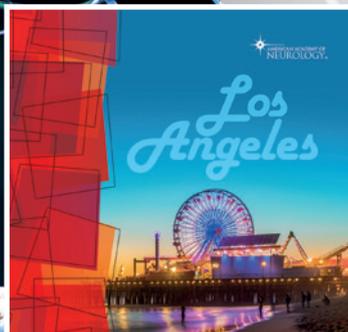


Wichtigste aus: Acad Emerg Med, Acad Neurol, Acta Anaesth Scand, Acta Biol, Acta Cardiol, Acta Paediatr, Acta Psych, and, Acupuncture Med, Addict, Adolesc Med, Adv Cardiol, Aging, AIDS, Akt Dermatol, Akt Rheuma, Alcohol Drug Res, Alimen, Am Heart J, Am J Cardiol, Am J Clin Oncol, Am J Gastroenterol, Am J Kidney Dis, Am J Med, Am J Physiol, Am J Sports Med, Am J Ther, Anaesth Intensive Care, Anaesth Analg, Angiology, Ann Allergy Asthma Immunol, Ann Emerg Med, Ann Neurol, Ann Pharmacother, Ann Rheum Dis, Anti, Appl Nurs Red, Appl Psychol, Arch Dermatol, Arch Neurol, Arch Ophthalmol, Arch Sex Behav

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



Highlights vom AAN

Dieses Jahr fand das 70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Los Angeles statt. Hier einige Glanzlichter zu Migräne, Morbus Huntington und vielem mehr ...

Kongressbericht

14



CAVE Stoßtherapie bei Multipler Sklerose

Die erste prospektive Studie zu Leberschäden nach einem hochdosierten Methylprednisolon-Puls spricht für die Notwendigkeit eines Monitorings.

Brain Behav

16

Affektive Störungen

Kortikale Veränderungen bei Älteren mit Minor Depression? *J Clin Psychiatry*

8

Restless-Legs-Syndrom

Empfehlungen: Was tun bei Therapieversagen und RLS-Augmentation?

Sleep Med Rev

19

Kopfschmerz

Medikamentenübergebrauch: Welche Patienten sind gefährdet? *Headache*

23



1 x täglich
AUBAGIO®
teriflunomid 14 mg
Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.

 AUBAGIO® – damit das
Leben wieder den Ton
angibt.

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. >65 J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10–18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0–10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z. B. Infekt) großem BB. **Wirkst.** wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhö. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhö. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V.a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT >3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erheb. Alkoholkonsum. RR-Erhö. mögl., regelmä. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandlg. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z. B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V.a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immun syst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einschl. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (<100 G/l). **Immun syst.:** Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig Palpitationen. **Gefäße:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust, Mediast.:** Nicht bek. interstit. Lungenerkrank. **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen., Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. **Leber/Galle:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Nicht bekannt: schwere Hautreakt., Nagelerkrank. **Skelettskdl., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. Nicht bek. Asthenie. **Untersuch.:** Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. **Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplikat.:** Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Juni 2017 (GZDE.AUBA.17.07.0483)

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

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME 

E-Health, Blockchain, Data-Mining – sind Sie am Puls der Zeit?

Liebe Leserin, lieber Leser,

haben Sie zu der Bedeutung von E-Health, Blockchain, Hashcraft, Data-Mining und anderen „Newspeak“-Begriffen eher vage Ahnungen, als dass sie sie präzise erklären könnten? Willkommen im Klub! Doch gerade im Bereich der Medizin mit diesen großen Datenaufkommen, die ihrer Verarbeitung harren, macht es Sinn, am Puls der Zeit zu bleiben. Das geht leider nicht passiv, sondern bedarf der aktiven, vielleicht sogar mühsamen Aneignung von Wissen, Terminologie und Kenntnis der Zusammenhänge.

Eine lästige Realität in der Nutzung der modernen Technologien ist, dass es vielen Praxen noch an der Ausstattung und – in ländlichen Gegenden leider allzu oft – an einer modernen Anbindung ans Internet mangelt. Der Ausbau des Glasfasernetzes, der für viele datenintensive Anwendungen essenziell ist, kommt hierzulande nicht recht voran. Deutschland belegt im internationalen Vergleich im „Anteil von Glasfaser an allen Festnetz-Breitbandanschlüssen“ nicht nur hinter Japan, den USA und Schweden, sondern auch hinter Spanien, der Türkei und Lettland einen der letzten Ränge. Das behindert den jederzeit und von jedem Ort aus möglichen Zugriff auf Online-Datenbanken (beispielsweise zu medikamentösen Interaktionen, Nebenwirkungen und Therapiealgorithmen), der heutzutage eigentlich Standard sein sollte.

In der Bundestagswahl war die „Digitalisierung“ ein umkämpftes Thema, doch was ist zu dieser „Zukunftsfrage“ bisher konkret geschehen? Noch befindet sich die Digitalisierung weiterhin auf der Kriechspur. In diesem Heft finden Sie einige Beiträge zur „digitalen Medizin“ und Vernetzung, darunter auf S. 6 („DRITTE SEITE“), auf S. 23 („SITE-SEEING“) und auf S. 24 („MIGRÄNE“) – und auch in Zukunft werden wir uns des Themas regelmäßig annehmen. Da ich schon bei Empfehlungen bin und vom Puls der Zeit sprach: In dieser Ausgabe möchte ich Ihnen u. a. unseren Kongressbericht vom AAN 2018 auf S. 14/15 ans Herz legen.

Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen nun in diesen schönen Frühlingstagen eine spannende Lektüre unserer für Sie hoffentlich informativen Fachbeiträge – gern auch online.

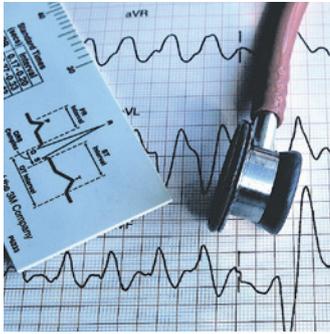
*Jörg Lellwitz
Chefredakteur*



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



Typika versus Atypika bei Patienten mit Myokardinfarkt: Das Sterblichkeitsrisiko ist unter Haloperidol signifikant erhöht. Am ersten Tag ist die Gefahr am größten. **Seite 12**

Park Y et al.: Use of haloperidol versus atypical antipsychotics and risk ... BMJ 2018; 360: k1218 [Epub 28. März; doi: 10.1136/bmj.k1218]



Mittels Handgelenk-Sensor und komplexer individueller Algorithmen lassen sich Migräneattacken schon am Vortag mit einer Genauigkeit von 84% vorhersagen. **Seite 24**

Siirtola P et al.: Using sleep time data from wearable sensors for early detection of migraine attacks. Sensors (Basel) 2018; 18(5): pii: E1374 [Epub 28. Apr.; doi: 10.3390/s18051374]

DIE DRITTE SEITE

Venezuela im Frühjahr 2018: Das Gesundheitssystem kollabiert **6**

10 Jahre NeuroTransData und NeuroTransConcept
Digitale Vernetzung: „Die Zukunft ist jetzt“ **6**

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** „Late life“ Minor Depression: Kortikale Veränderungen nachweisbar? **8**

ADHS

► **CME:** Versichertendaten analysiert: Anfallsrisiko bei ADHS erhöht? **10**

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom bei Erwachsenen:
Hohe Effektstärke für „neue“ Substanz **10**

Neue ADHS-Leitlinie: MPH bleibt „first line“ bei Kindern und Jugendlichen **11**

VARIA

► **CME:** Typika versus Atypika bei Myokardinfarkt:
CAVE: Erhöhte Sterblichkeit unter Haloperidol **12**

KONGRESS

70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 21.–27. April 2018 in Los Angeles **14**

MULTIPLE SKLEROSE

CAVE: Stoßtherapie mit Methylprednisolon: Leberschäden gar nicht so selten **16**

Neue Registerdaten vom AAN zu den Basistherapien:
IFNβ in der Schwangerschaft und Stillzeit sicher **16**

6 MS-Datenerhebung in Ontario: Erhöhte Prävalenz durch sinkende Mortalität? **17**

6 Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe:
AdMSC-Infusionen in Phase-I/II-Studie zumindest sicher **18**

Bilanzierte Diät in Phase-II-Studie erfolgreich:
PLP10 senkt ARR und Behinderungsprogression **18**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

Empfehlungen spanischer RLS-Experten: Was tun bei Therapieversagen und Augmentation? **19**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Schlaganfall in England: Arme werden schlechter behandelt und sterben häufiger **20**

DEMENZIELLE SYNDROME

► **CME:** 20-Jahresdaten der Studie ARIC-NCS: Kognitiver Abbau und Demenz bei Vorhofflimmern **22**

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

- ▣ Anwendungsbeobachtung
- ▣ Fall-Kontroll-Studie
- ▣ Fallbericht
- ▣ Kohortenstudie
- ▣ Metaanalyse
- ▣ Randomisiert-kontrollierte Studie
- ▣ Sonstige Studienarten
- ▣ Übersicht



Vergleichsstudie: Weisen US-Veteranen mit einem Morbus Parkinson mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren und Schäden der weißen Substanz (WM) im Gehirn auf? **Seite 25**

Kotagal V et al.: Cardiovascular risk factor burdens in veterans and non-veterans with Parkinson disease. J Parkinsons Dis 2018; 8(1): 153-60

Bluttest zur Alzheimer-Demenz: Risiko acht Jahre vor Symptombeginn sichtbar **22**

KOPFSCHMERZ

► **CME:** Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz: Welche Patienten sind besonders gefährdet? **23**

Schlafdaten vom Handgelenk: Migräneattacken zu 84% schon am Vortag vorhersagbar **24**

Riesige Metaanalyse zur Migräne: Hohe Schlaganfall- und Herzinfarktgefahr **24**

PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** US-Veteranen mit Morbus Parkinson: Deutlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren? **25**

IM FOKUS **8**

BESTELLCOUPON **11**

STENO **12**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **20**

SITE-SEEING **23**

IMPRESSUM **25**

MED-INFO **26**

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

Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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

größte deutschsprachige Datenbank

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



Ja, ich möchte acht Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 69,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon:
oder online:

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

Venezuela im Frühjahr 2018

Das Gesundheitssystem kollabiert

Bei einer Inflationsrate von 14 000% sind gerade proteinreiche Nahrungsmittel in Venezuela kaum mehr erschwinglich, die Einwohner haben im Durchschnitt 11 kg Gewicht verloren. Jetzt befasste sich die Redaktion des Lancet in einem Editorial mit dem Zustand des Gesundheitssystems in dem südamerikanischen Land. Es droht der Kollaps.

Nach der Übernahme der Regierungsgewalt durch den sozialistischen *Hugo Chavez* 1999 nahm das Gesundheitssystem einen unglaublichen Aufschwung. Der Weltbank zufolge stieg die Lebenserwartung von 71,8 auf 74,1 Jahre, die Kindersterblichkeit sank (bis 2013) von 26,7 auf 14,6 pro 1000 Lebendgeburt. Diese auf der Basis hoher Ölpreise mögliche Politik geriet ab 2008 in große Schwierigkeiten, primär durch den Ölpreisverfall, aber auch durch US-Sanktionen, Fernbleiben ausländischer Investoren, Wechselkursanpassung und anderes. So gingen die staatlichen Gesundheitsausgaben von 9,1% in 2010 auf 5,8% in 2014 zurück.



Der letzte Bericht des Gesundheitsministeriums 2016 ergab einen Anstieg der Mütter- und Kindersterblichkeit um 65% bzw. 30%. Die schon weitreichend kontrollierte Malaria und andere Infektionskrankheiten wie Diphtherie flammen wieder auf. Einer nationalen Umfrage in 2018 zufolge arbeiten die meisten Krankenhauslabore nur noch zeitweise oder gar nicht mehr, 14% aller Intensivstationen wurden geschlossen. Es fehlt an den basalen medizinischen Ausrüstungen. Offenbar müssen Venezolaner inzwischen – auch aufgrund der Embargos – Medikamente, Op-Material und Nahrungsmittel in die Klinik mitbringen. In Privatpraxen

KOMMENTAR

Die Entwicklung in Venezuela bedient in geradezu klassischer Weise das Klischee der sozialistischen Misswirtschaft. Zudem prangert die Opposition im Lande, die zum Wahlboykott aufgerufen hatte, „Unregelmäßigkeiten“ bei der Verteilung der wenigen verbliebenen Güter an. Angeblich haben nur zwei Staaten dem Präsidenten zur Wiederwahl gratuliert: Kuba und Russland.

wird mit US-Dollar bezahlt, über die die breite Bevölkerung natürlich nicht verfügt.

Der seit 2013 regierende, jüngst wiedergewählte Staatspräsident Sozialist *Nicolás Maduro*, leugnet die Krise und wies zahlreiche Hilfsangebote (auch von der UN) zurück. Nach der Wahl hat US-Präsident *Donald Trump* per Dekret die Sanktionen gegen Venezuela weiter verschärft. Bundesaußenminister *Heiko Maas* fordert die Verantwortlichen auf, „endlich humanitäre Hilfe ins Land zu lassen“.

HL
■ The Lancet: The collapse of the Venezuelan health system. Lancet 2018; 391(10128): 1331 [Epub 7. Apr.; doi: 10.1016/S0140-6736(16)00277-4]
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180781

10 Jahre NeuroTransData und NeuroTransConcept

Digitale Vernetzung: „Die Zukunft ist jetzt“

Nachdem zwölf Neurologen bzw. Nervenärzte aus Süddeutschland 2008 die NeuroTransData GmbH (NTD) und die NeuroTransConcept GmbH (NTC) gegründet haben, hat sich der Praxisverbund auf 72 Praxen mit zusammen 600 000 Patienten, darunter 25 000 mit MS, ausgeweitet. Beim Zehnjahres-Jubiläum wurden die jüngsten und zukünftigen Entwicklungen der digitalisierten vernetzten Medizin durch namhafte Referenten erörtert.

