugunsten GA40 aus (log-rank $p < 0,01$ in der Kaplan-Meier-Analyse). In letztgenannter Auswertung hatten nach 90 bzw. 180 Tagen 27% bzw. 37% der Patienten unter den oralen DMT unterbrochen, aber nur 10% bzw. 14% der mit GA40 behandelten Patienten.

Nach MPR und auch nach PDC waren die Patienten der GA40-Kohorte adhärenter als die mit oralen DMT Behandelten. So lag die durchschnittliche PDC unter GA40 bei 0,87 (entspricht 87% der überblickten Tage) vs. 0,70 unter den oralen DMT. Der auf verschiedene Variablen adjustierten logistischen Regressionsanalyse zufolge war die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) für eine gute Adhärenz in der GA40-Kohorte über die ersten 180 Tage mehr als doppelt so hoch: Die OR für eine MPR ≥ 0,80 lag bei 2,1, die für eine PDC ≥ 0,80 bei 2,7. Umgekehrt betrachtet war die Gefahr einer Unterbrechung unter GA40 um 37% geringer (Hazard Ratio: 0,63). Wie die Autoren hervorheben, dürfte die höhere Adhärenz und Persistenz auf dem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von GA40 und seinem anwenderfreundlichen Injektionsintervall beruhen. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

Halpern R et al.: Adherence to glatiramer acetate 40 mg versus oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis; Poster P31169; 2. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), 28.-31. Mai 2016 in Kopenhagen. Unterstützt von TEVA

Glatirameracetat: Copaxone®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160800

©GFI. Der Medizin-Verlag

Kasuistik zur Umstellung auf Dimethylfumarat

Schubfrei und ohne neue MRT-Läsionen

Mit Dimethylfumarat (DMF, TECFIDERA®) steht heute eine wirksame, orale Behandlung für therapienaive und vorbehandelte Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zur Verfügung. Dass bei nicht ausreichend wirksamer Therapie ein Wechsel auf DMF erfolgreich sein kann, illustriert u. a. ein Fallbericht: Aufgrund mangelnder Wirksamkeit und zunehmender Spritzenmüdigkeit von einer einmal täglichen s.c.-Injektion auf DMF umgestellt, ist eine MS-Patientin bis heute schubfrei und ohne neue Herde im MRT.

In der Patienten-zentrierten Verlaufsbeobachtung ist immer wieder kritisch zu prüfen, ob es noch eine erkennbare Krankheitsaktivität gibt, betonte *Dr. med. Christian Menges*, Ludwigshafen. Er präsentierte dazu in München folgenden Fall aus seiner MS-Schwerpunktpraxis.

Erstsymptomatik und Diagnose

Die jetzt 29-Jährige entwickelte 2008 eine einseitige Optikusneuritis mit Verschwommensehen und Farbentsättigung rechts. Das weitere diagnostische Prozedere ergab u. a. eine autochthone IgG-Synthese im Liquor. Das initiale Kernspin zeigte zwei supraspinale Herde, davon einer mit Gadolinium(Gd)-Anreicherung. Somit erhielt die in Vollzeit arbeitende Büroangestellte noch im selben Jahr die Diagnose einer RRMS.

MS-Aktivität trotz Therapie

Unverzüglich wurde eine Therapie mit Glatirameracetat (GLAT; 1 x tägl. 20 mg s.c.) begonnen, unter der die Patientin zunächst schubfrei blieb. Allerdings ergab der Routine-Folgescan nach einem Jahr bereits vier neue (klinisch stumme) zerebrale MS-Läsionen. „Eigentlich schon zuviel", so *Menges*. Weitere zwei Jahre später (2011) fanden sich erneut vier neue MS-Läsionen mit Gd-Anreicherung. Trotz eingehender Beratung über eine Therapieanpassung (z. B. mit Natalizumab) blieb die Frau einem Therapiewechsel gegenüber kritisch, die Behandlung wurde unverändert fortgeführt. Ihr EDSS-Wert lag 2011 bei 1,0 Punkten.

Neuer Schub und Adhärenzprobleme

Ein massiver Schub im April 2013 mit Fuß/Unterschenkel-Parästhesien, Gangunsicherheit und neurogener Blasenstörung (die für eine spinale Läsion spricht) remittierte unter hochdosiertem Kortison (1000 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage) vollständig. „Von ihren Erfahrungen frustriert" berichtete die Patientin, dass sie die täglichen Injektionen stark belasteten und sie dagegen zunehmend Widerstand entwickelte. Sie injizierte nur noch unregelmäßig, etwa zwei- bis dreimal pro Woche. Das MRT im März 2014 zeigte fünf Herde *(Abb.1)*. Ihr EDSS betrug jetzt 2,0.

Umstellung auf orales DMF

Angesichts der anhaltenden Krankheitsaktivität und der aktuellen Adhärenzproblematik erfolgte nach einer gemeinsamen Therapieentscheidung im April 2014 die Umstellung auf DMF. Nach siebentägiger Eindosierung (mit 2 x 120 mg DMF) wurde die Patientin „problemlos" auf die empfohlene Tagesdosis von 2 x 240 mg DMF eingestellt, wie *Menges* schilderte. Anfängliche gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerz etc. waren nur leichter Art – und beeinträchtigten das Lebensgefühl der jungen Frau nicht.

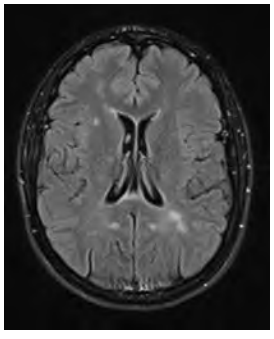


Abb. 1: Das T2-gewichtete MRT zeigt im März 2014, unmittelbar vor der Umstellung auf DMF, fünf hyperintense MS-Läsionen.

Dr. med. Christian Menges, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie mit Schwerpunktpraxis Multiple Sklerose und Parkinson, Ludwigshafen.

Im Mai 2014, also unmittelbar nach der Umstellung auf DMF (und vor Einsetzen von dessen Wirkung), kam es noch einmal zu einem leichten Schubrezidiv mit Taubheitsgefühl beider Füße, schmerzhaften Missempfindungen in den Unterschenkeln und leichter Gangunsicherheit. Erneut führte ein Kortison-Stoß zur Vollremission der Schubsymptome.

Keine Schübe, keine Läsionen

Ab diesem Zeitpunkt ist die Patientin unter DMF vollkommen schubfrei, die MRT-Scans (zuletzt Sept. 2015) ergaben keine neuen zerebralen Herde. „Wir haben die Erkrankung wirklich unter Kontrolle bekommen", betonte *Menges*. Die labormedizinischen Kontrollen (Dez. 2015) ergaben eine normale Leukozytenzahl und keine Lymphopenie. Die Patientin „kommt mit dem neuen Präparat sehr gut zurecht". Auch ihr Behinderungsgrad war mit einem EDSS-Score von 2,0 im Mai 2016 stabil geblieben.

Fazit: Erfolgreicher Wechsel

Dieser Fall aus dem ‚Real life' zeigt, dass „wir nicht an einer Therapie festhalten sollten, wenn sie nicht wirksam ist", betonte *Menges* in München. Der erfolgreiche Switch auf DMF – „eine starke Substanz, die über sechs Jahre eine anhaltende Wirksamkeit zeigt und ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist", so der Neurologe – deckt sich mit Studiendaten, nach denen auch unzureichend vorbehandelte MS-Patienten von dieser oralen Therapieoption erheblich profitieren können.

