

Neuro-Depesche

Schnellinformationen für Neurologen und Psychiater: Studien, Kommentare, Kongresse, Web

Acta Allerg ■ Acta Anaesth Scand ■ Acta Biol ■ Acta Cardiol ■ Acta Paediatr ■ **Acta Psychiatr Scand** ■ Acupuncture Med ■ Acute Care ■ **Addiction** ■ Adolesc Med ■ Adv Cardiol ■ Aging ■ AIDS ■ Akt Dermatol ■ Akt Rheumatol ■ Alcohol Drug Res ■ Allergy ■ Am Fam Physician ■ Am Heart J ■ Am J Cardiol ■ Am Clin Oncol ■ Am J Kidney Dis ■ Am J Med ■ **Am J Psychiatry** ■ Am J Respir Crit Care Med ■ Am J Sports Med ■ Am J Ther ■ Anaesth Intensive Care ■ Anaesth Analg ■ Angiology ■ Ann Allergy ■ Ann Emerg Med ■ Ann Intern Med ■ **Ann Neurol** ■ Ann Pharmacother ■ Ann Rheum Dis ■ Antivir Ther ■ Appl Nurs Res ■ Appl Pathol ■ Arch Dermatol ■ **Arch Gen Psychiatry** ■ Arch Intern Med ■ Arch Med Res ■ **Arch Neurol** ■ Arch Ophthalmol ■ Arch Sex Behav ■ ars medici ■ Arteriosclerosis ■ Arthritis Rheum ■ Biochem J ■ **Biol Psychiatry** ■ Biol Neonate ■ Biol Res ■ Biotechnology ■ Blood Press ■ Br J Clin Pharmacol ■ Br J Rheumatol ■ **BMJ** ■ Brain Pathol ■ Bull Am Coll Physicians ■ Can J Cardiol ■ Cancer Chemother Pharmacol ■ Cancer Res ■ Cardiology ■ Cardiovasc Res ■ Cell Tissue Res ■ **Cephalalgia** ■ Chest ■ Childs Nerve Syst ■ Clin Med ■ Chirurg ■ Circulation ■ Clin Chem Lab Med ■ **Clin Exp Dermatol** ■ Clin Infect Dis ■ Clin J Pain ■ Clin J Sports Med ■ Clin Nephrol ■ **Clin Neurosci** ■ Clin Pharmacokinetics ■ Clin Pharmacol Ther ■ Clin Rheumatol ■ Crit Care Med ■ Curr Opin Haematol ■ Dementia ■ **Depression** ■ Diabetes Care ■ Digest Dis ■ Dis Colon Rectum ■ Drug Ther Bull ■ Drug Dev Res ■ **Drugs** ■ Electroencephalogr Clin Neurophysiol ■ Acta Anaesth Scand ■ Endocr Res ■ Erfahrungsheil- kunde ■ Eur Heart J ■ Eur J Clin Pharmacol ■ Eur J Gastroenterol ■ Eur J Pain ■ **Eur Neurol** ■ Eur Respir J ■ Geriatrics ■ Gut ■ **Headache** ■ Heart Lung ■ Hepatology ■ **Hypertension** ■ Infection ■ Int J Clin Psychopharmacol ■ Int J Clin Pharmacol Ther ■ Int J Dermatol ■ **Int J Geriatr Psychiatry** ■ Int J Sports Med ■ Int J Neurobiol ■ Internist ■ Internist Prax ■ Invest New Drugs ■ J Am Acad Dermatol ■ J Am Coll Cardiol ■ **JAMA** ■ J Behav Ther Exp Psychiatry ■ J Bone Joint Surg ■ Cardiol ■ J Clin Gastroenterol ■ J Clin Invest ■ J Clin Pharmacol ■ **J Clin Psychiatry** ■ J Crit Care ■ J Fam Pract ■ J Gastroenterol Hepatol ■ J Hepatol ■ J Hypertens ■ J Immunol ■ J Infect Dis ■ J In- flamm Med ■ J Manip Physiol Ther ■ J Neu- rochem ■ J Neurol ■ **J Neurol Neuro- surg Psychiatry** ■ J Neuropathol Exp Neurol ■ J Pediatr ■ J Rheumatol ■ J R Soc Med ■ **J Stud Alcohol** ■ J Subst Abuse Treat ■ Jpn J Pharmacol ■ Klein Neurophysiol ■ **Lancet** ■ Life Sci ■ Med J



Reicht eine Spielekonsole?