Ziel des MTD-Netzwerkes ist es, die Versorgungsqualität unserer neurologischen Patienten durch eine intensive fach- und praxisübergreifende Zusammenarbeit zu verbessern, sagte NTD/NTC-Geschäftsführer *Dr. Arnfin Bergmann*, Neuburg. Dazu wurde 2008 eine Datenbank zu Patientenmerkmalen und Therapieverläufen aufgebaut und 2012 um Therapie-optimierende Module erweitert. Die seit 2013 Web-basierte Datenbank wurde 2016 zur DESTINY®-Plattform (DatabasE-assisted Therapy decision support system) ausgebaut, die unter Einbindung von „Machine Learning“ und künstlicher Intelligenz Arzt und Patienten darin unterstützt, sich gemeinsam für die optimale Therapie zu entscheiden. Auch die Patienten haben über Internet und App Zugang. Im Januar 2018 wurde die NTD dafür mit dem Deutschen Exzellenz-Preis ausgezeichnet.

Im Fall der MS-Therapie werden die Ärzte des NTD-Netzwerkes durch die – in Kooperation mit dem international tätigen Schweizer Unternehmen PricewaterhouseCoopers (PwC) entwickelte – Software PHREND® unterstützt.

Der Verbund arbeitet zunehmend auch wissenschaftlich: Bis heute haben die ISO-zertifizierten NTD-Zentren an 213 Studien mitgewirkt, die teils hochrangig publiziert wurden. „Wir Ärzte sind ein Teil der modernen, vernetzten digitalisierten Medizin“, so *Bergmann*, doch neben allen technischen Innovationen „steht im Mittelpunkt all unserer Bemühungen immer der einzelne Patient“.

Dies bestätigte u. a. auch *Dr. Mahsa Behzadhi*, Forschungsprogramm-Managerin des Medical Brain Teams von Google, Zürich. „Maschinen werden den Menschen nicht ersetzen, sie werden ihn vielmehr unterstützen.“

Für emotionale Aspekte brauchen wir weiterhin die Beziehung zwischen Arzt und Patient.“ Sie berichtete von den sehr breiten Einsatzmöglichkeiten des Maschinenlernens (ML) und der künstlichen Intelligenz in der Medizin. Diese heute schon in Anwendungen wie Suchmaschinen, Navigation, Sprach- und Texterkennung eingesetzte Technologie wird in die Diagnostik einschl. der modernen genanalytischen Verfahren und die Entscheidungen über (personalisierte) Therapien Einzug halten.

So lässt sich z. B. die intelligente Bilderkennung höchst effizient zur Auswertung von Augenhintergrund-Bildern nutzen, um Patienten mit diabetischer Retinopathie früh zu identifizieren – auch in ärztlich unterversorgten Regionen. Dies gilt auch für Daten von z. B. implantierten Sensoren oder am Körper getragenen Geräten („Wearables“). ML- und KI-basierte Anwendungen sind uns teilweise überlegen, so *Behzadhi*, aber sie können uns Zeit generieren, auch für das Arzt-Patienten-Gespräch. **JL**

JUBILÄUMSSYMPOSIUM

„10 Jahre NTC und NTD“ am 5. 5. 2018, Neuburg (an der Donau)
 Veranstalter: NeuroTransData GmbH und NeuroTransConcept GmbH
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180782

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



Bei Parkinson-Depression Die Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva-Klassen bei depressiven Parkinson-Patienten wurde in einer Netzwerk-Metaanalyse (20 Studien, $n = 1893$) untersucht. Sie wurde als Standardized mean difference (SMD) gegenüber den Vergleichsgruppen angegeben. Dem paarweisen Abgleich zufolge verringerten sowohl SSRI (SMD: -0,49) als auch Trizyklika (SMD: -0,83) und Monoaminoxidase-B-Hemmer (SMD: -1,28) die depressiven Symptome signifikant. Am wirksamsten waren dabei die MAO-B-Hemmer (z. B. SMD vs. SSRI: -0,78).

█ Mills KA et al.: Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33(4): 642-51

Kurzintervention bessert Zwangsstörung Eine randomisierte, kontrollierte Studie an 64 zwangserkrankten Patienten zeigt, dass eine zusätzlich zur SSRI-Therapie durchgeführte kurze familienbasierte Intervention (BFBI) das Ansprechen fördert. Diese umfasste 6 Sitzungen mit Edukation, Exposition, Coping-Training etc. Nach drei Monaten hatten die Teilnehmer der BFBI-Gruppe nach der Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale deutlich häufiger angesprochen als die der Entspannungsgruppe (53% vs. 12%, $p < 0,001$; Odds Ratio: 13,17; $p < 0,001$). Im Verlauf signifikant stärker gebessert wurden auch Krankheitsschwere (CGI), familiäre Anpassung und Ausdruck von Emotionen. Prädiktor für die Response war die Zwangsschwere (OR: 0,746, $p < 0,011$).

█ Baruah U et al.: A randomized controlled study of brief family-based intervention in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 2018; 225: 137-46

CPAP bei Schlaganfall Kann die kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP) bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom nach Schlaganfall zur neurologischen Besserung beitragen? Dies wurde in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien ($n = 564$) geprüft. Nach der kombinierten Analyse von NIH Stroke Scale und Canadian Neurological Scale ergab sich unter der CPAP (durchschnittl. 4,53 h/d) vs. Vergleichsgruppen eine neurofunktionelle Besserung mit einer Standardized mean difference (SMD) von 0,5406 (95%-KI: 0,0263–1,0548), allerdings mit deutlicher Heterogenität (I^2 : 78,9%) der Studien. In einer wurde das Langzeitüberleben positiv beeinflusst. Problem war die hohe Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs (Odds Ratio: 1,83; $p = 0,033$).

█ Brill AK et al.: CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology* 2018; 90(14): e1222-e1230 [Epub 9. März; doi: 10.1212/WNL.0000000000005262]

„Late life“ Minor Depression

Kortikale Veränderungen nachweisbar?

Bei Patienten mit langjährig bestehender Major Depression werden zahlreiche Veränderungen regionaler Hirnvolumina festgestellt. Leipziger Neurologen und Psychiater nahmen sich nun der – in klinischen Studien unterrepräsentierten – Minor Depression an. Sie untersuchten bei alten bis sehr alten Patienten die Dichte der grauen Substanz und die Kortexdicke.

Ausgewertet wurden die 3-Tesla-MRT-Aufnahmen von 38 Teilnehmern der LIFE-Adult-Studie mit einer nach DSM-IV-Kriterien diagnostizierten Minor Depression-Episode (MinD) und 80 gesunden Kontrollen. Sie waren zwischen 60 und 79, durchschnittlich ca. 70 Jahren alt. Alle waren kognitiv unbeeinträchtigt.

Die Bildgebung umfasste drei Methoden: eine Voxel-basierte Morphometrie (VBM) sowie – ausgehend von Metaanalysen zur Major Depression – eine Region-of-interest (ROI)-Analyse der Dichte der Grauen Substanz (GM) und der Dicke der Kortizes.

Erwartet wurden u. a. Verringerungen der GM-Dichte in den Kortizes des anterioren Zingulum (ACC), des Hippokampus, der Amygdala und im rechten dorsomedialen Frontalkortex (DMFC) in der VBM. Vermutet wurden ferner GM-Volumen-Reduktionen in der ROI in elf Regionen, darunter der linken Insula, des Temporalpols, des Gyrus frontalis inferior und temporalis superior. Eine verringerte Kortexdicke wurde auch angenommen u. a. bilateral im medialen Orbitofrontalkortex, im Gyrus fusiformis, in der Insula, im posterioren Zingulum, im mittleren Temporalappen.

Gegenüber den Kontrollen fanden sich bei den MinD-Patienten verschiedene Volumen- und Dichte-Abweichungen der GM in der VBM (bilateraler Gyrus praecentralis, rechter oberer Gyrus frontalis und linker Thalamus), die aber nach Mehrfachadjustierung auf diverse Faktoren alle die Signifikanz verloren. Die Messungen der Kortexdicke in den elf ROI's ergaben ebenso wenig signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollen wie die Bestimmungen der Kortexdicke.

Nicht einmal die wiederholten Analysen in nach Alter, Geschlecht, Depressionsanamnese und anderen Merkmalen stratifizierten Patienten-Subgruppen ergaben signifikante Abweichungen gegenüber den Kontrollen. **JL**

█ Polyakova M et al.: No changes in gray matter density or ... *J Clin Psychiatry* 2018; 79(2): pii; 17111604 [Epub: doi: 10.4088/JCP.17111604]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180783

Frage 1: Welche Region zeigte in der univariaten(!) VBM-Auswertung keine (!) signifikant verringerte GM-Dichte?

- A rechter Gyrus praecentralis
- B linker Gyrus praecentralis
- C rechter oberer Gyrus frontalis
- D rechter Thalamus
- E linker Thalamus

Frage 2: In welchem/n MRT-Parameter/n unterschieden sich die MinD-Patienten von den Kontrollen nach Mehrfachadjustierung signifikant?

- A nur GM-Volumen (VBM)
- B nur GM-Dichte (VBM)
- C GM-Volumen und -Dichte (VBM)
- D Kortex-Dicke und -Dichte (ROI)
- E in keinem MRT-Parameter

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



KOMMENTAR

Eine Minor Depression betrifft etwa 10% der älteren Bevölkerung. Ihre Diagnose nach DSM-IV erfordert zwei bis vier über mindestens zwei Wochen anhaltende depressive Symptome und die Abwesenheit einer Major Depression in der Anamnese. Obwohl die Symptomatik definitionsgemäß subklinisch ist, kann sie sich gerade bei älteren Menschen sehr unvorteilhaft auf die Lebensführung (Aktivitäten, soziale Kontakte etc.) auswirken. Dass die Pathophysiologie weitgehend unklar ist, könnte ebenso wie die hier ergebnislosen MRT-Befunde darauf hindeuten, dass die unter MinD subsumierten Patienten ganz verschiedene Endophänotypen darstellen.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



Versichertendaten analysiert

Anfallsrisiko bei ADHS erhöht?

Bisherige Studien ergaben in aller Regel, dass Menschen mit einer ADHS vermehrt unter Krampfanfällen leiden. Zudem wurden ADHS-Medikamente verdächtigt, das Anfallsrisiko zu erhöhen. Diese Zusammenhänge wurden jetzt in einer großen Auswertung von US-amerikanischen Postmarketing-Daten untersucht.

Ausgewertet wurden die Daten von 801 838 ADHS-Patienten der Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters-Datenbank, von denen 526 495 (65,66%) mindestens einmal mit ADHS-Medikamenten behandelt worden waren. Dabei handelte es sich mit 88,6% um Stimulanzien wie Methylphenidat (MPH). Nur eine Minderheit hatte Atomoxetin allein (4,80%) oder Medikamente beider Gruppe (6,59%) erhalten. Insgesamt war bei 3163 (0,4%) aller ausgewerteten Patienten mindestens ein Krampfanfall bekannt.

Bei einer Follow-up-Dauer von median 16 Monaten war die Wahrscheinlichkeit für jegliche Krampfanfälle in der ADHS-Gruppe gegenüber den Patienten ohne ADHS signifikant größer: Bei den Männern betrug die Rate 1,84% vs. 0,80% (Odds Ratio: 2,33) und bei den Frauen 2,06% vs. 0,90% (OR: 2,31). Bei den medikamentös behandelten ADHS-Patienten war

die Anfallsgefahr allerdings geringer als bei Nicht-Behandlung. Hier lagen die Raten bei 1,44% vs. 2,14% (OR: 0,63) bei den Männern (-37%) und bei 1,63% vs. 2,58% (OR: 0,61) bei den Frauen (-39%). Doch auch bei den behandelten ADHS-Patienten war das Risiko gegenüber den Nicht-ADHS-Kontrollen noch erhöht, bei den Männern um 69% (OR: 1,69), bei den Frauen um 61% (OR: 1,61).

Im adjustierten intra-individuellen Vergleich ging die ADHS-Medikation mit einer geringeren Anfallsgefahr einher, bei den Patienten mit und bei jenen ohne vorbestehende Anfälle (OR je 0,71). Dies war auch für den intra-individuellen Langzeitvergleich der Fall. Hier war die Anfallsgefahr bei den behandelten Patienten mit vorbestehenden Anfällen um 32% reduziert (OR 0,87), bei den Patienten ohne vorbestehende Anfälle entsprach sie nahezu dem der entsprechenden Kontrollen (OR: 1,01). **JL**

KOMMENTAR

Die Studie bestätigt, dass ADHS-Patienten ein deutlich höheres Risiko für Krampfanfälle haben. Nicht bestätigt wurde hingegen die Hypothese, dass ADHS-Medikamente das Anfallsrisiko erhöhen, denn deren Einnahme senkte die Wahrscheinlichkeit für Krampfanfälle sogar. Insbesondere induzierten die ADHS-Medikamente bei den Patienten ohne schon zuvor bestehende Krampfanfälle keine neuen Anfälle.

E Wiggs KK et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and seizures. *Neurology*. 2018; 90(13):e1104-e1110 [Epub 23. Feb.; doi: 10.1212/WNL.0000000000005213]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180784

Frage 3: Welche OR für Anfälle wiesen Männer mit ADHS gegenüber den gesunden Männern auf?

- A 1,01
 B 1,61
 C 1,69
 D 2,31
 E 2,33

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom bei Erwachsenen

Hohe Effektstärke für „neue“ Substanz

Die Hoffnung auf eine neuartige Therapieoption von ADHS bei Erwachsenen wird durch die aktuellen Daten einer Phase-II-Studie gestärkt. Die schon vor vielen Jahren entwickelte Substanz Mazindol, in der Studie mit kontrollierter Freisetzung (Mazindol CR) eingesetzt, führte zu einer signifikanten Verbesserung der ADHS-Symptomatik.

85 Erwachsene mit ADHS erhielten sechs Wochen lang Mazindol CR (1–3 mg/d; n = 43) oder Placebo (n = 42). Primärer Endpunkt war die Veränderung in der ADHS-RS-DSM-5-Bewertungsskala. Sekundäre Endpunkte waren Responderrate und die wöchentliche Bewertung des Globalzustandes nach CGI-Skala.