Quelle: Pressekonferenz „Zwei Jahre TECFIDERA® – Veränderung der Therapiestandards der RRMS" am 23.2.2016 in München. Veranstalter: Biogen

Ecstacy boomt

31-05-2016: Dem European Drug Report 2016 zufolge breitet sich der Konsum von Ecstasy (MDMA) in Europa wieder stärker aus. Im letzten Jahr hatten 2,1 Mio. Jugendliche und junge Erwachsene (zwischen 15 und 34 Jahren) die „Partydroge" eingenommen. Es wird geschätzt, dass 2014 in den Niederlanden etwa 5,5 Mio. Tabletten hergestellt wurden – gegenüber 2,4 im Jahre 2012. Auch die Verfügbarkeit von Heroin in Europa nahm von ca. 5 Tonnen(!) in 2012 auf ca. 9 Tonnen in 2014 zu, während der Absatz von Kokain mit etwa 62 Tonnen weitgehend stabil blieb. Beliebteste Droge war 2015 Cannabis mit 16,6 Mio.15- bis 34-jährigen Konsumenten.

Prince starb an Fentanyl

03-06-2016: Wie US-Behörden jetzt bekannt gegeben haben, ist der vor etwa einem Monat tot aufgefundene Prince Rogers Nelson („Prince") an einer selbstverabreichten Fentanyl-Überdosis gestorben. Wie der 57-Jährige an das starke Opioidanalgetikum gekommen ist und weitere nähere Umstände seines Todes sind unbekannt. Offenbar hatte der Musiker regelmäßig Kontakt mit seinem Hausarzt...

Benachteiligte Kinder

07-06-2016: Eine auf den Daten von 99 222 Drei- bis Vierjährigen basierende Hochrechnung ergab, dass fast vier von zehn Kindern in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen dieser Welt eine beeinträchtigte Entwicklung aufweisen. Nach dem Early Childhood Development Index (ECDI) zeigten 14,6% in der kognitiven Domäne Defizite und 26,2% in der sozioemotionalen Domäne; 36,8% waren in beiden gestört. 2010 betraf dies 80,8 Millionen Kinder weltweit. Noch vor Süd-/Ostasien und der Pazifikregion war die Subsahara mit 29,4 Mio. (43,8%) entwicklungsgestörten Kindern am stärksten betroffen.

Dem IS entflohen – jetzt von den Befreiern misshandelt

07-06-2016: Viele Bewohner von Falludscha, die den IS-Terror zweieinhalb Jahre ertragen haben und nun aus der Stadt fliehen konnten, werden von den anrückenden irakischen Truppen erniedrigt und misshandelt. Darauf weist der UN-Hochkommissar für Menschenrechte Zeid Ra'ad Al Hussein hin. Die irakische Regierung wird aufgefordert, diese Zustände sofort zu beenden und dafür zu sorgen, dass sich die Soldaten gemäß internationaler Konventionen verhalten. Seit Jan. 2014 wurden in der IS-besetzten Stadt (mindestens) 22 169 Zivilisten getötet und doppelt so viele verletzt.

Persistierende Negativsymptomatik

ACTIONS-Studie: SSRI als Add on?

Ob die Negativsymptomatik schizophrener Patienten durch eine Antipsychotika-Augmentation mit einem SSRI-Antidepressivum in den Griff zu bekommen ist, wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS) untersucht.

Für die (funktionell, besonders sozial stark beeinträchtigenden) negativen Symptome der Schizophrenie gibt es keine etablierte bzw. speziell zugelassene Medikation. Klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass insbesondere eine Kombination der Antipsychotika mit Antidepressiva wirksam sein könnte, doch die Datenlage dazu ist begrenzt.

An der zur Klärung dieser Frage durchgeführten internationalen Studie ACTIONS nahmen 62 Schizophrenie-Patienten mit klinisch relevanter Negativsymptomatik teil. 30 erhielten nach Randomisierung zur Augmentation ihrer stabilen Antipsychotika-Medikation 48 Wochen lang den SSRI Citalopram (20 mg/d) und 32 Placebo. Für die letzten vier Studienwochen konnte die SSRI-Dosis auf 40 mg/d erhöht werden. Am Ende ausgewertet werden konnten aber nur 21 bzw. 15 Patienten.

Trotz einiger positiver Therapieeffekte ergaben sich in beiden primären Wirksamkeitsendpunkten, der Veränderung der Subskala der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) für die Negativsymptomatik und der Lebensqualität nach der Heinrich's Quality of Life Scale (QLS), nach 12 und 48 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sekundäre Analysen ergaben eine zumindest moderate Verbesserung nach 12 Wochen in der Avolition/Amotivation (durchschnittlicher Unterschied -1,3 Punkte).

In den Verträglichkeitsanalysen (Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen einschließlich Verlängerungen der QTc-Intervalle) fanden sich im 48-wöchigen Follow-up keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ähnliches traf auch auf die Kosten bzw. die diversen Kosteneffektivitätsparameter zu. **JL**

R Barnes TR et al.: Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. Health Technol Assess 2016; 20(29): 1-46

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160793

Zertifizierungsfrage 6: In welchem Primärparameter kam es in der Augmentationsgruppe zu einer signifikanten Veränderung?

- ☐ **A** in allen Parametern
- ☐ **B** nur in der Negativsymptomatik
- ☐ **C** nur in der Lebensqualität
- ☐ **D** in der Negativsymptomatik und der Lebensqualität
- ☐ **E** in keinem Parameter

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Citalopram als Zusatztherapie wurde gut vertragen, hatte allerdings lediglich auf einen einzelnen Aspekt der Negativsymptomatik positive Effekte, nämlich auf die (für soziale Interaktionen wichtige) Motivation. Die Autoren heben hervor, dass die Studie massiv „underpowered" war, weil die geplante Teilnehmerzahl von 358 bei weitem nicht erreicht worden war (zum Teil, weil zwischenzeitlich Bedenken hinsichtlich der kardialen Sicherheit des SSRI aufgekommen waren). Deswegen sehen sie den geprüften Add-on-Ansatz nicht als gescheitert an.

Foto: ©mauritius-images

©GFI. Der Medizin-Verlag

Das erste melatonerge Antidepressivum

Zurück ins Leben.

- Effektive und anhaltende Wirkung [1, 2, 3]
- Sicher in der Anwendung [4, 5, 6, 7, 8]
- 1x täglich beim Zubettgehen [6]

1. Goodwin G. M. et al., 2013; Int Clin Psychopharmacol, 28 (1): 20–28 **2.** Kennedy S. H., 2009; CNS Drugs, 23 Suppl 2: 41–47 **3.** Kasper S. et al., 2009; World J Biol Psychiatry, 10 (2): 117–126 **4.** Benkert O., Hippius H., 2013, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 62. **5.** Bauer M. et al., 2008; Psychopharmakotherapie, 15: 239–264. **6.** Fachinformation Valdoxan® 25 mg; Stand: Juni 2014. **7.** Kennedy S. H., Rizvi S. J., 2010; CNS Drugs, 24: 479–499. **8.** Schmauß M., Oktober 2013; Therapietabellen Neurologie/Psychiatrie, Nr. 56, 1. Auflage, Westermayer Verlag.