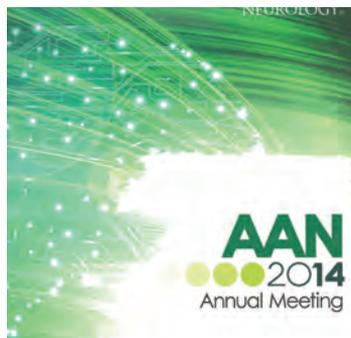
Schweizer Neurologen untersuchten, ob sich kognitive Defizite von Parkinson-Patienten durch das Computertraining „CogniPlus“ stärker bessern lassen als durch ein Spielekonsolen-Bewegungstraining. Seite 6



Widerstandskraft bei sozialem Trinken stärken



Wirkt sich die per Internetportal durchgeführte Intervention „What Do You Drink?“ auf die Fähigkeit von Trinkern aus, Alkoholverlockungen zu widerstehen? Seite 12



66. AAN-Kongress in Philly

Welche Themen wurden beim 66. Jahrestreffen der American Academy of Neurology Ende April in Philadelphia/USA diskutiert? Ein Bericht vom weltweit mit Abstand größten Neurologen-Treffen auf Seite 24

Psychiatrische Studien und Berichte

Erwachsenen-ADHS: Ganzkörpervibration bessert die Aufmerksamkeit

CAVE: Hüftfrakturen unter Benzodiazepin-Anxiolytika verdoppelt

Depression Jugendlicher: Hirnveränderungen bereits in der Kindheit?

Prädizieren kognitive Defizite die spätere Psychose? Eine Metaanalyse

Neues aus der Neurologie

- MS: De-Eskalation von Natalizumab: Wie ist das Outcome? Seite 8
- Postmenopausale Demenz: Schützt die fortgesetzte HRT? Seite 11
- Responsive Fokus-Stimulation gegen partielle Anfälle Seite 18

NEU

**LevodopaCarbidopa
Entacapone Orion®**

stalevo®

Absolut identisch!
Das Original
Stalevo®-Generikum

Die einzigartige Levodopa-Therapie durch 7 Dosisstärken für die individuelle Einstellung Ihrer Parkinson-Patienten.

50 mg

75 mg

100 mg

125 mg

150 mg

175 mg

200 mg

Stalevo®
(Levodopa/Carbidopa/Entacapone)