Ab Tag 7 war in der Verumgruppe eine sig-

nifikante Verbesserung um 30% auf der ADHS-RS-DSM-5-Skala im Vergleich zu Placebo festzustellen ($p < 0,001$). Auch die durchschnittliche Verbesserung der Least Square an Tag 42 von -18,9 (Mazindol CR) versus -5,7 (Placebo) fiel mit einem Unterschied von -13,2 eindeutig zugunsten des Verums aus. Die Effektstärke von 1,09 nach sechs Wochen war mit der unter Stimulanzien-Therapie vergleichbar.

Ein Rückgang der Werte auf der ADHS-RS-DSM-5-Skala um 50% begann in der Verumgruppe an Tag 14 und hielt bis Tag 42 an. Jetzt betraf dies 55% vs. 15,8% der Patienten unter Placebo ($p = 0,002$). Eine Besserung um $\geq 30\%$ hatten nun 70% vs. 21,1% erreicht ($p < 0,001$).

Das gute Ansprechen belegten auch die CGI-Werte, nach denen es ab Tag 14 und zu

allen folgenden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe signifikant mehr Responder gab als im Placebo-Kollektiv ($p \leq 0,003$). Zu Beginn der Studie lag der ADHS Target Impairment-Score bei allen Teilnehmern bei 2 (moderat) oder 3 (schwer). Eine Verbesserung des Scores um mindestens 50% an Tag 42 erreichten 42,9% der Patienten unter Mazindol CR, aber nur 11,9% unter Placebo ($p = 0,002$).

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter Mazindol CR gehörten Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit und eine erhöhte Herzfrequenz. Insgesamt hatte Mazindol CR nur minimale Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz. Schwere Nebenwirkungen wurden ebenso wenig beobachtet wie nebenwirkungsbedingte Behandlungsabbrüche.

Sollten sich diese positiven Ergebnisse in einer Phase-III-Studie bestätigen, könnte das Medikament im Falle der Zulassung eine wichtige Erweiterung der Therapie erwachsener ADHS-Patienten darstellen. **GS**

E Wigan TL et al.: A double-blind, placebo-controlled, phase II study *CNS Drugs* 2018; 32: 289-301

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180764

KOMMENTAR

Mazindol besitzt eine ähnliche Wirkung wie Amphetamin. Es handelt sich jedoch um einen Noradrenalin-Dopamin-Serotoninaufnahmehemmer. Die Therapiewirkung bei ADHS erklären Wissenschaftler mit einer potenziellen Regulierung des Orexin-Systems im Hypothalamus.

Neue ADHS-Leitlinie

MPH bleibt „first line“ bei Kindern und Jugendlichen

In einem aufwändigen Konsensus-Prozess ist eine neue deutsche Leitlinie zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entstanden, die Ende Mai 2018 veröffentlicht werden soll. Jetzt gab es auf einem von Medice unterstützten Satellitensymposium erste Einblicke. Unter den Stimulanzien behauptet Methylphenidat (MPH) bei Kindern ab dem sechsten Lebensjahr seine Stellung als Goldstandard.

Weitestgehende Einigkeit in dem Entstehungsprozess dieser Leitlinie, an dem 26 Gesellschaften und Organisationen beteiligt waren, herrschte bei der Frage, wer die Diagnose einer ADHS stellen soll, erklärte Prof. Dr. Manfred Döpfner, Köln. Bei Kindern und Heranwachsenden sind dies Kinder- und Jugend-Psychiater, Psychotherapeuten und erfahrene Kinderärzte.

An erster Stelle in der Behandlung der ADHS von Kindern und Jugendlichen steht immer die Psychoedukation von Patient, Eltern und Pädagogen. Verhält sich der Patient weiter auffällig und ist älter als sechs Jahren, dann soll die Schwere von Symptomatik und Funktionseinschränkung beurteilt werden.

Bei starker Einschränkung ist die Indikation für eine Pharmakotherapie gegeben, bei leichten Verläufen steht die Verhaltenstherapie im Vordergrund. Werden die Symptome als mode-

rat eingeschätzt, sind beide Alternativen offen, erklärte Döpfner.

Stimulanzien bilden in der Leitlinie das wichtigste Standbein in der initialen Pharmakotherapie der ADHS: Erhalten sollten sie Patienten mit oder ohne Begleiterkrankung, mit Verhaltensstörung und oppositionell aggressivem Verhalten. Bei Patienten mit ADHS plus Tics bieten sich alternativ auch Atomoxetin oder Guanfacin an. In Verbindung mit Angststörungen nennt die neue Leitlinie Stimulanzien oder Atomoxetin, bei ADHS plus Substanzmissbrauch die lang wirksamen Substanzen Atomoxetin und Guanfacin.

Unter den Stimulanzien gilt Methylphenidat ab dem sechsten Lebensjahr weiterhin als Goldstandard. Als Retard-Präparat muss die Substanz nur einmal täglich eingenommen werden und wirkt dann nach morgendlicher Einnahme bis in den Nachmittag hinein. Außerdem ist auch eine Zubereitung speziell für Erwachsene mit ADHS verfügbar.

MB

SATELLITENSYMPOSIUM

„Pharmacotherapy of ADHD within a multimodal treatment approach“, 12th International Conference on ADHD, Berlin, 21. April 2018. Unterstützt von MEDICE
Methylphenidat: z.B. Medikinet®, Medikinet® retard

Mehr Infos:

www.neuro-depesche.de/180770

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

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

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

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift



Hohe Kindersterblichkeit im UK

03-05-2018: Im United Kingdom war die Mortalitätsrate der unter Fünfjährigen 2013 (4,9 per 1000 Lebendgeburten) um etwa 25% höher als in westlichen Ländern wie Deutschland, Frankreich und Italien – und knapp doppelt so hoch wie in Schweden (2,7/1000). Eine Studie führte als Ursache neben einer höheren Rate an früh geborenen und missgebildeten Kindern auch die größere sozioökonomische Ungleichheit im UK an. Diese sei für 3% des Unterschieds in der Mortalität verantwortlich. In relativer Armut leben dort 12,1% der Kinder, in Schweden aber nur 7,3%.

Nach Unruhen im Gaza-Streifen

16-05-2018: Die Proteste gegen die Eröffnung der US-Botschaft in Jerusalem und den 70. Jahrestag der Gründung des israelischen Staates haben zu vielen Todesopfern geführt. Die Zahlen schwanken zwischen 55 und – palästinensischen Angaben zufolge – 107 Toten. Mit der Versorgung der Tausende Verletzten sind die medizinischen Einrichtungen in dem überbevölkerten Landstrich komplett überfordert. Es fehlt an Material, immer wieder wird der Strom abgeschaltet. Die UN hat Hilfen angekündigt.

Weniger Zucker, Salz und Fette

16-05-2018: Der schweizerische Konzern Nestlé will den Gehalt an Zucker, Salz und gesättigten Fettsäuren in seinen Fertigprodukten weiter verringern, um den gestiegenen Ansprüchen der Kunden an gesunde Nahrungsmittel gerecht zu werden. Im Fokus sollen dabei klassische Nahrungsmittel für Kinder stehen. Dazu passt, dass die WHO angekündigt hat, sich für die komplette Verbannung der kardiovaskulär gefährlichen Trans-Fettsäuren aus Nahrungsmitteln bis zum Jahr 2023 einzusetzen.

Ebola im Kongo

17-05-2018: Nachdem vor zwei Wochen die ersten Ebola-Fälle im Kongo gemeldet wurden, trafen dort letzte Woche die ersten 4500 Dosen eines experimentellen, hochwirksamen Impfstoffs (Merck) ein. 7500 sollen laut WHO folgen. Nun läuft die Impfkampagne an. Ärzte ohne Grenzen beurteilte die Situation als besorgniserregend, doch seien die internationalen Hilfsmaßnahmen deutlich schneller erfolgt als noch vor vier Jahren, als in Westafrika 11 300 Menschen an dem Virus gestorben waren. Bisher sind aus dem Kongo 25 Todesfälle bestätigt, viele Verdachtsfälle werden geprüft. 500 Menschen gelten als Kontaktpersonen.

Typika versus Atypika bei Myokardinfarkt-Patienten

CAVE: Erhöhte Sterblichkeit unter Haloperidol

Patienten mit akutem Herzinfarkt werden im Krankenhaus wegen deliranter Zustände bzw. Agitation nicht selten Antipsychotika verordnet. Nun wurde in einer Kohortenstudie geprüft, ob die älteren Typika, insbesondere Haloperidol, die Sterblichkeit der Patienten gegenüber der Gabe moderner atypischer Antipsychotika beeinflussen. Der Unterschied ist klein, aber nicht zu verleugnen.

Die Bostoner Wissenschaftler schlossen 6578 Erwachsene mit einem akuten Myokardinfarkt ein, die zwischen 2003 und 2014 in mehr als 700 US-Kliniken behandelt worden waren. Alle waren mit oralen Antipsychotika behandelt worden, darunter 1668 (25,4%) mit Haloperidol und 4910 (74,6%) mit den Atypika Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon. Primärparameter war die Sterblichkeitsrate innerhalb der ersten sieben stationären Tage. Ein relevanter Unterschied war, dass die Patienten unter Haloperidol nach deutlich kürzerer Zeit aus dem Krankenhaus entlassen wurden als die unter Atypika (2,4 vs. 3,9 Tage).

In der Haloperidol-Gruppe verstarben 129 der 1659 Patienten (7,8%) und in der Atypika-Gruppe 92 der 4910 Patienten (5,5%). Nach einem Propensity Score Matching ergab sich in der Intention to treat (ITT)-Analyse unter Haloperidol eine absolute Sterblichkeitsrate pro 100 Patientenjahre von 1,7 versus 1,1 unter den Atypika. Die Überlebenswahrscheinlichkeit an Tag 7 betrug 0,93 unter Haloperidol versus 0,94 unter Atypika-Behandlung. Dass der Unterschied so gering ausfiel, liegt an den unterschiedlich frühen Entlassungen.

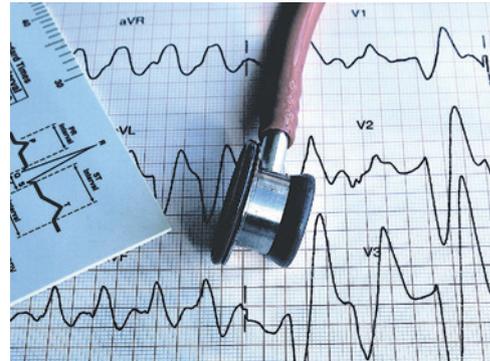
Die Wahrscheinlichkeit nach Haloperidol (vs. Atypika) zu versterben war im unadjustierten Modell um 51% und im adjustierten Modell um 50% höher (Hazard Ratio: 1,51; 95%-KI: 1,22–1,85 bzw. HR: 1,50; 95%-KI: 1,14–1,96). Dies betraf alle drei Atypika in ähnlichem Maß (adj. HR: 1,59 [O], 1,79 [Q] und 1,51 [R]). Die absolute Differenz von 2,3% übersetzte sich in eine Number needed to harm von 44.

Der Zusammenhang zeigte sich während der ersten vier Tage nach Klinikeinweisung am stärksten und nahm danach ab. An Tag 1 war das Mortalitätsrisiko am höchsten (HR: 1,12) und nahm danach jeden Tag um 19% ab. An Tag 5 war es nicht mehr signifikant höher (HR: 1,12; 95%-KI: 0,79–1,59).

Gegenüber der ITT-Auswertung fielen die unadjustierten und adjustierten Hazard Ratios in der „As-treated“-Population der Studie noch deutlich höher aus (HR: 1,90; 95%-KI: 1,43–2,53 bzw. HR: 1,93; 95%-KI: 1,34–2,76). **JL**

K Park Y et al.: Use of haloperidol versus atypical antipsychotics and risk ... BMJ 2018; 360: k1218 [Epub 28. März; doi: 10.1136/bmj.k1218]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180785



KOMMENTAR

Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass nicht untersuchte „Confounder“ die Ergebnisse beeinflusst haben könnten, muss bei Herzinfarkt-Patienten von einer leicht erhöhten Siebentagessterblichkeit ausgegangen werden, wenn sie mit Haloperidol statt mit Atypika behandelt werden. Dies harmoniert u. a. mit der unter Typika höheren Mortalität bei älteren Pflegeheimbewohnern.

Frage 4: Wie hoch waren die adjustierten(!) Hazard Ratios für ein Versterben in der ITT- und der „As-treated“-Population?

- A 1,50 bzw. 1,93
- B 1,50 bzw. 1,90
- C 1,51 bzw. 1,90
- D 1,90 bzw. 1,50
- E 1,93 bzw. 1,51

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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

70th Annual Meeting der AAN, 21.– 27. April 2018 in Los Angeles

Wichtige Therapiefortschritte erzielt

Das 70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Los Angeles besuchten rund 14 000 Teilnehmer. Das wahrlich „prall gefüllte“ Programm umfasste alle relevanten neurologischen Krankheiten, darunter Epilepsie, Demenz, Migräne, Multiple Sklerose und Bewegungsstörungen.

Hier eine kleine Auswahl an Themen, wie sie u. a. auf der AAN-Presskonferenz, der Clinical Trials Plenary und Emerging Science Session hervorgehoben wurden.

ASO: Durchbruch bei Morbus Huntington?