Valdoxan® 25 mg Filmtabletten Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Dosierung und Art der Anwendung:** Empf. Dosis 25 mg, 1x tägl. b. Zubettgehen einzunehmen. Sofern nach 2-wöch. Behandlg. keine Besserung d. Sympt., kann Dosis auf 1x tägl. 50 mg b. Zubettgehen erhöht werden. Bei allen Pat. sollen vor Beginn d. Behandlg. Leberfunktionstests durchgeführt werden. Behandlg. nicht beginnen, wenn Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs (>3x ULN) überschreiten. Während der Behandlg. sollen die Transaminasenwerte regelm. nach ca. 3, 6 (Ende d. akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klin. indiz., kontrolliert werden. Die Behandlg. soll abgebrochen werden, wenn Anstieg der Transaminasenwerte >3x ULN überschreitet. Nach Dosissteigerung sollen Leberfkt.tests erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn d. Behandlg. durchgeführt werden. Entscheidung für Dosissteig. geg. höheres Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abwägen. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf individueller Nutzen/Risiko- Abwägung für d. Pat. beruhen u. die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfkt. sollten strikt befolgt werden. Pat. sollen über Zeitraum von mind. 6 Mo. behandelt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. d. Wirkst. o. einen der sonst. Bestandteile; eingeschränkte Leberfkt. (d. h. Leberzirrhose o. aktive Lebererkr.) o. erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs; gleichz. Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). **Warnhinweise:** Nach Markteinführung sind b. Pat., die mit Valdoxan behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschl. Leberinsuff. (b. Pat. mit Risikofaktoren f. Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödl. Ausgang o. Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte >10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden. Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion: Vor Behandlungsbeginn: Valdoxan b. Pat. mit Risikofaktoren f. Leberschädigung, wie z.B. Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes, Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol o. gleichz. Behandlg. mit Arzneimitteln, die zu Leberschädigung führen können, nur nach sorgf. Abwägung von Nutzen u. Risiko anwenden. Vor Behandlungsbeginn sollen b. allen Pat. Transaminasenkontrollen durchgeführt werden. Die Behandlg. darf b. Ausgangswerten von ALT und/oder AST >3-fach höher als d. obere Normbereich nicht initiiert werden. Vorsicht b. Anwendung von Valdoxan b. Pat., die bereits vor der Behandlg. erhöhte Transaminasenwerte aufweisen (> als der obere Normbereich und ≤3-fach höher als der obere Normbereich). Häufigkeit d. Leberfunktionstests: Leberfunktionstests sollen b. allen Pat. durchgef. werden. B. jedem Pat., bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 h wiederholt werden. Während der Behandlg.: Valdoxan sofort absetzen, wenn Sympt. o. Anzeichen einer mögl. Leberschädigung auftreten u./o. Transaminasenwerte >3-Fache des oberen Normbereiches ansteigen. Nach Absetzen von Valdoxan Leberfunktionstests so lange wiederholen, bis Transaminasenwerte wieder Normbereich erreicht haben. Kinder u. Jugendliche: nicht empfohlen. Ältere Patienten (≥75 Jahren): Sollte nicht angewendet werden. Ältere Patienten mit Demenz: Sollte nicht angewendet werden. Bipolare Störung/Manie/Hypomanie: Sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlg. sollte abgebrochen werden, wenn manische Symptome auftreten. Suizid/Suizidgedanken: Pat. sollten engmaschig überwacht werden. Die Komb. mit CYP1A2-Inhibitoren ist kontraindiziert. Enthält Lactose. Pat. mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel o. Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Wechselwirkungen:** Kontraindiziert: starke CYP1A2-Inhibitoren. Nicht empfohlen: Alkohol, moderate CYP1A2- Inhibitoren. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Schwangerschaft: nicht empfohlen. Stillzeit: mit Vorsicht anwenden. **Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Ein mögliches Schwindelgefühl u. Schläfrigkeit sollten berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen:** Häufig: Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen, erhöhte ALT- und/oder AST-Werte, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Müdigkeit. Gelegentlich: Agitiertheit u. damit verbund. Symptome (Gereiztheit, Unruhe), Aggression, Albträume, ungewöhn. Träume, Verwirrtheitszustand, Parästhesie, Restless leg Syndrom, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Ekzem, Pruritus, Urtikaria. Selten: Manie/Hypomanie (können auch durch Grunderkrank. bedingt sein), Halluzinationen, Hepatitis, erhöhte γ-GT, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ikterus, erythematöser Ausschlag, Gesichtsödem und Angioödem, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. Häufigkeit unbekannt: Suizidgedanken od. suizidales Verhalten. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel. +49 (0)89 57095 01

Stand: November 2015

SERVIER

Australische Studie belegt:

Arbeitslosigkeit fördert die Depression

Wie stark eine – länger anhaltende – Arbeitslosigkeit die Depressivität fördert und welche anderen Faktoren wie z. B. finanzielle Schwierigkeiten und Unterstützung durch Familie und Freunde dazu beitragen, zeigt nun eine australische Langzeituntersuchung auf.

In die Kohortenstudie eingeschlossen wurden Teilnehmer des Personality and Total Health (PATH) Through Life Project, einer repräsentativen Befragung in Canberra und Queanbeyan. 2404 Personen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren wurden über acht Jahre nachbeobachtet.

Eine mutmaßliche Depression wurde dabei anhand der Patientenbewertung nach der Goldberg Depression Scale erfasst und mit dem Beschäftigungsstatus abgeglichen. Für die Verbindung der beiden Aspekte wurde die Bedeutung von Selbstwirksamkeit bzw. Könnenserfahrung (nach der Pearlin's Mastery Scale), finanzieller Schwierigkeiten und der sozialen Unterstützung (mittels fünf Fragen zu Familie und Freunden) detailliert untersucht.

Unter den Arbeitslosen waren 20% und unter den Geringbeschäftigten 17% depressiv, unter den Beschäftigten aber nur 9%. Die jeweiligen Odds Ratios betrugen 2,35 bzw. 1,80. Dies war auch nach Kontrolle der Daten auf diverse soziodemographische, ökonomische und psychologische Variablen der Fall (OR: 2,13 bzw. 1,75). Wurden alle Variablen einschließlich des Alters und des Ausmaßes der sozialen Unterstützung einberechnet, blieb noch eine um 59% bzw. 55% erhöhte Depressionswahrscheinlichkeit (OR: 1,59 bzw. 1,55).

Für diesen deutlichen Zusammenhang erwiesen sich a) die Selbstwirksamkeit und b) finanzielle Schwierigkeiten der Teilnehmer als wichtige Mediatoren – die starke Assoziation mit der Depression zeigen die entsprechenden OR's von 5,82 bzw. 2,50. Einen kleineren Einfluss hatte eine geringe soziale Unterstützung durch Familie (OR: 1,32–1,59) und die Freunde (OR: 1,50–1,92). **JL**

K Crowe L, Butterworth P: The role of financial hardship, mastery and social support in the association between employment status and depression: results from an Australian longitudinal cohort study. BMJ Open 2016; 6(5): e009834 [Epub 27. Mai; doi: 10.1136/bmjopen-2015-009834]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160794

KOMMENTAR

Die negativen Auswirkungen auf das (psychologische) Wohlbefinden sind vielfach belegt. Für die Effekte auf die psychische Gesundheit ist die Evidenz dagegen noch relativ gering. In dieser australischen Bevölkerungskohorte erwiesen sich Geringbeschäftigung und mehr noch Arbeitslosigkeit als unabhängige und signifikante Prädiktoren einer depressiven Erkrankung. Die Wiedererlangung einer Arbeitsstelle sollte in der Therapie/Rehabiliation depressiver Menschen als ein wichtiges psychosoziales Ziel erachtet werden.

Magnetkrampftherapie

Suizidalität wird verringert

Die Induzierung von Krampfanfällen durch ein Magnetfeld (Magnetic Seizure Therapy, MST) ist ein gegenüber der Elektrokrampftherapie (EKT) weiterentwickeltes Verfahren, das ebenfalls bei Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD) eingesetzt werden kann – und die Kognition vermutlich weniger beeinträchtigt. Nun wurden mögliche Indikatoren für die Remission von Suizidgedanken bei TRD-Patienten nach MST geprüft.