=

**LevodopaCarbidopa
Entacapone Orion®**

Wirksamkeit, die anhält

Das Original Stalevo®-Generikum

STALEVO® 50; STALEVO® 75; STALEVO® 100; STALEVO® 125; STALEVO® 150; STALEVO® 175; STALEVO® 200 LCE Orion® 50; LCE Orion® 75; LCE Orion® 100; LCE Orion® 125; LCE Orion® 150; LCE Orion® 175; LCE Orion® 200. STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten - STALEVO® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 75 mg/18,75 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 125 mg/31,25 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten - Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten - (Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® Filmtabletten" im Folgenden „LCE Orion“) **Zusammensetzung:** STALEVO®/LCE Orion® 50 mg/12,5 mg/200 mg. Wirkstoffe: 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 75 mg/18,75 mg/200 mg. Wirkstoffe: 75 mg Levodopa, 18,75 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 100 mg/25 mg/200 mg. Wirkstoffe: 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 125 mg/31,25 mg/200 mg. Wirkstoffe: 125 mg Levodopa, 31,25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 150 mg/37,5 mg/200 mg. Wirkstoffe: 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 175 mg/43,75 mg/200 mg. Wirkstoffe: 175 mg Levodopa, 43,75 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. STALEVO®/LCE Orion® 200 mg/50 mg/200 mg. Wirkstoffe: 200 mg Levodopa, 50 mg Carbidopa, 200 mg Entacapone. Sonstige Bestandteile der 7 Dosisstärken: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), Povidon K30 (E1201), Glycerol 85% (E422), Hypromellose, Polysorbat 80, Eisen(III)-oxid (E172), Sucrose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172) – nicht in STALEVO® 75/LCE Orion® 75, STALEVO® 125/LCE Orion® 125, STALEVO® 175/LCE Orion® 175 und STALEVO® 200/LCE Orion® 200. **Anwendungsgebiete:** STALEVO®/LCE Orion® wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „End-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Carbidopa, Entacapone oder einem sonstigen Bestandteil von STALEVO®/LCE Orion®. Engwinkelglaukom. Tumor der Nebenniere. Gleichzeitige Einnahme selektiver MAO-A- und MAO-B-Hemmer bzw. Einnahme nichtselektiver MAO-Hemmer. Malignes neuroleptisches Syndrom oder traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. Schwere Funktionsstörung der Leber. Arzneimittelinduzierte extrapyramidale Reaktionen. Patienten unter 18 Jahren. Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Falls der Pat. schon einmal eine Herzattacke, Herzrhythmusstörungen, Asthma oder andere Erkrankungen des Herzens, der Blutgefäße, einschließlich einer koronaren Herzkrankheit, oder der Lunge gehabt hat oder hat. Falls Probleme mit der Leber vorliegen oder vorliegen; die Dosis muss möglicherweise angepasst werden. Falls der Pat. schon einmal eine Erkrankung der Nieren, eine Hormonstörung, ein Magengeschwür, Krampfanfälle oder eine schwere psychische Erkrankung wie Psychose gehabt hat oder hat. Falls der Pat. sich depressiv verstimmt fühlt, Selbstmordgedanken hegt oder untypische Verhaltensänderungen an sich bemerkt. Falls ein chronisches Weitwinkelglaukom vorliegt oder vorliegt; die Dosis muss möglicherweise angepasst und der Augeninnendruck überwacht werden. Falls andere Arzneimittel eingenommen werden, die einen Blutdruckabfall bei Lagewechsel verursachen können; STALEVO®/LCE Orion® kann diese Reaktion verstärken. Falls ein Antipsychotikum eingenommen wird. Falls es bei dem Patienten zu plötzlich einsetzenden Schlafepisoden kommt oder er starke Schläfrigkeit verspürt, darf dieser