Sarah J. Trubitz stellte die Daten zur Wirksamkeit von IONIS-HTT_{rx} bei Patienten in einem frühen Stadium des Morbus Huntington vor. Das auf die Huntingtin (HTT)-mRNA wirkende, intrathekal injizierte antisense Oligonucleotide (ASO) verringerte in einer Phase-I/IIa-Studie bei 34 Patienten die Spiegel des pathologischen mHTT-Proteins im Liquor vs. Placebo (n = 12) signifikant – am stärksten in der höchsten Dosis von 120 mg. Die Senkung um 40% bis 60% liegt auf dem Niveau der (Tiermodellen zufolge) als krankheitsmodifizierend angesehenen Spanne von 30%-50%. Die verschiedenen als sekundäre explorative Endpunkte erfassten klinischen Effekte korrelierten mit den mHTT-Senkungen, erreichten aber an Tag 85 gegenüber Baseline keine Signifikanz, wogegen *Trubitz* dafür post hoc einige „positive Signale“ sah. Sie vermutet, dass die Behandlung dafür länger anhalten müsste. IONIS-HTT_{rx} war in allen Dosen gut verträglich.

Ubrogapant gegen akute Migräne-Attacken wirksam

Ubrogapant ist kein gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichteter Antikörper, sondern ein ‚Small molecule‘, das über seine Bindung am CGRP-Rezeptor die CGRP-Wirkung antagonisiert. In der AAN-Presskonferenz hervorgehoben wurde, dass Ubrogapant in der Phase-III-Studie ACHIEVE I bei Patienten mit einer akuten Migräneattacke gegenüber Placebo (n = 456) unter 50 mg (n = 423) und 100 mg (n = 448) beide primäre Wirksamkeitsendpunkte erreichte: Der Anteil an Patienten mit Schmerzfreiheit nach zwei Stunden betrug 19,2% bzw. 21% versus 12% unter Placebo. Die Überlegenheit betraf auch

die Abwesenheit der typischen Migräne-Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie und Übelkeit (38,6% bzw. 39,7% vs. 27,8% der Patienten unter Placebo) und weitere sekundäre Endpunkte. Die Verträglichkeit war generell gut, vor allem wurde keine gehäufte Inzidenz starker Leberenzymanstiege beobachtet. Wie *Joel M. Trugman* betonte, ergaben sich keine Signale für eine relevante Hepatotoxizität. Leberschädigungen hatten in der Vergangenheit die „Karriere“ anderer ‚Gepants‘ beendet.



Demenz: 36-Monatsdaten zu Aducanumab

Der Antikörper Aducanumab wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-Ib-Studie PRIME über 12 Monate bei Patienten mit einer prodromalen oder leichten Alzheimer-Erkrankung eingesetzt. Wie *Samantha Budd Haerberlein* auf der Plattform Session S2 anhand der open-label-Extension-Daten über 24 Monate erläuterte, setzen sich bei den 112 verbliebenen Patienten der Fixdosis-Gruppen (3, 6 oder 10 mg/kg KG) die Abnahmen der Amyloid-Plaques in den PET-Scans in zeit- und dosisabhängiger Art fort. Auch die nach 12 Monaten von Placebo auf Aducanumab umgestellten Patienten profitierten darin signifikant. Die Veränderungen der klinischen Parameter wie dem Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) und dem MMST deuten ebenfalls auf einen anhaltenden Nutzen hin. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Extension

(≥ 15%) umfassten Stürze, Kopfschmerz und Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA)-E, d. h. ein vasogenes Ödem bzw. extravasale Flüssigkeit. ARIA-E war auch die häufigste schwere Nebenwirkung (n = 5; 4%). Diese Daten unterstützen die weitere klinische Erprobung des Wirkstoffs in den Phase-III-Studien ENGAGE und EMERGE.

Neu bei Narkolepsie-Patienten: Solriamfetol

Der selektive, niedrig potente Dopamin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer Solriamfetol hat sich einer Phase-III-Studie bei 239 Erwachsenen mit Narkolepsie Typ 1 (mit Katalexie) oder Typ 2 Placebo überlegen gezeigt. In den beiden Gruppen mit den höheren der drei Dosierungen (150 mg und 300 mg) hatte sich die Einschlaflatenz im Maintenance of Wakefulness Test (MWT) nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Abnahme um 12,3 bzw. 9,8 Min. signifikant stärker gebessert als unter Placebo mit 2,1 Min. Zusätzlich war die Tagesmüdigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale (ESS) unter Solriamfetol mit einem Rückgang der ESS-Werte um 6,4 bzw. 5,4 Punkte deutlich geringer als in der Placebogruppe (-1,6 Punkte). Ein Patient entwickelte ein schweres unerwünschtes Ereignis (nicht-kardialer Brustschmerz und Angst), das aber wohl nicht Medikations-bezogen war.

NfL-Blutspiegel korrelieren mit MS-Verlauf

Wie *Jens Kuhle*, Basel, auf der Plattform Session S24 berichtete, korrelieren hohe Serumkonzentrationen des Neurofilament light chain (NfL), einem Marker für axonalen Schaden und Neuronenverlust, mit MS-Schwere und dem klinischen bzw. radiologischen Langzeit-Outcome. Dies ergaben die gepoolt ausgewerteten Daten der Studien FREEDOMS und TRANSFORMS zur Behandlung der RRMS mit Fingolimod und ihrer Verlängerungen (n = 324). Nach 96 Monaten war die Wahrscheinlichkeit eines ersten Schubes bei NfL-Butspiegeln > 60 pg/ml gegenüber niedrigen Werten (< 30 pg/ml) deutlich erhöht (Hazard Ratio: 2,20; p < 0,0007). Die nach 48 Monaten signifikante Beziehung zwischen hohen NfL-Werten und der Behinderungszunahme bzw. der Konversion in eine sekundär-progressive MS (SPMS) war jetzt immerhin noch tendenziell (HR: 1,52; p = 0,2123 bzw. HR: 2,06; p =



0,1575). Schließlich präsentierte der Experte Langzeitdaten, nach denen die NfL-Werte bei kontinuierlicher Therapie signifikant abgenommen hatten: von 28,6 zu Baseline auf 18,4 pg/ml nach 10 Jahren. Somit könnten, so *Kuhle*, die NfL-Blutspiegel als prognostischer Langzeit-Marker für den MS-Verlauf dienen.

Orales Medikament gegen Spinale Muskelatrophie (SMA)

Das oral als Lösung einzunehmende RG7916 ist ein ‚Small molecule‘, das sich im ZNS und peripher verteilt und auf mRNA-Ebene – ähnlich wie das bereits zugelassene Nusinersen – in das Splicing des SMN2-Gens eingreift. Dadurch wird das bei spinaler Muskelatrophie (SMA) erheblich reduzierte SMN-Protein gebildet. In der offenen exploratorischen Studie FIREFISH erhielten 21 Kinder mit SMA Typ 1 im Alter von 1 bis 7 Monaten jeden Tag RG7916, berichtete *Giovanni Baranello* auf der Emerging Science Session. Die durchschnittliche Exposition lag bei knapp sechs Monaten. Nach vier Wochen wurde ein dosisabhängiger Anstieg der SMN-Protein-Blutkonzentrationen festgestellt. Unter der höchsten Dosis lag er gegenüber dem Baseline-Wert bei dem 6,5-fachen. Bei keinem Kind wurde die Therapie nebenwirkungsbedingt beendet. RG7916 wird derzeit zusätzlich in den beiden Studien SUNFISH und JEWELFISH klinisch geprüft. Die FDA hat dem Wirkstoff den ‚Orphan drug‘-Status zuerkannt.

Nusinersen auch langzeitwirksam

Eine Interimsanalyse der Studie SHINE, die offene Verlängerung der ENDEAR-Studie, zeigt, dass Nusinersen bei Kindern mit SMA (n = 81) auch über mehr als zwei Jahre wirksam und sicher bleibt, berichtete *Diana*

Castro auf der Emerging Science Platform Session. Dies zeigen u. a. der Gesamtwert der HINE-2-Skala zum Erreichen wichtiger motorischer Meilensteine und die allgemeinen motorischen Funktionen nach den CHOP-INTEND-Scores. Bei den in ENDEAR scheinbehandelten und erst mit Eintritt in SHINE Nusinersen erhaltenden Patienten (n = 24) kam es nach diesen Skalen ebenfalls zu signifikanten Besserungen. Daraus schließt *Castro*, dass Nusinersen auch bei späterem Behandlungsbeginn wirksam ist – wenngleich bei einer Frühbehandlung größere Effekte erreicht werden können. So betrug der mediane Zeitraum bis zur Beatmung oder Tod bei den kontinuierlich behandelten Kindern 73 Wochen, bei den umgestellten Kindern aber nur 22,6 Wochen.

Erster MGLL-Hemmer: Erfolge bei Tourette-Syndrom

Das endogene Cannabinoid 2-Arachidonylglycerol (2-AG) entfaltet an den endogenen Cannabinoid-Rezeptoren (CB1 und 2) agonistische Wirkungen. Die 2-AG wird durch die Monoacylglycerol-Lipase (MGLL) abgebaut. ABX-1431 ist ein selektiver potenter MGLL-Inhibitor. An der Medizinischen Hochschule Hannover führte die Gabe von ABX-1431 (20 mg) als Add on bei Erwachsenen mit mittelschwerem Tourette-Syndrom (TS) zu signifikanten Effekten auf mehrere TS-Schlüsselparameter: U. a. kam es zu einer signifikanten Reduktion des Total Tic Scores (TTS) der Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) und der Tic-Zahl und -Schwere im Patientenurteil sowie zu einer Besserung im Score der Skala Clinician Global Impression (CGI). Dabei war ABX-1431 gut verträglich und sicher. Häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) bestanden in Kopfschmerz, Somnolenz und Fatigue, es traten



keine schweren UE auf. Mit der MGLL-Hemmung handelt es um einen neuen Therapieansatz, der auch bei anderen Krankheitsbildern wirksam sein könnte, in die das Cannabinoid-System involviert ist.

‚Wearable‘ bei essentiellen Tremor

Ein neues, etwa armbanduhrgroßes Gerät stimuliert nach Bedarf (per An-Aus-Schalter) über zwei Elektroden transdermal den Nervus medianus und radialis. In einem Emerging Science Poster zeigt u. a. eine Studie (n = 61), dass der essentielle Tremor (ET) der Patienten nach der Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS) durch die periphere Neuromodulation signifikant zurückging und sich die Alltagsaktivitäten (ADL) der ET-Patienten deutlich verbesserten.

Myasthenia gravis klar gebessert

Bei 24 Patienten mit Myasthenia gravis (MG) wurden die Spiegel an allen und den pathologischen IgG-Antikörpern durch vier (einmal wöchentliche) Infusionen des Fc-Fragments ARGX-113 (Efgartigimod) in einer Phase-II-Studie rasch und signifikant verringert. Damit korrelierend kam es, so *James F. Howard*, nach allen vier Wirksamkeitsskalen (MG-ADL, QMG, MGC and MG-QoL-15r) zu einer schnellen und anhaltenden klinischen Besserung. U. a. respondierten nach dem MG-ADL-Score 75% der Behandelten (Placebo: 25%). Unter dem generell gut vertragenen ARGX-113 traten keine schweren UE auf.

See you ...

Weitere Highlights vom AAN 2018, insbesondere zur Therapie der MS, werden in der nächsten Ausgabe der Neuro-Depesche berichtet. Der nächste, der 71. AAN-Kongress wird übrigens vom 4. bis 10. Mai 2019 in Philadelphia stattfinden.

JL



Overflow-Bildschirme in der Posterhalle: Von acht überfüllten Sessions gleichzeitig wurden Slides und Ton übertragen.

Stoßtherapie mit Methylprednisolon

CAVE: Leberschädigung „gar nicht so selten“

Bei akuten Schüben werden MS-Patienten seit Jahrzehnten mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt. Dass es unter einer Methylprednisolon-Pulstherapie offenbar nicht selten zu – teils schweren – Leberschädigungen kommt, zeigt die erste prospektive Studie zu dieser Thematik, durchgeführt am MS-Center der Gemelli-Klinik in Rom.

In der Beobachtungsstudie wurden 175 MS-Patienten (65,1% weibl.) ausgewertet. Im Durchschnitt waren sie 40,8 (± 12,2) Jahre alt und hatten einen EDSS-Wert von 2,8 (± 2,1). 73,7% wiesen eine schubförmige MS auf, nicht einmal ein Drittel (61,7%) wurden immunmodulatorisch behandelt.

Leberenzym erhöhungen wurden vor dem MP-Puls mit 1000 mg/d MP (über 5 Tage) und 14 Tage danach geprüft anhand der Werte der Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferase (ALT bzw. AST; Normspanne jeweils 7–45 U/l) sowie des Gesamtbilirubins (Norm: 0,3–1,2 mg/dl) und der alkalischen Phosphatase (ALP; Norm: 40–129 U/l). Eine Leberschädigung wurde – unabhängig von übrigen Werten – bei ALT-Anstiegen auf > 45 U/l konstatiert.

Nach Ausschluss der Patienten, bei denen schon bei der Anfangsuntersuchung Leberenzymabweichungen vorlagen, verblieben 171 Patienten, denen innerhalb eines Jahres aufgrund klinischer oder radiologischer Schubzeichen 251 MP-Pulse verabreicht worden waren.

Unter ihnen zeigten 8,6% eine Leberschädigung. Diese war zumeist leichter Art und besserte sich spontan, wurde aber (definiert nach „Hy’s law“ [Hyman Zimmermann, 1978 als hepatozelluläre Schädigung jeglicher Schwere mit Bilirubin-Anstieg]) bei 2,5% der Patienten (n = 6) als schwer beurteilt. Nach umfassender Leberdiagnostik erhielten drei dieser Patienten die Diagnose eines (wahrscheinlich oder definitiv) Medikamenten-induzierten Leberschadens und drei die einer neuen Autoimmun-Hepatitis. Unter Letzteren wiesen zwei Patienten

Antikörper (ASMA/ANA) auf. Vier dieser sechs Patienten waren nicht mit immunmodulatorischen Medikamenten behandelt.