33 Patienten mit TRD erhielten unter Narkose eine MST. Die Suizidgedanken wurden mit der Scale for Suicide Ideation (SSI) erfasst. Vor und nach der MST-Serie wurde mittels kombinierter transkranieller Magnetstimulation (TMS) und Elektroenzephalographie (EEG) das Ausmaß der (GABA-ergen) kortikalen Hemmung im linken dorsolateralen Präfrontallkortex bestimmt (und im linken Motorkortex als Kontrollareal). Quantitativ erfasst wurden dabei N100 (Amplitude des Negativ-Peaks im Bereich von 100 ms TMS-evozierten Potential [TEP] nach einem einzelnen TMS-Puls) und die Long-interval cortical inhibition (LICI, das Ausmaß der Suppression in der Doppelpuls- gegenüber der Einzelpuls-TEP).

Die 27 auswertbaren Patienten wiesen zu Beginn einen durchschnittlichen SSI-Score von 9,0 auf, acht (30%) einen Score von 0. Nach den durchschnittlich 16,9 MST-Sitzungen war der SSI-Wert auf 4,2 gesunken (Prä-post: -4,8; p = 0,001). Nun hatten 18 der 27 (67%) einen Score von 0. Danach betrug die Remissionsrate 53%.

Dabei korrelierten die N100- und LICI-Werte im Frontalkortex der Studienhypothese entsprechend signifikant mit den SSI-Scores (p = 0,004 bzw. 0,005). Sie erwiesen sich als signifikante Indikatoren einer Remission der Suizidgedanken: Zusammengenommen wurde mit den beiden Faktoren eine Genauigkeit von 89%, eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 89% (Area under the curve [AUC]: 0,90; p = 0,003) erreicht. **JL**

S Sun Y et al.: Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment-resistant depression. JAMA Psychiatry 2016; 73(4): 337-45

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160795

Zertifizierungsfrage 7:
Nach Einberechnung aller(!) Variablen verblieb eine Odds Ratio für eine Depression bei Arbeitslosen bzw. Geringbeschäftigten von

- ☐ **A** 2,35 bzw. 1,80
- ☐ **B** 2,13 bzw. 1,75
- ☐ **C** 1,59 bzw. 1,55
- ☐ **D** 1,75 bzw. 2,13
- ☐ **E** 1,80 bzw. 2,35

Zertifizierungsfrage 8:
Welcher Einzelfaktor war der stärkste Mediator zwischen Beschäftigungsstatus und Depression?

- ☐ **A** Selbstwirksamkeit
- ☐ **B** finanzielle Schwierigkeiten
- ☐ **C** Unterstützung durch Familie
- ☐ **D** Unterstützung durch Freunde
- ☐ **E** das Alter

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: © bluedesign – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Umfassende Therapie der Depression mit Agomelatin

Auch positive Emotionen und soziale Funktionalität wiederherstellen

Das Antidepressivum Agomelatin (Valdoxan®) verbessert nicht nur die affektiven Symptome. Aufgrund seines synergistischen Wirkprinzips – MT_1/MT_2-Agonismus und 5-HT_{2c}-Antagonismus – kann es auch die belastenden, schwer behandelbaren (Residual-)Symptome der Depression wie Anhedonie und kognitive Störungen sowie die soziale Funktionsfähigkeit signifikant bessern. Dies berichten erfahrene Psychiater auf dem von Servier unterstützten Satellitensymposium „Antidepressive Therapie: Wirksame und sichere Anwendung in der niedergelassenen Praxis" auf dem 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) am 11. 04. 2016 in Mannheim.

Die vollständige funktionale Wiederherstellung im privaten und beruflichen Alltag („Recovery") ist heute das ambitionierte Therapieziel bei depressiven Patienten. Dazu gehört auch die Beseitigung nachhaltiger Beeinträchtigungen der sozialen Funktionsfähigkeit, persistierender Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und der Anhedonie, also des Verlusts von Freude, Motivation und Interesse. Diese Symptome verhindern im klinischen Alltag oft die vollständige Genesung und werden vom Patienten als besonders belastend wahrgenommen, so *PD Dr. Michael Landgrebe*, Hausham/Obb. Gerade unter SSRI und SNRI bleibe eine Anhedonie häufig bestehen. Kontrollierte und nicht-interventionelle Studien zeigen, dass Agomelatin auch diese Symptome bessert und positive Emotionen fördert.

Hohe Effektivität

Einer Cochrane-Metaanalyse zufolge ist Agomelatin auf die depressiven Kernsymptome ebenso wirksam wie SSRI/SNRI.[1] In einer aktuellen Netzwerkanalyse zeigte Agomelatin hinsichtlich Wirksamkeit im Zusammenhang mit Verträglichkeit das günstigste Profil.[2]

Funktionale Recovery erreichbar

Die rasch einsetzende antianhedone Wirkung von Agomelatin war in einer kontrollierten Studie signifikant besser als die von Venlafaxin.[3] In der „Real-Life"-Studie HEDONIE korrelierte die Verbesserung der mittels Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) bestimmten Anhedonie signifikant mit dem Anstieg des Funktionsniveaus nach der Sheehan-Disability-Scale (SDS) ($r = 0{,}642$; $p < 0{,}0001$).[4] Zudem verringert Agomelatin in der DAVANTAGE-Studie auch die im Rahmen depressiver Störungen bestehende psychomotorische Verlangsamung und Konzentrationsstörung.[5] Die Wirkung auf den gesamten Symptomkomplex beruht auf dem MT_1/MT_2-agonistischen plus $5HT_{2c}$-antagonistischen Wirkansatz, betonte *Landgrebe* in Mannheim.

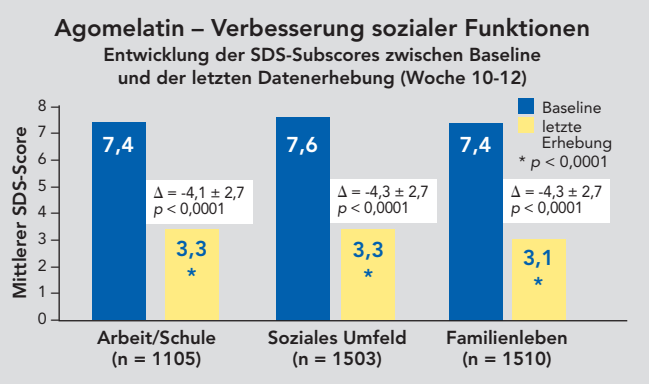


Abb: Unter Agomelatin bessern sich die sozialen Funktionen der depressiven Patienten signifikant (modifiziert nach 5).

Günstiges Nebenwirkungsprofil

Dieses Wirkprinzip ist auch für das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil und das – auch gegenüber dem „Paninduktor" Johanniskraut – geringe Interaktionspotenzial verantwortlich, schilderte *Dr. Gabriel Eckermann*, Kaufbeuren. Agomelatin ist gewichtsneutral, verlängert nicht das QT-Intervall, verursacht i. d. R. keine Tagesmüdigkeit und keine Blutbildstörung, ist gastrointestinal gut verträglich und erhält die sexuelle Funktion. Anders als unter SSRI sind weder Elektrolytstörungen (Hyponatriämie) noch thrombozytär (5-HT-Mangel) bedingte Blutungen zu erwarten. Auch Antikoagulierte können Agomelatin ohne zusätzliches Blutungsrisiko erhalten, so *Eckermann*. Lediglich die Transaminasen (GOT-/GPT) sind zu kontrollieren.[6]

Online-Therapie deprexis®24

Mit dem individuellen, orts- und zeitunabhängigen Web-basierten Programm deprexis®24 *(siehe Kasten)* kann, so *Prof. Dr. Gerd Laux*, Haag/München, der psychotherapeutischen Unterversorgung wirkungsvoll begegnet werden. **JL**