kein Fahrzeug führen sowie keine Werkzeuge benutzen oder Maschinen bedienen. Falls es nach Einleitung der Behandlung mit STALEVO®/LCE Orion® zu unwillkürlichen Bewegungen kommt oder sich diese verschlimmern. Falls sich schwere Muskelsteifigkeit, starke Muskelzuckungen, Zittern, Erregung, Verwirrtheit, Fieber, beschleunigter Herzschlag oder erhebliche Schwankungen des Blutdrucks einstellen; dies können Anzeichen eines malignen neuroleptischen Syndroms bzw. einer Rhabdomyolyse sein. Falls die Behandlung mit STALEVO®/LCE Orion® abgebrochen werden muss, sollte STALEVO®/LCE Orion® möglichst stufenweise abgesetzt und die weitere Antiparkinson-Medikation angepasst werden. Falls Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Ess- oder Kaufsucht oder Hypersexualität auftreten – eine Überprüfung der Behandlung wird empfohlen. Falls Durchfall auftritt, sollte eine Überwachung des Körpergewichtes erfolgen. Länger anhaltender Durchfall kann auf eine Kolitis hinweisen; in diesem Fall sollte STALEVO®/LCE Orion® abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden. STALEVO®/LCE Orion® enthält Sucrose. Patienten mit einer Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten STALEVO®/LCE Orion® nicht einnehmen. Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion zu erwägen. Falsch-positiver Ketonnachweis bei Teststreifen-Untersuchungen des Urins möglich. Kochen der Urinprobe verändert diese Reaktion nicht. Bei Einsatz von Glukose-Oxidase-Methoden besteht die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse hinsichtlich Glukosurie. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien); Übelkeit; unbedenkliche rotbraune Verfärbung des Urins; Muskelschmerzen; Durchfall. Häufig: Schwindel oder Ohnmacht aufgrund niedriger Blutdrucks; Bluthochdruck; Verschlimmerung von Parkinson-Symptomen; Benommenheit; ungewöhnliche Schläfrigkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen und Unwohlsein; Sodbrennen; Mundtrockenheit; Verstopfung; Schlaflosigkeit; Halluzinationen; Verwirrtheit; ungewöhnliche Träume (einschließlich Alpträume); Müdigkeit; psychische Veränderungen einschließlich Problemen mit dem Erinnerungsvermögen; Angst und Depression (möglicherweise mit Selbsttötungsgedanken); Anzeichen einer Erkrankung des Herzens oder der Arterien (z. B. Angina pectoris); unregelmäßiger Herzschlag oder Herzrhythmus; häufigere Stürze; Kurzatmigkeit; vermehrtes Schwitzen; Hautausschläge; Muskelkrämpfe; geschwollene Beine; Verschwommensehen; Anämie; vermindertes Appetit; Gewichtsabnahme; Kopfschmerzen; Gelenkschmerzen; Harnwegsinfektionen. Gelegentlich: Herzinfarkt; Blutungen im Magen-Darm-Trakt; Veränderungen der Blutzellzählung, was zu Blutungen führen kann; Leberfunktions-tests außerhalb der Norm; Krampfanfälle; Erregung; psychotische Symptome; Entzündung des Dickdarms; Verfärbungen, außer Urinverfärbungen (z. B. Haut, Nägel, Haare, Schweiß); Schluckbeschwerden; Unfähigkeit Wasser zu lassen. Ebenfalls berichtet wurden: Hepatitis; Juckreiz; Angioödem; allergische Reaktion; Malignes neuroleptisches Syndrom; Rhabdomyolyse. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind: Spielsucht, verändertes oder gesteigertes sexuelles Verlangen bzw. Verhalten, unkontrolliertes, übermäßiges Geldausgeben bzw. Kaufsucht, Ess-Störungen bzw. Ess-Sucht. **Verschreibungs-pflichtig.** Zulassungsinhaber: Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finnland. Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Zulassungsinhabers: Orion Pharma GmbH, Notkestraße 9, D-22607 Hamburg, Tel.: 40/89 96 89-0. Stand der Information: Juni 2013