Multivariat analysiert fanden sich für die Leberschäden mit Patienten-, Krankheits- oder Behandlungsmerkmalen keine signifikanten Korrelationen. **HL**



■ Nociti V et al.: Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. Brain Behav 2018; e00968. [Epub 4. Mai; doi: 10.1002/brb3.968]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180786

Neue Registerdaten vom AAN zur Basistherapie

IFNβ in Schwangerschaft und Stillzeit sicher

In der bislang größten prospektiven Kohortenstudie zur Sicherheit der Therapie der MS mit Interferon-beta (IFNβ) 1a in der Schwangerschaft wurde jetzt bestätigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die seit mehr als 20 Jahre eingesetzten Medikamente dieser Klasse in irgendeiner Weise die Schwangerschaft negativ beeinflussen – ob die Frauen sie vor der Konzeption oder danach in jedwedem Trimester anwenden. Auch das Stillen scheint sicher. Dies zeigen zwei beim 70. Jahrestreffen der AAN 2018 präsentierte Poster.

Im europäischen Schwangerschaftsregister (31 Länder) und weiteren Datenbanken wurden bis dato (2009 bis 16. Juni) 2447 Schwangerschaften erfasst, die mit einem der fünf zugelassenen IFNβ-Präparate behandelt worden waren. 948 Schwangerschaften mit bekanntem Outcome wurden ausgewertet. 82% führten zur Geburt eines gesunden Kindes. In den übrigen 18% wurden spontane (10,7%) und elektive (4,8%) Aborte, ektopische Schwangerschaften (0,4%), Totgeburten (0,3%) oder Kinder mit angeborenen Missbildungen (1,8%) zusammengefasst. Die Häufigkeit spontaner Aborte und Lebendgeburten mit angeborenen Missbildungen stimmen mit den Prävalenzen in der Bevölkerung überein: 10,7% vs. bis zu 21% bzw. 1,8% vs. 2,1–4,1%.

Eine ähnlich hohe Sicherheit wurde für IFNβ in der Stillzeit anhand der Daten des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Registers (DMSKW) festgestellt. Die 72 prospektiv beobachteten Mütter waren während der Stillzeit mit IFNβ (n = 41) oder Glatirameracetat (GLAT, n = 35) behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1,33 bis 1,95 Jahre. Längenwachstum, Gewichtszunahme und Zunahme des Kopfumfanges lagen in der Norm. Alle Entwicklungsmeilensteine

(Umdrehen, Sitzen, Stehen etc.) wurden erreicht. Die Zahl an Antibiotika-Behandlungen der Kinder lag im Rahmen derjenigen in der pädiatrischen Bevölkerung. Mit 4% häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) waren Verzögerungen der motorischen Entwicklung, die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt 5–6%.

Einen Schub erlitten in den ersten sechs Monaten postpartal 16 Mütter (23,53%) und im ersten postpartalen Jahr 18 Mütter (32,73%). Es ergaben sich Hinweise darauf, dass Frauen die Medikamente während der gesamten Schwangerschaft anwendeten, zumindest in den ersten drei postpartalen Monaten eine verringerte Schubrate hatten.

Zumindest in dem hier überblickten Zeitraum, fassen die Autoren zusammen, scheint sich das Stillen unter den beiden Basistherapien IFNβ und GLAT in keiner Weise negativ auszuwirken. Mögliche negative Effekte von Schüben auf das Kind sind noch zu prüfen. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

Hellwig K et al.: Cumulative Data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry [P4.357], Hellwig K et al.: Interferon-β /glatiramer acetate treatment during lactation in women with Multiple Sclerosis [P4.360]. 70th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), Los Angeles, 21.–27. April 2018
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180787

KOMMENTAR

Aufgrund der mit 2,5% nicht gerade raren Inzidenz einer Leberschädigung nach hochdosiertem MP-Puls empfehlen die italienischen Autoren ein enges Monitoring der Aminotransferase-Spiegel vor einer Therapie bzw. vor einem Therapiewechsel sowie zwei Wochen danach. Übrigens ergab eine nicht auf die MS beschränkte Literaturrecherche 47 Fälle einer mit MP im Zusammenhang stehenden Leberschädigung.

MS-Datenerhebung in Ontario

Erhöhte Prävalenz durch sinkende Mortalität?

In den letzten Dekaden hat sich die Prävalenz der MS stark erhöht. Auf der Suche nach den Gründen nahmen kanadische Wissenschaftler in einer großen populationsbasierten Kohorte die Beziehung zwischen erhöhter MS-Prävalenz und den Parametern Inzidenz- und Mortalitätsrate, Geschlecht und geografische Verteilung unter die Lupe. Hauptgrund für die steigende MS-Prävalenz in Ontario könnte die rückläufige Mortalität sein.

Eine erhöhte MS-Prävalenz kann auf einem oder mehreren Parameter beruhen: frühere Diagnose, erhöhte Inzidenz und/oder sinkende Mortalität. Einige der sich in der Literatur widersprechende Daten dazu dürften auf das Fehlen populationsbasierter Daten, mangelnder Standardisierung auf Alter und Geschlecht sowie unzureichende Informationen über die Mortalitätsraten zurückgehen.

Unter Vermeidung dieser Einschränkungen sollten nun die für die steigende MS-Prävalenz in Ontario verantwortlichen Faktoren identifiziert werden. Dazu wurden mit Hilfe eines Algorithmus zu allen dort zwischen 1995 und 2013 verzeichneten MS-Erkrankungen die nach Alter und Geschlecht standardisierten Prävalenz- und Inzidenzraten errechnet.

2013 wurden in Ontario 28 192 MS-Fälle verzeichnet, 1996 aber nur 12 157 Fälle. Dies entspricht einer Prävalenz von 2,65 bzw. 1,57. Damit hatte sich die nach Alter und Geschlecht standardisierte Prävalenz um 69% erhöht. Die Inzidenz dagegen blieb in diesem Zeitraum relativ stabil. Sie lag 1996 bei 0,158 und 2009 bei 0,143. Zwischenzeitlich wurde 2010 ein Inzidenzanstieg auf 0,198 verzeichnet, der vorwiegend die 20- bis 34-Jährigen und die Männer betraf. Dies entspricht interessanterweise dem Zeitraum, in dem die Medien häufig über die MS berichteten. In den Jahren 2012 und 2013 ging die Inzidenz aber wieder auf 0,099 und damit unter den Ausgangswert zurück. Die Mortalitätsrate sank im Laufe der Studie um 33%, und zwar von 26,7 auf 18,0.

Bei den Frauen wurden wie erwartet höhere Inzidenz- und Prävalenzraten verzeichnet als bei den Männern. Das Inzidenz-Geschlecht-Verhältnis war von 1996 bis 2009 stabil und ging 2010 bis 2013 (statis-

KOMMENTAR

Zwischen 1996 und 2013 blieb die MS-Inzidenzrate in Ontario/Kanada stabil, während die Prävalenz deutlich zunahm. Die Autoren führen diese Steigerung hauptsächlich auf die sinkende Mortalität zurück. Der geringe Rückgang der Inzidenz bei Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren und eine Verschiebung zu jüngeren Patienten dürfte teilweise auf angepassten Diagnosekriterien und einer früheren Diagnose beruhen. Dass keine konsistente Assoziation von Prävalenz und Breitengrad gefunden wurde, harmonisiert mit den aktuellen Studien zur MS-Prävalenz in Nordeuropa und Skandinavien.

tisch nicht signifikant) zurück. Dabei lag die Inzidenzrate bei den Frauen immer noch höher als bei den Männern.

Im Übrigen bestand keinerlei Assoziation zwischen der MS-Prävalenz/-Inzidenz und dem geografischen Breitengrad. **GS**

S Rotstein DL et al.: Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology* 2018; 90: e1435-e1441 (Epub ahead 16. März 2018; doi 10.1212/WNL.0000000000005331)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180759



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

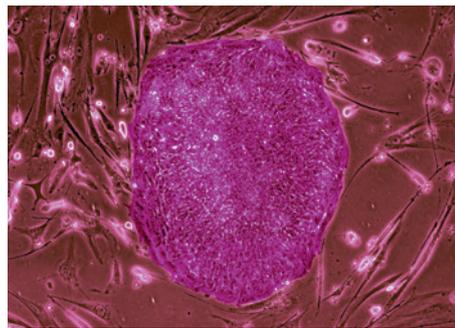
Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe

AdMSC in Phase-I/II-Studie zumindest sicher

Für Patienten mit sekundär-progressiven MS (SPMS) sind die Behandlungsoptionen nach wie vor begrenzt. Mit der Infusion autologer mesenchymaler Stammzellen aus dem Fettgewebe (Adipose-derived mesenchymal stem cells, AdMSC) besteht ein neuer Therapieansatz, dessen Machbarkeit und Sicherheit jetzt in einer kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierten und dreifach verblindeten Phase-I/II-Studie geprüft wurde.

Das mittels Lipektomie gewonnene Fettgewebe (≥ 30 ml) wurde in zahlreichen Schritten gereinigt und expandiert. Die Stammzellen mussten etliche immunophänotypisch Bedingungen erfüllen. Von 34 SPMS Patienten mit Lipektomie wurden vier aufgrund von Karyotyp-Anomalien ausgeschlossen, 30 bildeten die Intention-to-treat (ITT) Population.

Die Patienten (70% Frauen) im Alter zwischen 31 und 61, durchschnittlich 44 bis 48 Jahren waren seit 8 bis 38, durchschnittlich 35 bis 19 Jahren an MS-erkrankt. Ihr EDSS-Wert



lag zwischen 5,5 und 9, durchschnittlich bei 7,5–7,8. Alle mussten trotz immunmodulatorischer Therapie in der Behinderung fortgeschritten sein. Nur zwei Patienten (7%) hatten in den letzten zwei Jahren ≥ 1 Schub erlitten.

Eine zweistündigen i.v.-Einzelinfusion von AdMSC in niedriger (1 x 10⁶ Zellen/kg KG) Dosis erhielten 10 und in hoher Dosis (4 x 10⁶ Zellen/kg KG) 9 Patienten, Placebo 11 Patienten. Primärer Endpunkt waren die Sicherheit anhand von Vitalzeichen (inkl., Spirometrie), Laborbefunde und Nebenwirkungen.

Im Follow up über ein Jahr häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) waren Infekte der Atem- oder Harnwege sowie Anämie. Unter der aktiven Behandlung wurden dabei nur drei UE dokumentiert, die mit der Therapie möglicherweise oder wahrscheinlich zusammenhängen. Ein schweres UE (4%) bestand in einer Harnwegsinfektion in der Hochdosisgruppe, die aber als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt wurde, während unter Placebo drei SUE (27%) auftra-

Bilanzierte Diät in Phase-II-Studie erfolgreich

PLP10 senkt ARR und Behinderungsprogression

Seit Jahren wird diskutiert, ob mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) einen Einfluss auf die MS haben. In einer klinischen Proof-of-concept-Studie reduzierte die bilanzierte Diät PLP10, eine spezielle Kombination von Omega (Ω)-Fettsäuren und Vitaminen als Add-on, bei Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) sowohl die jährliche Schubrate (ARR) als auch die Behinderungsprogression signifikant.

PLP10 enthält neben der speziellen Zusammensetzung verschiedener Ω-3- und 6-PUFA u. a. Vitamin A und α- und γ-Tocopherol.

In die randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurden 80 Erwachsene mit einer RRMS eingeschlossen. Sie wurden zu einer einmal täglichen oralen Einnahme (30 Min. vor dem Abendessen) in vier Gruppen randomisiert: Je 20 Patienten nahmen a) PLP10, b) die gleiche Kombination OHNE α-Tocopherol, c) γ-Tocopherol allein oder aber d) Placebo.

Der per-Protokoll-Analyse zufolge ereigneten sich in den zwei Jahren in der PLP10-Gruppe (n = 10) acht Schübe vs. 25 Schübe unter Placebo (n = 12). Dies entspricht einer ARR (als primärer Endpunkt) von 0,40 vs. 1,04 und damit einer signifikanten adjustierten Relative-Rate-Reduktion von 64% (RRR: 0,36; 95%-KI: 0,15–0,87; p = 0,024). In der Subgruppe unter Ausschluss der Natalizumab-behandelten Patienten wurde der Therapieeffekt mit einer Reduktion um 72% sogar noch stärker (RRR: 0,28, 95%.KI: 0,10–0,79; p = 0,016).

KOMMENTAR

Die i.v.-Infusion der minimal invasiv gewonnenen und extrakorporal aufbereiteten AdMSCs erscheint bei SPMS-Patienten „feasible“ und sicher. Klare Hinweise auf Therapieeffekte ergaben sich aber nicht. Größere, evt. bei Patienten in früheren SMPS-Stadium durchgeführte Studien sind notwendig, so die Autoren, um diesen vielversprechenden Behandlungsansatz zu untersuchen. In MS-Tiermodellen hatten Stammzellen ZNS-Reparaturmechanismen gefördert.

ten. Keiner der vielen untersuchten Sicherheitsparameter zeigte eine relevante Veränderung. Die Wirksamkeit war kein primärer Studienendpunkt. Einige der dennoch erhobenen Wirksamkeitsparameter (Gesamthirnvolumen, evozierte Potenziale) zeigten einen tendenziellen oder signifikanten Therapieeffekt gegenüber Baseline, nicht aber im Vergleich der Behandlungsgruppe. So ergab sich in der durchschnittlichen und intraindividuellen EDSS-Veränderung ebenso wenig eine Signifikanz wie in der Zahl aktiver, GD-anreichernder T1-Läsionen oder anderer MRT-Parameter. Dies galt auch für die Befunde der Liquoruntersuchung, der optischen Kohärenztomographie, der Kognition und der Lebensqualität. **HL**

F Fernández O et al. für die Research Group Study EudraCT: Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC)... PLoS One 2018; 13(5): e0195891. [Epub 16. Mai; doi: 10.1371/journal.pone.0195891] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180788

Der Zeitraum bis zu einer bestätigten Behinderungsprogression (als sekundärer Endpunkt) war unter PLP10 signifikant länger als in der Placebo-Gruppe. Die kumulative Wahrscheinlichkeit über die zwei Jahre betrug 10% vs. 58% (p = 0,019). In der Analyse aller nicht mit Natalizumab behandelten Patienten betrug die kumulative Progressions-Wahrscheinlichkeit in der PLP10-Gruppe (n = 10) 10% vs. 70% unter Placebo (n = 12). Die Risikoreduktion lag hier bei 86% (adj. HR: 0,11; 95%-KI: 0,01–0,97, p = 0,047). In den aktiven Vergleichsgruppen ergaben sich vs. Placebo keinerlei signifikante Therapieeffekte. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

Monemvasiou D et al.: The Neuroaspis® PLP10 Nutritional Intervention as an adjuvant treatment for Multiple Sclerosis, Poster 19, Vital Foods 2017, Genf, 9.–11. Mai 2017. Unterstützt von Aniva International S.A. PLP10: Neuroaspis® Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180789

Empfehlungen spanischer RLS-Experten

Was tun bei Therapieversagen und Augmentation?