1) Guiana G et al., Cochrane Database Syst Rev, 2013; doi:10.1002/1465 1858; 2) Khoo AL et al., CNS Drugs 2015; 29: 695-712; 3) Martinotti et al., J Clin Psychopharmacol 2012; 32: 487-91; 4) Llorca PR, Gourion D, Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24 (Suppl 2): S468; 5) Gorwood P et al., Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24: 1630-40; 6) Fachinformation Valdoxan®, Nov. 2015

Mit freundlicher Unterstützung der Servier Deutschland GmbH, München

Servier ergänzt sein Portfolio für eine effektive Behandlung der Depression um das interaktive Online-Psychotherapieprogramm deprexis®24. Es

- basiert auf der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT).
- beinhaltet 10 Themenbereiche, die flexibel verknüpft werden können.
- simuliert einen individuellen, dynamischen Dialog mit dem Patienten.
- besitzt eine durch mehrere kontrollierte Studien belegte Wirksamkeit.
- ist breit einsetzbar: u. a. zur Prävention bei Risikopatienten, Wartezeiten-Überbrückung und als Ergänzung herkömmlicher Psychotherapien.

Näheres unter *www.deprexis24.de*

68th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN)

Hot topics vom Neurologen-Gipfel

Die 68. Jahrestagung der AAN vom 15. bis 21. April 2016 lockte mehr als 11 000 Teilnehmer in das kanadische Vancouver. Unter dem Motto „Experience the Excellence" fanden an vollen sieben Tagen hunderte von Scientific Sessions, Workshops und Kurse statt, die praktisch alle neurologischen Erkrankungen abdeckten. Insgesamt wurden mehr als 2700 Arbeiten eingereicht. Neben der MS, zu der gegenwärtig wohl weltweit am meisten geforscht wird, waren Demenz und Schlaganfall sehr stark vertreten.

Auf der AAN-Tagung wurden mehrere Pressekonferenzen zu den Highlights des Jahrestreffens abgehalten. Auf einer hob *Natalia Rost*, Boston, Aktuelles zur Alzheimer-Demenz, zur Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und MS hervor. Dazu und aus anderen Sessions hier eine – notgedrungen sehr begrenzte – Auswahl.

GBS nach Zika-Virus

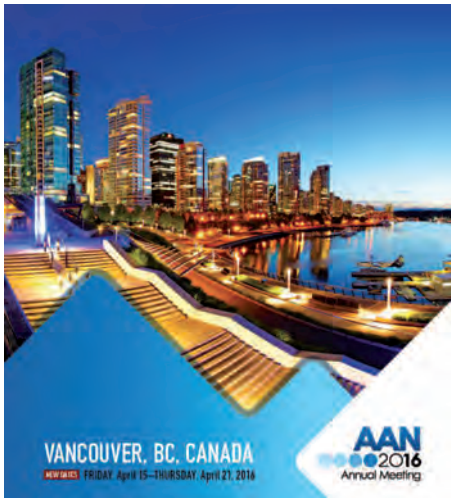
Eine kleine Studie legt nahe, dass die Zika-Virus-Infektion gehäuft mit einem Guillain-Barré Syndrom (GBS) und vielleicht auch anderen autoimmunologisch bedingten ZNS-Erkrankungen einhergeht. Wie *Maria Lucia Brito Ferreira*, Recife/Brasilien berichtete, fanden sich unter 151 klinisch auffälligen Patienten (Dez. 2014 bis Juni 2015) bei sechs Infizierten neurologische Symptome. So wurde bei zwei Patienten eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) mit den klassischen Läsionen der weißen Substanz diagnostiziert und bei den übrigen vier ein GBS. Bei fünf der sechs Patienten persistierten motorische Symptome auch nach der Entlassung. Dies sind andere Komplikationen, als in bisherigen Studien gesehen wurde, betonte *Ferreira* in Vancouver. „Gegenwärtig scheint es, dass ADEM-Fälle nicht mit der gleichen hohen Inzidenz auftreten wie ein GBS", bemerkte *James Sejvar* von den Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, doch […] „wir sollten im Hinblick auf ein mögliches ADEM und andere immunvermittelte ZNS-Erkrankungen wachsam bleiben".

Hirnverletzungen im Football

In den USA ein äußerst populäres Thema ist die Gefahr von Hirnschädigungen bei Sportlern, insbesondere Football-Spielern. Eine Studie zeigt nun, dass die Gefahren noch viel größer sind als bisher gedacht. Danach sind mehr als 40% der ehemaligen Spieler der National Football League (NFL) betroffen. Dies hatte jetzt eine „Reihenuntersuchung" mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) an 40 Spielern ergeben, so Studienautor *Francis X. Conidi*, Tallahassee/Florida. Die jetzt durchschnittlich 36-Jährigen hatten zwei bis 17, im Durchschnitt sieben Jahre in der NFL gespielt. 17 (42,5%) wiesen im DWI pathologische Hirnveränderungen auf, die mit den gespielten Jahren korrelierten, und 12 (30%) im konventional MRT. Parallel dazu fanden sich erhebliche Probleme mit Aufmerksamkeit und Konzentration (42%), exekutiven Funktionen (50%), Gedächtnis (45%) etc.

5-HT$_6$-Antagonist gegen Alzheimer

Dieser Vortrag wurde von *Rost* hervorgehoben: Idalopirdin (Lu AE58054, Lundbeck), ein Antagonist am Serotoninrezetptor-Subtyp 6 (5-HT$_6$), hat sich als Add-on zum Cholinesterase-



Hemmer Donepezil in einer Phase-II-Studie an 278 Azheimer-Patienten als wirksam und sicher erwiesen, berichtete *Alireza Atri*, San Francisco. Über 24 Wochen kam es unter 3 x 30 mg/d u. a. in der kognitiven Beeinträchtigung nach ADAS-Cog zu einer Besserung um 0,77 Punkte, während sich die Placebogruppe um 1,38 Punkte verschlechterte. Wichtigste Nebenwirkung war eine vorübergehende leichte Erhöhung der Leberenzym-Werte bei etwa 10% der Patienten. Zu Idalopirdin wird jetzt ein großes weltweites Phase-III-Studienprogramm aufgelegt, bei dem Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 12–22 Punkte) eine (reduzierte) Dosis von 10–60 mg/d als Zusatztherapie zu einem Cholinesterase-Hemmer erhalten. Das Programm umfasst drei 24-wöchige placebokontrollierte Doppelblindstudien, die insgesamt etwa 2500 Patienten einschließen werden, sowie 6- bis 12-monatige offene Verlängerungen mit etwa 1700 Patienten. Gegen die Alzheimer-Erkrankung wird es wohl nie eine „Magic bullet" geben, betonte *Atri*, „daher hat eine medikamentöse Kombinationstherapie auch langfristig die realistischsten Aussichten, die Symptome der Patienten zu lindern und ihre Lebensqualität zu verbessern". Der 5-HT$_6$-Rezeptor moduliert u. a. die kognitionsrelevanten Transmitter Glutamat und GABA, und hat damit einen anderen Ansatz als die etablierten Antidementiva, einschließlich Memantin.