Epilepsie

Heck CN et al.: Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* (2014)

18



Vaskuläre Erkrankungen

Saeed F et al.: Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke* (2014)

23



Schizophrenie

Bora E et al.: Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* (2014)

28

DRITTE SEITE

- Frauen im Iran: Fast 40% sind Opfer häuslicher Gewalt 5
- Anorexia nervosa: Helfen die aktuellen Psychotherapien? 5
- Auf der russischen Krim: Substitution „gebannt“ 5

PARKINSON- SYNDROME

- CME: Spezifisches Kognitionstraining „CogniPlus“ – oder reicht eine Spielekonsole? 6
- THS: Weniger Pneumonien und längeres Überleben 6

MULTIPLE SKLEROSE

- De-Eskalation von Natalizumab auf IFNβ: Wie ist das Outcome der Patienten? 8
- Moderne Behandlung der MS: Am individuellen Fall orientieren 8
- Bei Patienten mit schubförmiger MS: Neue orale Therapieoption: DMF 9
- IM FOKUS 9
- Cannabinoid-haltiges Oromukosalspray: Weniger Spastik – Erhalt von Kognition und Fahrtüchtigkeit 10

DEMENTIELLE SYNDROME

- CME: Postmenopausales Demenzrisiko: Schützt eine fortgesetzte HRT? 11
- Präklinische Marker für eine Alzheimer-Demenz: Eignen sich Aβ-Last und der Glukosemetabolismus? 11

SUCHT

- CME: Web-basierte Kurzintervention zum „Heavy Drinking“: Widerstandskraft bei sozialem Trinken stärken 12
- Forschung & Entwicklung 12

SCHMERZ/KOPFSCHMERZ

- Chronische Schmerzen bei Jugendlichen: Wesentlicher Risikofaktor belastete Eltern? 14
- Britische Pharmakovigilanz-Studie: Diamorphin-Spray für Kinder offenbar sicher 14
- CME: Verhaltensprogramm bei kindlicher Migräne: Wie wirksam ist „Headstrong“? 15
- GSP-Stimulation: CK einfach ausschalten? 14

EPILEPSIE

- CME: Therapieresistente partielle Anfälle: Anfallsreduktion durch responsive Fokus-Stimulation 18
- STENO 18

ADHS

- Gute Schwingungen bei ADHS: Ganzkörpervibration bessert die Aufmerksamkeit 19
- ADHS und Beruf: Multimodale Therapie unterstützt Patienten 19

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

- CME: Diffusionsgewichtete Bildgebung bei RLS: Axonverlust und Myelinabbau in der weißen Substanz? 20

Titelbilder: Fotolia Fotos auf dieser Seite: Fotolia, mauritius-images

Können Psychiater schlecht fordern?

Liebe Leserin, lieber Leser,

Es mag regional und von Haus zu Haus und Praxis zu Praxis enorme Unterschiede geben, doch nicht selten



schreien die Vergütungen zum Himmel und machen eine mit dem Gewissen vereinbare gute psychiatrische Tätigkeit, sagen wir mal, sehr schwierig. Vielerorts wird befürchtet, dass das neue pauschalierende Entgeltssystem Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) die Situation alles andere als verbessert. Nun soll immerhin die Optionsphase zur Umstellung verlängert werden. Diese kleine Atempause haben nun 18 Fachverbände und -gesellschaften unter Einschluss der DGPPN genutzt und Herrn Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe in einem Brief um Kurskorrektur gebeten.

Sie haben darin sechs zentrale Punkte zur „Korrektur und Weiterentwicklung“ des PEPP formuliert, die ich Ihnen hier gern unverändert wiedergeben möchte, doch der Platz reicht dafür nicht. Atmosphärisch skizzieren möchte ich den 6-Punkte-Plan mit einer kurzen Wortliste aber doch:

1. fachlich begründet und bürokratiearm
2. angemessen vergütet
3. an den Leitlinien ausgerichtet
4. sachgerechter Mittelzufluss
5. rechtlicher Rahmen, adäquate Vergütung
6. Verteilungsgerechtigkeit, Transparenz
- (7.) bitte, bitte fair sein!

Ob das unsere Vollblut-Politiker, die die gewaltig gewachsenen Steuereinnahmen im Schweiß ihres Angesichts zu verteilen haben, wirklich beeindruckt? „Bürokratiearm“ ist noch am besten. Spaß beiseite, schauen Sie sich die „Forderungen“ doch einfach mal auf der Website der DGPPN an! Und sollte ich speziell die Neurolog(inn)en unter ihnen gerade sehr gelangweilt haben, bitte ich um Nachsicht. Ich habe schlecht geschlafen!