Bei einer Langzeitbehandlung mit dopaminergen Medikamenten wie den Dopaminagonisten kommt es nicht selten zu einer nachlassenden Wirksamkeit auf die RLS-Symptome und/oder zu einer zeitlichen/lokalen Augmentation der Beschwerden. Spanische Experten veröffentlichten jetzt Empfehlungen zur Prävention auf der einen und dem Management der Therapiekomplicationen auf der anderen Seite.

Klassischerweise bei RLS eingesetzte Dopaminagonisten (DA) sind Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin. Während Kurzzeitsstudien unzweifelhaft die anfängliche Symptomreduktion belegen, deuten Langzeitstudien und die klinische Erfahrung darauf hin, dass a) die Wirksamkeit der Dopaminergika mit der Zeit nachlässt und/oder b) eine Augmentation auftritt. In zwei Studien über etwa zehn Jahre lag die Augmentationsrate bei 42% bis 68%. Die Augmentation ist in der Tat der häufigste Grund für einen Therapieabbruch bzw. einen Medikationswechsel. Das Review listet die jüngsten Experten-basierten Strategien auf:

■ Eine tägliche medikamentöse Behandlung sollte nur begonnen werden, wenn die Häufigkeit oder Schwere der RLS-Symptome die Lebensqualität zu beeinträchtigen beginnt. In

KOMMENTAR

Bei den Therapieentscheidungen ist zu berücksichtigen, dass bislang kein Konsens darüber besteht, ob langwirksame Dopaminagonisten (DA) wie das Rotigotin-Pflaster wirklich mit weniger Augmentation einhergehen als die kurzwirksamen DA.

den übrigen mittelgradigen Fällen kommt eher eine Bedarfsmedikation in Frage.

■ Die wichtigste Präventionsstrategie besteht in der Ersttherapie mit nicht-dopaminergen Wirkstoffen wie $\alpha 2\delta$ -Liganden (Pregabalin, Gabapentin, Gabapentin Enacarbil), die ein deutlich niedrigeres Augmentationsrisiko aufweisen.

■ Alternativ dazu sollten DA, wenn doch die Wahl auf sie fällt, in den niedrigsten möglichen Dosierungen (und nie oberhalb der empfohlenen Maximaldosen) verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass auch niedrige Dosen eine Augmentation verursachen können.

■ Patienten mit niedrigen oder entleerten Eisenspeichern (Serum-Ferritin-Spiegel < 75 mg/ml oder Transferrin-Sättigung $< 20\%$) sollten eine Supplementierung erhalten.

■ Bei schon bestehender Augmentationsproblematik sollten zunächst alle möglichen extrinsischen Exazerbationsfaktoren kontrolliert werden. Dies sind u. a. niedrige Eisenspiegel, Blutverlust, Schlafmangel, die Gabe von Antidepressiva (SSRI), Antihistaminika und besonders Dopaminantagonisten.

■ Bei leichten Augmentationszeichen können



die Dopaminagonisten unter Aufteilung, Verlegung bzw. Anhebung der Dosis (insbesondere bei nächtlichen Durchbruchbeschwerden) beibehalten werden. Alternativ dazu kann der Patient auf $\alpha 2\delta$ -Liganden oder Rotigotin als 24-h-Pflaster umgestellt werden.

■ Bei schwerer Augmentation kann ein Switch auf $\alpha 2\delta$ -Liganden oder transdermales Rotigotin erwogen werden. Dabei ist zu beachten, dass in höheren Dosen und über längere Zeit verabreichtes Rotigotin ebenfalls eine Augmentation induzieren kann.

■ In schwersten Fällen von Augmentation können unter Überspringen von $\alpha 2\delta$ -Liganden oder Rotigotin gleich Opioide wie retardiertes Oxycodon in niedriger Dosis erwogen werden – wenn keine Suchtproblematik besteht.

Neben zahlreichen Details zu den Empfehlungen präsentieren die Autoren auch einen detaillierten Behandlungsalgorithmus für RLS-Patienten mit Augmentation. **HL**

■ Garcia-Borreguero D et al.: Management of treatment failure in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med Rev* 2018; pii: S1087-0792(17)30114-4 [Epub 9. Jan; doi: 10.1016/j.smrv.2018.01.001]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180790

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



DMC im Parkinson-Modell

Das natürliche Curcumin-Derivat Demethoxycurcumin (DMC) könnte aufgrund seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften bei Morbus Parkinson wirksam sein. Im Rotenon-induzierten Parkinson-Syndrom der Ratte reduzierte DMC (20 mg/kg KG) gegenüber Placebo sowohl die Dopamin-Depletion als auch die Verhaltensstörungen und motorischen Symptome der Tiere. Zugleich wurden der Rotenon-induzierte oxidative Stress und die Rotenon-vermittelte Inflammation durch DMC signifikant verringert.

Ramkumar M et al.: Demethoxycurcumin, a natural derivative of curcumin abrogates rotenone-induced dopamine depletion and motor deficits by its antioxidative and anti-inflammatory Pharmacogn Mag 2018; 14(53): 9-16

mGluR-Aktivator gegen ADHS

Das glutamaterge Transmittersystem scheint bei der ADHS eine Rolle zu spielen. An einer fünfwöchigen offenen, einfach geblindeten Studie nahmen 30 Adoleszente mit ADHS (12-17 Jahre) teil, die Mutationen in den Netzwerk-Genen für den metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR) aufwiesen. Bis zu 400mg des mGluR-Aktivators Fasoracetam (NFC-1) führten zu signifikanten Verbesserungen auf der Clinical Global Impression (CGI)-Skala: Dies betraf die Besserung (CGI-I), deren Scores von 3,79 auf 2,33 abnahmen, sowie die Schwere (CGI-S), deren Scores von 4,83 auf 3,86 sanken (je p < 0,001). Bei den Patienten mit den mGluR-Tier1-Varianten ergab sich nach der Parental Vanderbilt-Skala eine signifikante Symptomreduktion (p < 0,035).

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

MSC hemmen Epileptogenese

Forscher zeigten jetzt, dass die i.v.-Infusion mesenchymaler Stammzellen (MSC) im Lithium-Pilocarpin-induzierten Rattenmodell des Status epilepticus (SE) die epileptogenen Veränderungen hemmte: Anders als nach reiner Vehikelgabe reicherten sich die „Green fluorescent protein“-positiven MSC im Hippokampus an. Dies ging mit dem Erhalt der dortigen GAD67+ und Neu-N+-Neuronen einher. Außerdem wurde dort das aberrante Mossy fiber sprouting (MFS) unterdrückt. Zugleich wurden die mittels Morris water maze Test erfassten kognitiven Funktionen der Tiere geschützt. MSC könnten einen Therapieansatz bei Epilepsie darstellen.

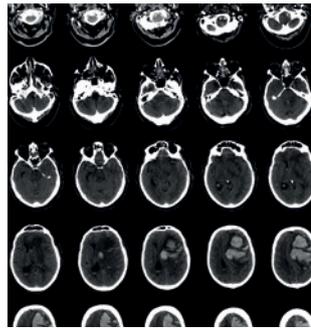
Fukumura S et al.: Intravenous infusion of mesenchymal stem cells reduces epileptogenesis in a rat model of status epilepticus. Epilepsy Res 2018; 141: 56-63

Schlaganfall in England

Arme werden schlechter behandelt und sterben häufiger

In einer landesweiten Register-basierten Kohortenstudie an 44 Mio. Erwachsenen in England wurde untersucht, ob in der Inzidenz und Behandlung des Schlaganfalls sowie in der Sterblichkeit ein Gefälle zwischen arm und reich existiert. Offenbar ist das so.

Ausgewertet wurden Registerdaten der Jahre 2013 bis 2016. Hauptendpunkte waren die Inzidenz an Krankenhausaufnahmen nach erstem (ischämischen oder hämorrhagischen) Schlaganfall, die Behandlungsqualität (nach 12 selektierten Therapiemaßnahmen) und die Einjahres-Gesamtmortalität. Der sozioökonomische Status wurde bestimmt nach den „Lower Super Output Areas“ und dem Index of Multiple Deprivation. Von 43,8 Mio. erwachsenen Engländern wurden 145 324 wegen eines ersten Schlaganfalls stationär behandelt: 87% (n = 126 640) mit ischämischer Ursache, 12% (n = 17 233) durch Hirnblutung und 1% (n = 1451) mit unbekannter Genese.



Patienten der untersten sozioökonomischen Gruppen erlitten einen ersten Schlaganfall median sieben Jahre früher als jene der obersten Gruppen (p < 0,0001). Sie wiesen schon vor dem Schlaganfall eine höhere Prävalenz an Behinderungen und Diabetes auf.

In der Rate an Krankenhausaufnahmen fand sich ein signifikanter sozioökonomischer Gradient zugunsten der „Reicheren“: Die adjustierte Inzidenz Rate Ratio (IRR) für die reichste versus die ärmste Dezile betrug nach ischämischem Schlaganfall 2,0 (95%-KI: 1,7-2,3) und nach Hirnblutung 1,6 (95%-KI: 1,3-1,9). Patienten der untersten sozioökonomischen Gruppen hatten darüber hinaus eine geringere Wahrscheinlichkeit, fünf von 12 vorab definierten

Therapiemaßnahmen zu erhalten und wurden mit einer um 14% höheren Wahrscheinlichkeit früher entlassen („Supported discharge“): Die adjustierte Odds Ratio betrug 1,14).

Ein niedriger sozioökonomischer Status ging außerdem mit einem um 26% höheren (nicht-adjustierten) Risiko einher, innerhalb des ersten Jahres zu sterben: Für die ärmste vs. reichste Dezile lag die nicht-adjustierte Hazard Ratio bei 1,26 (95%-KI: 1,20-1,33). Dieser Gradient wurde allerdings nach Adjustierung der Daten für das Vorliegen eines Diabetes, eines Bluthochdrucks und eines Vorhofflim-

merns (vor dem Schlaganfall) deutlich auf 11% abgeschwächt (HR: 1,11; 95%-KI: 1,05-1,17). JL

Bray BD et al für die SSNAP Collaboration: Socio-economic disparities in first stroke incidence ... Lancet Public Health 2018: e185-e193 [Epub 15. März; doi: 10.1016/S2468-2667(18)30030-6]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180791

Frage 5: Um wie viel höher war die IRR für eine Krankenhausaufnahme bei den „reicheren“ vs. den „ärmeren“ Patienten mit ischämischem(!) Schlaganfall? Um

- A um etwa das Anderthalbfache (1,6)
- B das Doppelte (2,0)
- C das Dreifache (3,0)
- D das Vierfache (4,0)
- E das Fünffache (5,0)

Frage 6: Bei Schlaganfall-Patienten der „ärmsten“ Dezile war die nicht-adjustierte bzw. adjustierte (!) Mortalität erhöht um

- A 26% bzw. 16%
- B 16% bzw. 26%
- C 26% bzw. 11%
- D 11% bzw. 26%
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Wie postuliert bestehen beim ersten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall in England große sozioökonomische Ungleichheiten. Besonders zeigt sich dies in der Klinikaufnahme nach Schlaganfall und der Sterberate sowie – in geringerem Maß – in der Therapiequalität. Hier bedarf es Interventionen zur Verbesserung der Akutbehandlung und der vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



20-Jahresdaten der Studie ARIC-NCS

Kognitiver Abbau und Demenz bei VHF?

Ein Vorhofflimmern (VHF) ist in der Bevölkerung mit 1 bis 2% alles andere als selten. Jetzt wurde anhand der Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS) über 20 Jahre untersucht, ob die Rhythmusstörung das Risiko für einen kognitiven Abbau und eine Demenz-Erkrankung erhöht.

Von 12 515 in den Jahren 1990–1992 in ARIC-NCS aufgenommenen Personen lagen auch 2011–2013 Daten vor. Die Studienteilnehmer durchliefen drei kognitive Tests in den Zeiträumen 1990–1992, 1996–1998 und 2011–2013: Delayed Word Recall Test (DWRT), Digit Symbol Substitution Test (DSST) und Word Fluency Test (WFT). Aus den Tests wurde ein globaler Kognitionsabbau kalkuliert und als Z-Score angegeben. Eine Demenz wurde per Arzturteil konstatiert.

Während der Beobachtungszeit von 20 Jahren trat bei 2106 Studienteilnehmern ein VHF neu auf, und 1157 entwickelten eine Demenz. Die Inzidenz-Rate betrug bei Patienten ohne VHF 4,48 und bei Patienten mit VHF 21,21.

Der durchschnittliche globale Kognitionsabbau bei den VHF-Patienten war signifikant größer (Z-Score-Unterschied: 0,123) als bei den

Personen ohne VHF. Die weitere Adjustierung auf Ausscheiden durch Tod (VHF vs. kein VHF: 51% vs. 30%) oder sonstiges Ausscheiden (18% vs. 22%) verstärkte den Zusammenhang noch.