Dextromethorphan bei ALS/PBA

Die symptomatische Therapie mit Dextromethorphan/Quinidin (DM 20 mg/Q10 mg) kann bulbäre Symptome wie Sprech- und Schluckstörungen von ALS-Patienten reduzieren, schilderte *Richard Smith*, La Jolla/Kalifornien. Nach Randomisierung erhielten 60 ALS-Patienten je einen Monat lang DM/Q oder Placebo und vice versa. Im primären Endpunkt, der Selbstbeurteilungsskala Center for Neurologic Study-Bulbar Function Scale (CNS-BFS) kam es unter DM/Q zu einer signifikanten Besserung (53,45 vs, 59,31 Punkte; $p = 0{,}0003$). Dabei sprachen alle drei Domänen der Bulbärsymptomatik an: Sprache, Schlucken und Salivation. Die Therapieeffekte waren unabhängig vom Vorliegen einer pseudobulbären Affektstörung (PBA), unter der ca. die Hälfte der Studienteilnehmer litt, so *Smith*. DM aktiviert den Sigma-1- und antagonisiert den NMDA-Rezeptor. Es wird ein direkter Effekt auf die motorischen Neuronen des Hirnstamms vermutet.

In der ebenfalls beim AAN vorgestellten offenen Studie PRISM II zu einem sekundären PBA bei Pa-

Foto: © Jörg Lellwitz

©GFI. Der Medizin-Verlag

tienten mit Demenz, Schlaganfall und Hirnverletzung kam es bei den 298 auswerbaren Teilnehmern unter 2 x tägl. DM/Q (20/10 mg) an Tag 90 zu einer signifikanten Besserung des Scores der Center for Neurologic Study - Lability Scale (CNS-LS) um 7,7 Punkte ($p < 0{,}001$). Die PBA-Episoden pro Woche wurden um 73% reduziert ($p < 0{,}001$) und der klinische Globalzustand sowie die Lebensqualität deutlich verbessert. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhö, Kopfschmerz und Harnwegsinfektionen.

NEDA in OPERA I und II

Von *Rost* wurde auf der AAN-Pressekonferenz auch auf einen MS-Beitrag hingewiesen: In der Clinical Trials Plenary Session stellte *Anthony L. Traboulsee*, Vancouver, eine neue Auswertung der beiden Phase-III-Studien OPERA I und II zu Ocrelizumab (alle 24 Wochen 600 mg i.v.) bei Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) vor. Nach 96 Wochen erreichten den Status „No Evidence of Disease Activity" (NEDA) 47,9% bzw. 47,5%, unter dem Vergleichmedikament IFNβ-1a (3 x 44 µg/Woche) aber nur 29,2% bzw. 25,1%. „Dies repäsentiert eine relative Zunahme einer verhinderten Krankheitsaktivität um 64% bzw. 89%", so der Experte. Der dem aktiven Vergleichsmedikament überlegene Therapieffekt betraf alle vier zugrundegelegten NEDA-Kriterien: klinische Schübe, Behinderungsprogression, Gd-anreichernde T1-Läsionen und neue/vergrößerte T2-Läsionen. Letztere waren, wie *Traboulsee* hervorhob, bereits in Woche 24 bei ≥ 96% aller mit Ocrelizumab behandelten Patienten nicht mehr aufgetreten. Dies traf aber nur auf 60,8%–70,9% der Patienten der IFNβ1a-Gruppen zu. Die Daten unterstreichen die hohe Wirksamkeit des noch nicht zugelassenen Anti-CD-20-Antikörpers.

Anti-CD52-Antikörper: RNFL-Dicke

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wird – zumindest zu Forschungszwecken – bei MS-Patienten immer häufiger eingesetzt. Normalerweise verdünnt sich die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) im MS-Verlauf progredient. Nun zeigt eine explorative Studie an 26 RRMS-Patienten erstmals, dass Alemtuzumab darauf einen Einfluss hat: In der prospektiven Studie kam es unter der Behandlung mit dem Anti-CD52-Antikörper im Zweijahreszeitraum bei allen 52 Augen – also unabhängig vom Vorliegen einer Optikusneuritis – zu einem signifikanten Anstieg der durchschnittlichen RNFL-Dicke um 1,5 µm (95%-KI: 0,2–2,9; $p = 0{,}032$) . Die Behandlung könnte also, so die Autoren des Posters (P3.083), die retinalen Axone vor den neurodegenerativen MS-Prozessen schützen.

Foto: © Jörg Lellwitz

TSC: Everolimus als Add on

In der Clinical Trials Plenary Session wurden auch die Ergebnisse der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie EXIST-3 (n = 366) zur Behandlung therapierefraktärer Krampfanfälle bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) vorgestellt. Wie *Jacqueline A. French*, New York, berichtete, kam es bei den weiterhin antiepileptisch behandelten Patienten (median 37,5 Anfälle pro 28 Tage) unter Everolimus (EVE) im medianen Anteil an TSC-Anfällen zu einer signifikant größeren Reduktion: Sie gingen gegenüber -14,9% unter Placebo um 29,3% ($p = 0{,}003$) unter niedrig dosiertem EVE (3–7 ng/ml) und um 39,6% ($p < 0{,}001$) unter hoch dosiertem EVE (9–15 ng/ml) zurück. Den primären Endpunkt Response (= Anfallsreduzierung ≥ 50%) erreichten 28,2% ($p = 0{,}008$) bzw. 40% ($p < 0{,}001$) versus 15,1% unter Placebo. Häufigste Nebenwirkungen der hochdosierten EVE-Zusatztherapie waren (absteigend) u. a. Stomatitis (30,8%), Diarrhö (21,5%), Mundschleimhautulcera (21,5%), Nasopharyngitis (16,2%) und Infektionen der oberen Atemwege (15,4%). Dessen ungeachtet waren nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche mit 5,1% bzw. 3,1% (Placebo: 1,7%) verhälnismäßig selten. *French* betonte, dass Everolimus auch eine Option für Patienten mit fokalen kortikalen Dysplasien und bestimmten anderen Epilepsieformen sein könnte.

AAN-Guideline-Update zu BoNT

Die AAN hat ihre Richtlinien von 2008 zum Einsatz von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) bei Dystonien, Spastizität, Kopfschmerz und anderen neurologischen Indikationen jetzt überarbeitet. Wie *David M. Simpson*, New York, und *Mark Hallett*, Washington, auf einer eigenen Pressekonferenz berichteten, sind gegen Blepharospasmus OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A; Botox®) und IncobotulinumtoxinA (incoBoNT-A; Xeomin®) „wahrscheinlich wirksam" (Level-B-Evidenz), während AbobotulinumtoxinA (aboBoNT-A; Dysport®) „möglicherweise wirksam" ist (Level C). Bei zervikaler Dystonie (CD) werden AboBoNT-A und RimabotulinumtoxinB (rimaBoNT-B; Myobloc®) als wirksam eingeschätzt (Level A) und empfohlen, und onaBoNT-A und incoBoNT-A als „wahrscheinlich wirksam" (Level B) eingestuft. Bei Erwachsenen mit Spastizität wird AboBoNT-A, IncoBoNT-A und onaBoNT-A „Wirksamkeit" (Level A) attestiert und ihre Anwendung empfohlen, während rimaBoNT-B als „wahrscheinlich wirksam" (Level B) bei Spastizität der oberen Gliedmaßen klassifiziert wird. Bei chronischer Migräne wird OnaBoNT-A als „wirksam" eingestuft und zur Ausweitung kopfschmerzfreier Tage (Level A) empfohlen, sowie in der Verbesserung der Lebensqiúalität als „wahrscheinlich wirksam" (Level B) bezeichnet. Dieses BoNT erhält jedoch bei episodischer Migräne mit höchstem Evidenzgrad die Einstufung „unwirksam" (Level A) und ist bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz „wahrscheinlich unwirksam" (Level B). Details und weitere Empfehlungen siehe *Neurology 2016; 86(19): 1818-26.*

Viele weitere Highlights...