In der finalen, auf die kardiovaskulären Risi-

KOMMENTAR

Unabhängig von Schlaganfällen war ein VHF nach diesen veritablen Langzeitdaten tatsächlich mit Kognitionsverschlechterung und Demenz assoziiert. Nachdem diese (weit verbreitete) Rhythmusstörung einen modifizierbaren Risikofaktor darstellt, erscheint eine Prävention möglich. Die Frage ist, ob eine spezifische Intervention (Kardioversion, Antikoagulanzen, andere) einen kognitiven Abbau und eine Demenz, deren Vorläufer er in vielen Fällen ja ist, wirksam verhindern kann.

kofaktoren und Schlaganfall angepassten Auswertung schwächte sich dieser Zusammenhang ab, blieb mit einer Risikozunahme von 16% bei VHF-Patienten signifikant (Z-Score 0,857 vs. 0,742; Differenz: 0,115).

Ein VHF ging in der auf die kardiovaskulären Risikofaktoren adjustierten Auswertung außerdem mit einem um 23% höheren Risiko für eine Demenz einher (Hazard Ratio: 1,23; 95%-KI: 1,04–1,45). Besonders hoch war die Demenz-Wahrscheinlichkeit bei den VHF-Patienten jüngeren Alters (< 67 Jahre). **JL**

K Chen LY et al.: Association of atrial fibrillation with cognitive decline ... J Am Heart Assoc 2018; 7(6): pii: e007301 [Epub 7 März ; doi: 10.1161/JAHA.117.007301]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180792

Frage 7: Ein VHF erhöhte das Demenz-Risiko um

- A 16%
- B 18%
- C 23%
- D 30%
- E 51%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Neuer Bluttest zur Alzheimer-Demenz

Risiko acht Jahre vor Symptombeginn sichtbar

Die degenerativen Prozesse bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) lassen sich mittels eines neuen Bluttests bereits Jahre vor den ersten klinischen Zeichen vorhersagen. Der innovative Test, der das DAT-typische fehlgefaltete beta-Amyloid (Aβ) im Blut nachweist, wurde von deutschen Wissenschaftlern entwickelt und jetzt getestet.

Nach aktuellem Wissensstand kommt es bereits 15 bis 20 Jahre vor den klinischen Symptomen zu Aβ-Ablagerungen. Diese werden im PET sichtbar und können durch Konzentrationsänderungen von Spaltprodukten nachgewiesen werden. Für ein Screening im Alltag

KOMMENTAR

Bei DAT-Patienten verwandelt sich die α-Helix des Amyloids nach und nach in das β-Faltblatt. Der neue Test bindet beide Strukturversionen, die Infrarot-Licht unterschiedlicher Frequenz absorbieren, durch (auf einem Infrarot-Sensor befindliche) monoklonale Antikörper. Überwiegt die pathologische β-Struktur, wird in der Spektroskopie eine Verschiebung des sogenannten „Amide-1“-Signals sichtbar.

eignen sich diese beiden Methoden nicht. Ein kostengünstiger Bluttest (Antikörper-unterstützter Immun-Infrarot-Sensor; s. Textkasten) scheint das Problem lösen zu können.

Bei 36 Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (Mild cognitive impairment, MCI) und 37 Gesunden der schwedischen BioFINDER-Kohorte wurde der Test eingesetzt: Für das entscheidende Amide-1-Signal war bei den Patienten im DAT-Prodromalstadium im Gegensatz zu den Gesunden ein signifikanter ($p < 0,001$) „Downshift“ festzustellen. Es ergab sich eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 86%. Außerdem wurde für die Differenzierung von Patienten im DAT-Prodromalstadium und gesunden Personen ein guter Area under the curve (AUC)-Wert von 0,78 ermittelt. Somit ließ sich gut zwischen MCI-Pati-

enten und Gesunden unterscheiden. Bei den Patienten im fortgeschrittenen DAT-Stadium waren Sensitivität und Spezifität mit 75% bzw. 88% allerdings deutlich vorteilhafter.

Anschließend wurde der Test in der epidemiologischen Kohortenstudie ESTHER geprüft, in der zwischen 2000/2002 und 2015 65 ältere Personen an einer DAT erkrankt und 809 kognitiv unauffällig geblieben waren. Hier gelang es durchschnittlich acht Jahre vor DAT-Beginn 70% der Betroffenen zu identifizieren. Die Spezifität betrug 91%, die Sensitivität 71%. In dieser Patientengruppe war die Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests um das Achtfache erhöht. Lagen der Demenz andere Ursachen zugrunde, fielen die Testresultate negativ aus.

Wie die Autoren einräumen, kann der Test zwar mit einer hoher Wahrscheinlichkeit Menschen mit einem hohen DAT-Risiko identifizieren, bei einer Spezifität von 91% ergab sich aber für immerhin neun von 100 Personen ein falsch positiver Befund. Für den klinischen Alltag ist dies eine sehr hohe Rate. **GS**

S Nabers A et al.: Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease. EMBO Mol Med 2018; e8763 [Epub 04. April; doi: 10.15252/emmm.201708763]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180793

Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz

Welche Patienten sind besonders gefährdet?

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Analgetika- bzw. Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzes (MOH) wurden bislang hauptsächlich in der Bevölkerung, kaum in klinischen Patientengruppen untersucht. Dies leistete jetzt ein US-Team bei Patienten, die wegen einer primären Kopfschmerzzerkrankung ärztliche Hilfe gesucht hatten. Es konnten drei Faktoren ermittelt werden.

Insgesamt konnten 164 behandelungssuchende, zu 87,8% weibliche Kopfschmerzpatienten im Durchschnittsalter von 40 Jahren in die Querschnittsstudie eingeschlossen werden. Die Teilnehmer litten durchschnittlich unter 12,5 Kopfschmerz-Tagen pro Monat mit einer Schwere von 6,4 von 10 Punkten.

Sie wurden zu ihren Kopfschmerz-Merkmalen, zur Einnahme von Kopfschmerzmitteln, anderen verschreibungspflichtigen Medikamenten und sonstigen Substanzen wie Nikotin, Alkohol und Drogen befragt. Depression und Angst wurden mit dem Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) und der Skala Generalized Anxiety Disorder mit 7 Items (GAD-7) erhoben. Mit der Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20) wurde geprüft, inwieweit die Patienten aus Angst vor Schmerzen Flucht- und Vermeidungstendenzen aufwiesen, die zu einem MOH beitragen könnten.

Mit dem Headache Impact Test-6 (HIT-6) wurde schließlich die Kopfschmerz-assoziierte Beeinträchtigung erfasst. Einen über dem Grenzwert liegenden Score wiesen 79,3% auf.

43 der 164 Kopfschmerz-Patienten (26,2%) erfüllten die diagnostischen Kriterien eines MOH nach ICHD-III β . Gegenüber den übrigen 121 Teilnehmern waren sie in verschiedenen Bereichen (u. a. psychische Symptome, Kopf-

schmerz-Schwere, Opiatkonsum) schwerer betroffen. Eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit ergab sich bei ihnen für eine Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigung nach HIT-6 (Odds Ratio: 1,09; $p = 0,02$), für Angst vor Schmerzen (OR: 1,07; $p = 0,05$) sowie vor allen anderen für die Einnahme kombinierter Schmerzmedikamente (OR: 3,10; $p = 0,004$).

Im multivariaten Modell für diese drei Faktoren konnte mit einem Area under the curve (AUC)-Wert von 0,78 (95%-KI: 0,71–0,86; $p < 0,001$) gut zwi-

schen den beiden Gruppen unterschieden werden.

S Peck KR et al.: Factors associated with medication-overuse headache in patients seeking treatment for primary headache. Headache 2018 [Epub 9. März; doi: 10.1111/head.13294]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180794

Frage 8: Welcher Befund stand in keiner(!) signifikanten Beziehung zum MOH?

- A Depression
 B HIT-6-Score
 C Einnahme von Analgetika-Kombinationen
 D Angst vor Schmerz
 E alle standen in signifikanter Beziehung

Frage 9: Wie groß war die OR für den Konsum von Analgetika-Kombinationen bei den MOH-Patienten?

- A 0,78
 B 1,07
 C 1,09
 D 3,10
 E keine Antwort ist richtig
 Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



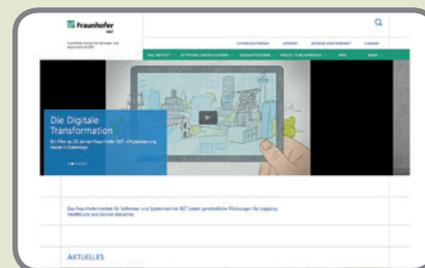
www.bundesgesundheitsministerium.de/e-health-initiative

Einen allgemeinen Überblick und nähere Informationen zum E-Health-Gesetz, zur E-Health-Initiative, zum Kriterienkatalog für Zukunftsprojekte, zur Planungsstudie Interoperabilität, zu den mobilen und Big Data-Anwendungen und vielem mehr gibt die Website des Bundesgesundheitsministeriums.



www.innovationszentrum-telehealth.de

Das Innovationszentrum Telehealth Technologies widmet sich dem Aufbau von Systemen für die medizinische Versorgung. Neben IT-Lösungen und -Plattformen für regionale Gesundheitsnetze betrifft dies auch patientenorientierte Anwendungen wie die Telemedizin.



www.isst.fraunhofer.de

Das Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik ISST bietet Dienstleistungen an. Es leistet Unterstützung bei der Konzeption und Implementierung von Apps, Smart Devices, IHE-basierter Infrastrukturen und Datenschutzkonzepten. Es klärt auch über wichtige Aspekte des Medizinproduktegesetzes auf.

KOMMENTAR

Mit der Frage nach Kopfschmerz-bedingten Beeinträchtigungen, Angst vor Schmerzen und Einnahme von Analgetika-Kombinationen könnte herausgefunden werden, ob Patienten zu einem MOH neigen. Wegen der hier festgestellten Flucht- und Vermeidungstendenzen der Betroffenen könnte dies besonders bei Patienten sinnvoll sein, die sich nicht trauen, ihrem Arzt den übermäßigen Schmerzmittelkonsum zu eröffnen.

Schlafdaten vom Handgelenk

Migräneattacken zu 84% schon am Vortag vorhersagbar

Bei Patienten mit häufiger Migräne kann die nächste Attacke allein anhand der – mittels komplexer Algorithmen individuell ausgewerteten – Schlafdaten eines Handgelenk-Trackingarmbandes mit einer hohen Genauigkeit berechnet werden. Dies ist das Ergebnis einer sehr kleinen explorativen Studie finnischer Forscher.

An der Untersuchung nahmen sieben Patienten (fünf Frauen) mit häufiger Migräne mit und ohne Aura teil. Sie trugen das Armband (Empatica E4) zur Datengewinnung 24 h lang für etwa 27 Tage. Dieses „Wearable“ verfügt über einen Akzelerometer, einen elektrodermalen Aktivitätsmesser (Galvanometer), einen Temperaturmesser und einen photoplethysmographischen Sensor (zur Messung von Pulsfrequenz, Herzvariabilität etc.)

Es erfolgte eine detaillierte Analyse der gewonnenen Daten eines jeden Patienten, aus denen dann für jede Person nach sehr komplexen mathematischen Modellen ein individuelles Muster errechnet wurde, das auf eine Attacke hindeutet. Diese wurde dann „trainiert“ und validiert. Anschließend erfolgte die Evaluation der Vorhersagefähigkeiten. Die Datenmenge entsprach 200 Tagen (davon 67 Migränetage), also etwa 27 Tagen pro Person. Die

Tagesdaten wurden wegen mangelnder Qualität verworfen, es wurden für diese Analyse nur die Daten der Schlafzeiten ausgewertet.

Die Vorhersagegenauigkeit am Vortag betrug im Durchschnitt relativ hohe 84%, doch sie schwankte zwischen den Teilnehmern sehr stark, unter Verwendung des „Quadratic discriminant analysis (QDA) Classifiers“ zwi-

KOMMENTAR

Wie die Autoren betonen, liegt diesen vorläufigen Resultaten lediglich das Auslesen und Verarbeiten der Schlafzeitdaten des „Wearable“ zugrunde. Doch auch die Tagesdaten dürften für die Migränevorhersage von Bedeutung sein. Sollte sich dies in größeren Studien reproduzieren lassen, könnte diese Technologie möglicherweise substanzial zur Früherkennung von Migräneattacken beitragen.



schen 60,4% und 95,2%.

Bei näherer Betrachtung wurde daher eine Gruppe von fünf „Respondern“ definiert, bei denen sich die nächste Attacke mit einer gewissen Zuverlässigkeit präzisieren ließ ($\geq 82\%$), während die Vorhersage bei den übrigen zwei Patienten praktisch nicht funktionierte ($\leq 69,6\%$). Dies hing teilweise mit Unterschieden in der Messqualität aber auch mit klinischen Variablen wie dem Migräne-Typ zusammen. **JL**

S Siirtola P et al.: Using sleep time data from wearable sensors for early detection of migraine attacks. *Sensors* (Basel) 2018; 18(5): pii: E1374 [Epub 28. Apr.; doi: 10.3390/s18051374]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180795

Riesige Metaanalyse zur Migräne

Hohe Schlaganfall- und Herzinfarktgefahr

Das bei Migränepatienten erhöhte Risiko für kardio- bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse bestätigt jetzt eine große Metaanalyse an zusammen mehr als einer Million Studienteilnehmern auf sehr eindrucksvolle Weise. Das Langzeitrisiko der Migränekranken über fast 20 Jahre war um 42% bzw. 23% erhöht. Aura-Patienten starben häufiger.

Ausgewertet wurden 16 Kohortenstudien mit insgesamt 1 152 407 Teilnehmern, davon 394 942 Migräne-Patienten und 757 465 Kontrollen. Der zusammengesetzte Endpunkt umfasste majore kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Erfasst wurde ferner die Gesamtsterblichkeit. Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 18,5 Jahre. Die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien wurde nach I^2 -Statistik berechnet.

Ein Migräne ging mit einem signifikant um 42% erhöhten Risiko für ein kardio-/zerebrovaskuläres Ereignis einher: Die auf verschiedene Variablen adjustierte Hazard Ratio betrug 1,42 (95%-KI: 1,26–1,60, $p < 0,001$; I^2 : 40%). Dies ging insbesondere auf eine deutlich größere Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall (adj. HR: 1,41, $p < 0,001$; I^2 72%) und auch für einen Herzinfarkt (adj. HR: 1,23; $p = 0,006$; I^2 : 59%) einher.

In der Gesamtmortalität ergab sich zwischen den Menschen mit und ohne Migräne allerdings kein signifikanter Unterschied (adj. HR: 0,93, 95%-KI: 0,78–1,10, $p = 0,38$), wobei in diesem Parameter eine beträchtliche statisti-

sche Heterogenität zwischen den einzelnen Studien bestand (I^2 : 91%).

Für das Schlaganfallrisiko stellte sich eine Aura als wesentlicher Einflussfaktor dar: Bei den Patienten mit Aura war das Insultrisiko gegenüber den Kontrollen um 56% erhöht (adj. HR: 1,56, 95%-KI: 1,30–1,87) bei jenen ohne Aura betrug die Risikoerhöhung nur 11% (adj. HR: 1,11, 95%-KI: 0,94–1,31). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war signifikant ($p = 0,01$).

Dies traf außerdem auch auf die Gesamtmortalität mit einer adj. HR von 1,20 (95%-KI: 1,12–1,30) gegenüber 0,96 (95%-KI: 0,86–1,07) mit ebenfalls signifikanter Differenz zu ($p < 0,001$). **JL**

M Mahmoud AN et al.: Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018; 8(3): e020498 [Epub 27. März; doi: 10.1136/bmjopen-2017-020498]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180796

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

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

US-Veteranen mit Morbus Parkinson

Deutlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren?

Körperliche Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Diabetes können Verlauf und Progression des idiopathischen Parkinson-Syndroms beeinflussen. Diese Zusammenhänge wurden jetzt in einer retrospektiven Fallkontrollstudie mit US-Kriegsveteranen näher untersucht.

Unter 98 Teilnehmern einer Bildgebungsstudie mit Morbus Parkinson an der University of Michigan wurden 29 männliche Veteranen mit 29 auf Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer etc. gematchten Nicht-Veteranen der Restgruppe verglichen. Von allen existierten 3-Tesla-MRT- und ¹¹C-Dihydrotrabenazin (DTBZ)-PET-Aufnahmen und klinische Befunde einschließlich der Einnahme von Antihypertensiva und Statinen.

Die Parkinson-Symptomatik wurde mit der MDS-UPDRS Teil I bis III erfasst, die Kognition mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) untersucht. Die Belastung mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde mithilfe des vereinfachten Framingham 10-Jahres-Risikorechners (FR) quantifiziert. Der FR-Score, in den verschiedene Faktoren wie Alter, BMI, Nikotinkonsum, Blutdruck, Diabetes etc. einfließen, gibt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zehn Jahren an.

Zwischen den beiden Patientengruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Alter, Schwere der motorischen/nicht-motorischen Beeinträchtigungen nach MDS-UPDRS, striataler dopaminerger Denervierung nach DTBZ DVR-PET, MoCA-Scores etc. Allerdings

berichteten die Veteranen, die im Übrigen deutlich weniger (Aus)Bildungsjahre (14,5 vs. 16,7 Jahre; $t = 3,33$, $p = 0,002$) aufwiesen, häufiger von Stürzen in der jüngsten Vergangenheit (11 vs. 3 Patienten; $p = 0,014$).

Die Veteranen mit PD zeigten in der einfachen Analyse signifikant höhere FR-Scores als die Nicht-PD-Veteranen (27,3% vs. 20,7%; $p = 0,011$). Auch nach Adjustierung auf Alter, Krankheitsdauer, (Aus-)Bildungsjahre und Antihypertensiva-Einnahme in einer multivariaten Regressionsanalyse blieb der Unterschied signifikant ($p = 0,005$) auf.

Der Vergleich des individuellen mit dem alters- und geschlechtsadaptierten normalisierten FR-Score ergab unter den Veteranen eine stärkere Belastung mit modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren ($p = 0,016$). Im Einzelnen zeigte sich bei den Veteranen u. a. ein starker Trend zu anamnestischem Nikotinkonsum ($p = 0,057$).

Obwohl sich das Gesamtvolumen an weißer und grauer Substanz (White bzw. Grey Matter, WM bzw. GM) zwischen den Gruppen nicht unterschied, wiesen die Veteranen tendenziell schwerere Schädigungen der WM im MRT ($t = -1,97$, $p = 0,056$) auf als die Nicht-Veteranen. **JL**

S Kotagal V et al.: Cardiovascular risk factor burden in veterans and non-veterans with Parkinson disease. *J Parkinsons Dis* 2018; 8(1): 153-60

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180797

Frage 10: Bei den Veteranen zeigte sich (vs. Nicht-Veteranen) tendenziell

- A ein höheres GM-Volumen
- B ein niedrigeres WM-Volumen
- C eine schwerere Schädigung der WM
- D eine schwerere Schädigung der GM
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



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) (verantwort.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellingner

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2018 vom 1. Okt. 2017

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.

€ 69 zzgl. € 12,20 Inlandspporto;

Auslandspporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GfI. Der Medizin-Verlag, 2018



geprüft Facharzt-Studie 2016

KOMMENTAR

Bei Parkinson-Patienten wurden in der Vergangenheit verschiedene Assoziationen zwischen komorbiden körperlichen Krankheiten und Symptomen und der Parkinson-Progression identifiziert. Danach können Diabetes mellitus und Hochdruck-bedingte Schädigungen der weißen Substanz (White Matter, WM) mit der Haltungsinstabilität, der Schwere von Gangstörungen und Stürzen in Zusammenhang stehen. Ein Diabetes könnte mit stärkeren kognitiven Verschlechterungen einhergehen.

THERAPIEOPTIONEN

Parkinson-Therapie mit Apomorphin-Pumpe

■ Namhafte Parkinson-Experten befassten sich auf dem von Desitin unterstützten 9. Hamburger Fachgespräch Parkinson mit dem Status quo der Therapie. So sollte nach Prof. Dr. Wolfgang Jost von der Parkinson-Klinik Ortenau wegen der häufig im fortgeschrittenen Stadium auftretenden Dyskinesien rechtzeitig eine Eskalationstherapie erwogen werden. Die Eskalation mittels Pumpe (z. B. mit Apomorphin-Archimedes®, Desitin) ist, wie Prof. Dr. Wolfgang Oertel von der Universität Marburg, darlegte, im Spätstadium der Parkinson-Krankheit indiziert, wenn motorische Fluktuationen infolge unzureichender Wirksamkeit einer optimierten oralen Therapie auftreten. Prof. Dr. Lars Tönges vom St. Josef-Hospital in Bochum beklagte, dass die Pumpe bei geeigneten Patienten trotz ihrer deutlichen Vorteile im Therapiealltag noch zu selten eingesetzt wird.

NEUE DATEN

Mavenclad® bei hochaktiver MS wirksamer

■ Eine post-hoc Analyse der zweijährigen Studie CLARITY zeigt, dass Cladribin-Tabletten (Mavenclad®, Merck) das Risiko einer nach 6 Monaten bestätigten EDSS-Progression im Gesamtkollektiv der MS-Patienten vs. Placebo um 47% reduzierte. Bei den Patienten mit hoher Krankheitsaktivität wurde das Risiko vs. Placebo um 82% gesenkt. Definiert war die hohe Aktivität anhand zweier (teils überlappender) Kriterien: a) hohe Schubaktivität (high relapse activity, HRA), also ≥ 2 Schübe im

Jahr vor Studieneinschluss, unabhängig von einer Basistherapie, sowie b) HRA plus DAT (disease activity on treatment, DAT), also HRA plus ≥ 1 Schub UND ≥ 1 Gd+T1-Läsion ODER ≥ 9 T2-Läsionen im Jahr vor Studieneinschluss unter einer Basistherapie. Außerdem war u. a. auch die Wahrscheinlichkeit, den Status NEDA zu erreichen, in der HRA+DAT-Subgruppe mit einer Odds Ratio von 7,82 deutlich höher als in der Nicht-HRA+DAT-Gruppe (OR: 4,46). Die Ergebnisse untermauern die klinische und radiologische Wirksamkeit dieser ersten oralen Kurzzeittherapie der MS.

SERVICE

SMA-Gentest kostenlos

■ Der Hersteller von Nusinersen (Spinraza®) Biogen gibt bekannt dass niedergelassenen(!) Pädiatern und Neurologen für ihre Patienten mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) ein kostenloser Gentest zur Verfügung steht. Wegen der zum Teil schnellen Progredienz der Erkrankung und der nun verfügbaren Therapieoption kommt einer frühzeitigen Diagnose eine große Bedeutung zu. Der Gentest kann über das Wiener Labor Archimed Life Science GmbH angefordert werden: Im Internet auf www.sma-diagnostics.com oder telefonisch (zwischen 8 und 16 Uhr)



"I THINK WE'LL GET A THIRD OPINION. MY COMPUTER AND I DISAGREE."

Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht: **4. Kongress der European Academy of Neurology (EAN)**, Lissabon 16.–19. Juni 2018

Stress im Job trägt nachweislich zu psychischen Erkrankungen wie **Angst** und **Depression** bei

CME: Tiefe Hirnstimulation bei **Morbus Parkinson:** Hat die auf die momentane Situation adaptierte Stimulation Vorteile?

Multiple Sklerose: Ist die Entscheidungsfindung schon früh beeinträchtigt?

Bei schwerer **Depression** vielleicht doch früher an die Elektrokrampftherapie denken?

unter der Nummer 0800-4430420. Die Testhandhabung ist unkompliziert: Wenige Tropfen Blut werden auf eine Trockenfilterkarte aufgetragen und zur Analyse an das Unternehmen gesendet. Die Ergebnisse liegen in der Regel innerhalb einer Woche vor.

PHARMA NEU

Gilenya®: Zulassung in USA auch für Kinder

■ Nach eindeutig positiven Ergebnissen der doppelblinden Phase-III-Studie PARADIGMS hat die US-amerikanische FDA Fingolimod (Gilenya®, Novartis) als erste krankheitsmodifizierende Therapie bei pädiatrischen MS-Patienten zugelassen. In dieser ersten Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 18 Jahren hatte das einmal täglich oral verabreichte Fingolimod die jährliche Schubrate gegenüber Interferon beta-1a i.m. über zwei Jahre signifikant um 82% ($p < 0,001$) verringert. Die neue Zulassung für Fingolimod schließt eine gravierende Therapielücke. Jüngere Patienten erleiden häufiger Schübe als erwachsene MS-Patienten und haben wegen des lebensgeschichtlich frühen Krankheitsbeginns insgesamt schlechtere prognostische Aussichten. Der

Novartis-Antrag auf Zulassung von Fingolimod bei pädiatrischer MS in der EU wird gegenwärtig von der EMA geprüft.

ÖFFENTLICHKEIT

Aufklärungskampagne zur Schizophrenie

■ Obwohl in Deutschland etwa 800 000 Menschen an einer Schizophrenie leiden, ist diese schwere psychische Erkrankung noch immer ein Tabuthema. So sind sehr viele Menschen über die Symptome und Auswirkungen dieser Erkrankung sowie die Behandlungsmöglichkeiten nicht ausreichend informiert. Mit der Aufklärungskampagne „Ich sehe was, was du nicht siehst“ möchte das forschende Pharmaunternehmen Janssen über das Krankheitsbild aufklären und die Öffentlichkeit für das Thema sensibilisieren. Die Kampagne soll außerdem dabei helfen, Vorurteile abzubauen und einer Stigmatisierung und Ausgrenzung der Betroffenen entgegenzuwirken. Ab dem 1. Mai ist das Thema mit drei verschiedenen Motiven an Bahnhöfen in Hamburg, Berlin, Düsseldorf und Köln präsent. Neben großflächiger Außenwerbung verweist ein Spot auf Infoscreens und Videoflächen auf das Thema. Zusätzliche Elemente sind Banner und Onlinevideos. Alle Aktivitäten leiten zu näheren Informationen hin auf die Website www.schizophrenie24x7.de.

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

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



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

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

**Neuro
Depesche**

Kennziffer: ND62018

VNR: 2760909007902260011

Einsendeschluss: 10.07.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Welche Region zeigte ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
2. In welchem/n MRT-Parameter/n ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
3. Welche OR für Anfälle ...	S. 10	<input type="checkbox"/>				
4. Wie hoch waren die ...	S. 12	<input type="checkbox"/>				
5. Um wie viel höher ...	S. 20	<input type="checkbox"/>				
6. Bei Schlaganfall-Patienten ...	S. 20	<input type="checkbox"/>				
7. Ein VHF erhöhte das ...	S. 22	<input type="checkbox"/>				
8. Welcher Befund stand ...	S. 23	<input type="checkbox"/>				
9. Wie groß war die ...	S. 23	<input type="checkbox"/>				
10. Bei den Veteranen ...	S. 25	<input type="checkbox"/>				

F

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

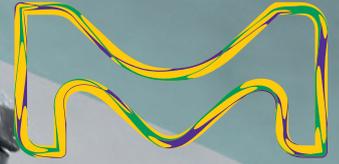
ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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



20 JAHRE REBIF®

20 JAHRE MEHR ERFAHRUNG

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

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

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

Bezeichnung: Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** *Fertigspritzen:* Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. *Patronen:* Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). *Fertigpen:* Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. *Sonstige Bestandteile:* Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm, 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) *zusätzlich:* einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70% der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30% der Patienten treten Reaktionen an d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100 < 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000 < 1/100$; selten: $\geq 1/10.000 < 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): *Sehr häufig:* Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. *Häufig:* Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. *Gelegentlich:* Schilddrüsenendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z.B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse Dyspnoe, Urtikaria. *Selten:* Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmun-erythematoides, Suiizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematoides, Nephritisches Syndrom, Glomerulonephritis, Zellulitis an der Injektionsstelle. *Häufigkeit nicht bekannt:* Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gleichgewichtsl. Muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können, Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklappen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendl. im Alter von 2-17 Jahren, die Rebif 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren *Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen:* Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig.** **Stand:** Dezember 2017.