Weitere Beiträge befassten sich mit Valbenazin gegen Spätdyskinesien, Armodafinil gegen die Apathie bei Lewy-Body-Demenz, Effekten von Antisense-Oligonukleotiden bei Huntington-Patienten, neuen EDSS-Daten zu Cladribin bei MS aus der CARITY-Studie, Myelin-Reparatur durch das Antihistaminikum Clemastin und, und, und... Die AAN-Website (*www.aan.com/conferences/2016-annual-meeting*) bietet erfreulicherweise auf etliche Inhalte freien Zugriff. **JL**

www.liga.uni-luebeck.de

Hier stellt sich die „Lübeck Interdisciplinary Platform for Genome Analytics" (LIGA) vor. Die Forscher arbeiten an genetischen und epigenetischen Phänomenen genetisch komplexer menschlicher Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Parkinson. Ein Beitrag stellt die Ergebnisse einer Genom-weiten Assoziationsstudie an 300 000 Personen zu 74 Gen-Loci vor, die Lernen und Bildung beeinflussen.

www.gen.mpg.de

Die Max-Planck-Forschungsstelle für Neurogenetik gibt auf ihrer Homepage Einblick in einige aktuelle Projekte zur Grundlagenforschung. So z. B. zum Repertoire von etwa 1100 olfaktorischen Rezeptorgenen des Riechsystems der Maus.

www.hih-tuebingen.de

Suchen Sie auf der Tübinger Website des Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HiH) nach „Klinische Neurogenetik" und Ihnen werden die diversen Forschungsgruppen vorgestellt, darunter zur Klinischen Neurodegeneration, Funktionellen Neurogenetik, zur Genetik und Epigenetik der Neurodegeneration etc..

Schlaganfall bei Kindern

Wie hoch ist die Rezidivgefahr?

In einer großen prospektiven Studie in Kanada und den USA wurde in einer pädiatrischen Population mit ischämischem Schlaganfall untersucht, wie hoch die Rezidivrate über die Folgejahre angesichts der neuen Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe ist. Zudem wurde nach signifikanten Rezidiv-Prädiktoren gefahndet.

Für die internationale Studie Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) wurden an 37 Zentren (2009–2014) 355 Kinder mit akutem ischämischem Schlaganfall (AIS) rekrutiert und prospektiv nachbeobachtet. Sie waren zwischen 29 Tagen und 18 Jahren alt. Ein Kind starb in der ersten Woche, im ersten Jahr waren es 14.

Von den 354 zunächst überlebenden Kindern hatten 308 (87%) eine Medikation mit Thromboaggregationshemmern wie Clopidogrel, ASS etc. (n = 147), mit Antikoagulanzien wie Warfarin, Heparin etc. (n = 98) oder beiden (n = 68) erhalten.

Während des Follow-up über ein bis drei, median 2,0 Jahre erlitten 40 Kinder ein AIS-Rezidiv (keines einen hämorrhagischen Schlaganfall), 75% davon in den ersten 12 Wochen des Indexereignisses. Die kumulative Rezidivrate betrug nach einem Monat 6,8% und nach einem Jahr 12%. In der Rezidivgruppe verstarben vier der 40 Kinder (10%), im übrigen Kollektiv 12 von 315 Kindern (3,8%). Dabei waren nur 26 der 40 Kinder (67%) zum Zeitpunkt des neuen AIS antithrombotisch behandelt (zehn mit Aggregationshemmern, 13 mit Antikoagulanzien und drei mit beiden).

Die Suche nach signifikanten Prädiktoren für ein Rezidiv ergab lediglich einen Faktor, das Vorliegen einer Gefäßerkrankung. Während das – kumulative – Einjahres-Rezidivrisiko bei idiopathischem Schlaganfall (n = 90) 4,5% und bei spontanem kardioembolischen Schlaganfall (n = 65) 12% betrug, lag es bei nachgewiesener Arteriopathie (n = 127) bei 21%. Somit erhöhte das Vorliegen einer Gefäßerkrankung als Schlaganfallursache das Rezidivrisiko gegenüber einem idiopathischen AIS um das Fünffache (Hazard Ratio: 5,0; 95%-KI: 1,8–14). Im Einzelnen betrug die Einjahres-Rezidivrate 32% bei Patienten mit Moyamoya, 25% bei transienter zerebraler Arteriopathie (TCA) und 19% bei arterieller Dissektion.

Andere Variablen, die u. a. anhand der Krankenakten oder eines Elterninterviews erfasst wurden wie z. B. der soziökonomische Status beeinflussten das Rezidivrisiko dagegen nicht maßgeblich. **JL**

S Fullerton HJ et al.: Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study. Stroke 2016;47(1): 53-9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160796

KOMMENTAR

In Studien aus den 1990iger und frühen 2000er Jahren lag die kumulative Fünfjahres-Schlaganfall-Rezidivrate bei annähernd 20%. Trotz des Einsatzes moderner Antithrombotika bzw. Antikoagulanzien ist die Rate noch immer sehr hoch, so die Autoren. Insbesondere für Kinder mit Gefäßerkrankungen bedarf es daher verbesserter, nach Möglichkeit direkt und kausal ausgerichteter Behandlungen.

Zertifizierungsfrage 9: Was stimmt nicht(!)?: Das kumulative Einjahres-Rezidivrisiko betrug bei

- ☐ **A** idiopathischem Schlaganfall 4,5%
- ☐ **B** Moyamoya 19%
- ☐ **C** definitiver Arteriopathie 21%
- ☐ **D** kardioembolischem Schlaganfall 12%
- ☐ **E** TCA 25%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: © Dan Race – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Antipsychotika bei Parkinson-Patienten

CAVE: Die Mortalität ist offenbar verdoppelt, teils verfünffacht

Gegen psychotische und demenzielle Symptome werden bei Parkinson-Patienten häufig typische und atypische Antipsychotika eingesetzt. Ob sich diese bei den – in aller Regel ja älteren – Patienten ebenso negativ auf die Sterblichkeit auswirkt wie z. B. bei Demenzkranken, wurde jetzt retrospektiv in einer US-Kohortenstudie untersucht.

Basis waren die Daten der Veterans Health Administration (1999–2010). Die Mortalitätsraten nach 180 Tagen wurden verglichen zwischen je 7877 Parkinson-Patienten mit neu begonnener oder ohne Antipsychotika-Einnahme. Die Gruppen waren u. a. hinsichtlich Alter (76,3 vs. 76,4 Jahre), Geschlecht, Vorliegen/Dauer einer Demenz, Parkinson-Dauer, Delirium, Hospitalisierungen, Komorbidität (Charlson Comorbidity Index) etc. gut gematcht.

Die Antipsychotika-Gabe ging in der adjustierten Intent-to-treat (ITT)-Analyse gegenüber der Nichtgabe mit einer insgesamt mehr als doppelt so hohen Hazard Ratio für Tod einher (HR: 2,35; 95%-KI: 2,08–2,66; $p < 0,001$). Dabei war das Risiko unter den Typika (HR: 3,65) signifikant höher als unter einer Atypika-Behandlung (HR: 2,26), die HR zwischen beiden betrug signifikante 1,54 ($p < 0,001$). Unter den Typika ragte dabei Haloperidol (= zwei Drittel aller Typika-Verschreibungen) mit einer HR von 5,08 ($p < 0,001$) heraus, die übrigen Typika zusammen zeigten einen deutlich niedrigeren (und nur tendenziellen) Risikoanstieg (HR 1,82; $p < 0,07$).

Unter den Atypika ergab sich für die Mortalitätserhöhung (vs. keine Antipsychotika) diese Rangfolge: Olanzapin mit 2,79 (95%-KI: 1,97–3,96) und Risperidon: 2,46 (95%-KI: 1,94–3,12) vor Quetiapin 2,16 (95%-KI: 1,88–2,48). Letzteres war mit ca. 70% das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antipsychotikum. Die übrigen Aypika zusammen beeinflussten die 180-Tage-Mortalitätsraten dagegen nicht signifikant (HR: 1,19; $p < 0, 62$). JL

S Weintraub D et al.: Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. JAMA Neurol 2016; 3(5): 535-41

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160797

KOMMENTAR

Etwa 60% aller Parkinson-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung psychotische Symptome und bis zu 80% eine Demenz. Die Antipsychotika-Gabe erhöhte bei Parkinson-Patienten die Sechsmonats-Sterblichkeit um 135%. Unter den einzelnen Substanzen barg Haloperidol mit Abstand die höchste, Quetiapin die geringste Gefahr. Gerade bei der Verordnung von Antipsychotika mit starker dopaminantagonistischer Potenz bzw. mit einer höheren Rate von Dopamin- zu Serotonin-Rezeptor-Hemmung raten die Autoren zur großen Vorsicht in dieser Patientengruppe. Nach Möglichkeit zu erforschen wären einerseits nicht-medikamentöse Behandlungen der Parkinson-assoziierten Psychose und andererseits neue, weniger risikoreiche Medikamente zur Behandlung der Patienten mit Parkinson-Syndroms (und anderen neurodegenerativen Krankheiten).

Zertifizierungsfrage 10: Welche Risikozuordnung trifft nicht(!)zu?

- ☐ **A** HR alle Aypika: 3,65
- ☐ **B** HR Olanzapin: 2,79
- ☐ **C** HR Risperidon: 2,46
- ☐ **D** HR Quetiapin: 2,16
- ☐ **E** HR Haloperidol: 1,82

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

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

Geschäftsführung: Michael Himmelstoß

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

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

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

Anzeigenpreisliste: 2016 vom 1. Okt. 2015

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2016

IVW
LA-MED geprüft Studie 2014

Foto: ®Barabas Attila – Fotolia.com

DIAGNOSTIK

DaTSCAN™ zur Parkinson-Diagnose

Die ersten Parkinson-Symptome können durchaus uncharakteristisch sein. Um die Diagnose im Frühstadium zu erleichtern und so eine frühzeitige Therapie beginnen zu können, empfiehlt die DGN den Einsatz der FP-CIT-SPECT-Bildgebung. Der Nutzen einer zusätzlichen Untersuchung mit Ioflupan (^{123}Iod) mit DaTSCAN™ (GE Healthcare) im Vergleich zur alleinigen klinischen Diagnostik wurde u. a. in einer dreijährigen, prospektiven Multicenter-Studie nachgewiesen: Mit einer Spezifität von 97% vs. 46% war DaTSCAN™ der klinischen Untersuchung deutlich überlegen. Somit konnte etwa die Hälfte an falsch-positiven Parkinson-Diagnosen vermieden werden. Seit 2005 wird die nuklearmedizinische Untersuchung von allen GKVen in Deutschland gemäß EBM erstattet.

PHARMA NEU

Neuer Erstattungsbetrag für Safinamid

Ab dem 1. Juni 2016 gilt für Safinamid (Xadago®) ein neuer Erstattungsbetrag, auf den sich das Untenehmen Zambon und der GKV-Spitzenverband im Rahmen des AMNOG-Prozesses geeinigt haben. Damit ist auch zukünftig die Verordnungsfähigkeit im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung sichergestellt. Safinamid (50 oder 100 mg/d) kann zur Behandlung von Parkinson-Patienten im mittleren und späten Stadium als Add-on zu L-Dopa eingesetzt werden (allein oder in Kombination mit weiteren Präparaten). Es verlängert durch die selektive und reversible MAO-B-Hemmung die dopaminerge Wirkung und hemmt gleichzeitig durch die Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle die (übermäßige) Glutamat-Ausschüttung. Dieser duale Wirkmechanismus ermöglicht eine ausgewogene langfristrige Kontrolle sowohl nicht-motorischer und motorischer Symptome als auch motorischer Komplikationen wie Off-Zustände. In klinischen Studien erwies sich Safinamid als sicher und gut verträglich, Anpassungen an die L-Dopa-Dosis oder diätätische Einschränkungen sind nicht erforderlich.

THERAPIEOPTIONEN

FAQ's zu Tranylcypromin

Der Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom®, Aristo Pharma) ist eine etablierte Therapieoption für Patienten mit therapieresistenter Depression. Auf der Website *www.raus-aus-dem-stimmungstief.de* finden Sie einen umfangreichen Katalog an „Frequently Asked Questions" (FAQ) zu praktischen Behandlungsaspekten. Beispielsweise erhalten Sie dort umfangreiche Informationen zur tyraminarmen Ernährung

unter dem MAO-Hemmer, über die teils noch Unsicherheit besteht, die sich aber gut in den Alltag der Patienten integrieren lässt. Was darf gegessen werden? Wie viel Tyramin enthalten verschiedene Nahrungsmittel, beispielsweise auch Sojamilch, Tofu, Mozzarella und Feta? Alle Fragen sind detailliert und praxisnah beantwortet. Aufgelistet sind auf der Website ferner diverse Materialien, so auch zur Patientenaufklärung über die Ernährung.

Paliperidonpalmitat nur alle drei Monate

Langwirksame Antipsychotika sind bei der Therapie von Patienten mit Schizophrenie eine wirksame und verträgliche Alternative zu oralen Antipsychotika, Studien zufolge kann ein Monatsdepot zu geringeren Rückfallraten und höherer Patientenzufriedenheit führen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat am 1. April 2016 die Zulassung der 3-Monatsformulierung von Paliperidonpalmitat (Trevicta®, Janssen) zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie empfohlen. Im Falle der Zulassung wird das Atypikum Paliperidonpalmitat das erste Medikament für die Behandlung der Schizophrenie sein, das nur viermal pro Jahr angewendet werden muss. Dies ist das bisher längste Dosierungsintervall eines Antipsychotikums.

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom **2nd Congress der European Academy of Neurology** (EAN), 28. bis 31. Mai 2016 in Kopenhagen

Bericht vom **3rd International Congress on Treatment of Dystonia** (ICD), 4. bis 7. Mai 2016 in Hannover

CME: Erwachsene mit **ADHS**: Hoher Missbrauch von Alkohol und Cannabis?

Kortikosteroide plus spezielle Rehabilitation: Erfolgreiche Therapie akuter Schübe bei **Multipler Sklerose**

CME: Bei auffälligen Kindern: Mit Aktigraphie zwischen **bipolar Erkrankung** und ADHS unterscheiden

Posttraumatische Belastungsstörung: Symptome bei Flüchtlingen sind oft somatisiert

CAVE: Hyponatriämie bei älteren **Schizophrenie-Patienten** unter atypischen Antipsychotika

CME: Refraktärer **Status epilepticus**: Anfallsdauer und das Outcome der Patienten

Schlaganfall: Scientific Statement der AHA/ASA zum Einsatz von Alteplase

©GFI. Der Medizin-Verlag

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

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

Neuro Depesche

Kennziffer: ND062016 VNR: 2760909006498470018 Einsendeschluss: 31.07.2016

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Bei den ADHS-Kindern ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Mindestens eine wöchentliche ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Die Alzheimer-Neuropathologie ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**Signifikant verringert wurde ...**	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Was stimmt nicht ...**	S. 13	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**In welchem Primärparameter ...**	S. 18	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**Nach Einberechnung aller ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Welcher Einzelfaktor war ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Was stimmt nicht ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Welche Risikozuordnung trifft ...**	S. 25	☐	☐	☐	☐	☐

7 ☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.
Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.neuro-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO[1-3]

XADAGO mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant[2]
- **kontrolliert** Dyskinesien signifikant[3]
- **verbessert** motorische Funktionen signifikant[2]

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

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