Auch die unvermeidliche Wetterwidmung für Ihren Mai ist nur noch verkürzt möglich: grün, duftig, warm!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

INTERNET-TIPPS 20

ANGST-/PANIKSTÖRUNGEN

Attacken von Arachnophobie: Schnelle Anxiolyse mit Quetiapin 22

CAVE: Benzodiazepin-Anxiolytika bei Älteren: Risiko für Hüftfrakturen verdoppelt 22

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

CME: Akute Niereninsuffizienz bei Schlaganfall: Häufigere Behinderung und höhere Mortalität 23

Schlaganfall: Den Blutdruck enger kontrollieren 23

KONGRESS

66. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) 26.04. bis 03.05.2014 in Philadelphia/USA 24

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Längsschnittstudie zur Depression Jugendlicher: Hirnveränderungen bereits in der Kindheit? 25

Kognition bei Major Depression: Aufmerksamkeit trotz Remission gestört 25

DNA-Test vor Antidepressiva-Einsatz: Individuelle Diagnostik für zielgenaue Therapie 25

SCHIZOPHRENIE

Mit Nahinfrarotspektroskopie untersucht: Yoga-Atmung führt zur „Hypofrontalität“ 26

Aripiprazol einmal monatlich: Adhärenz stärken – Rezidive verhindern 26

CME: Metaanalyse zu Hochrisiko-Personen: Prädizieren kognitive Defizite die spätere Psychose? 28

Impressum 28

Bestellcoupon 10

FÜR DIE PRAXIS 29

CME: Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen 31

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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

Frauen im Iran heute

Fast 40% sind Opfer häuslicher Gewalt

Die islamischen Länder unterscheiden sich in ihren Gepflogenheiten gewaltig. In Saudi-Arabien dürfen Frauen nicht einmal Autofahren, ihr gesellschaftlicher Status ist gering. Eine Studie iranischer Kollegen befasst sich nun mit dem Ausmaß der häuslichen Gewalt gegen Frauen und den entsprechenden Risikofaktoren.

In einem repräsentativen Stadtviertel von Teheran und dem Bezirk Hashtgerd wurden 1000 verheiratete oder geschiedene Frauen im Alter ≥ 15 Jahren zu häuslicher körperlicher Gewalt (2008–2010) befragt.

Die Einjahres- und Lebenszeitprävalenz betrug 38,7% bzw. 6,6%. In der multivariaten Regressionsanalyse ergaben sich als wichtigste Risikofaktoren u. a. der Ehesta-

tus (Odds Ratio für Geschiedene: 5,46), psychische Erkrankung (OR: 1,62) und Leben in Hashtgerd (OR: 1,68) sowie die Ausbildung des Ehemannes (OR für Grundschule vs. College: 1,59) und dass dieser ein Raucher ist (OR vs. Nichtraucher: 6,5).

Es handelt sich natürlich weder um ein auf den Iran noch ein auf islamische Länder begrenztes Problem. Der WHO (2006) zufolge lag die Lebenszeitraten körperlicher/sexueller häuslicher Gewalt in zehn kulturell unterschiedlichen Ländern bei 15%–71%. JL

?! Häusliche körperliche Gewalt gegen Frauen stellt im Iran ein Problem ersten Ranges dar. Die Autoren sprechen sich dafür aus, das Bewusstsein für Menschenrechte zu wecken und die Unabhängigkeit der Frauen durch Bildungsmaßnahmen und die entsprechenden Arbeitsmöglichkeiten zu vergrößern.

S Rasoulian M et al.: Risfactors of domestic violence in iran. *J Environ Public Health* (2014) 352346 [Epub ahead of print: 25. März 2014; doi: 10.1155/2014/352346] X Bestellnummer der Originalarbeiten 140624



Auf der russischen Krim

Substitution „gebannt“

Die Ukraine hat eine massive Drogen- und HIV-Problematik. Mit der Annexion der Krim durch Russland wurden jetzt dort die – nachgewiesen wirksamen – Substitutionsprogramme gestoppt.

Wie Michel Kazatchkine, UN-Sekretär für HIV/AIDS-Angelegenheiten in Osteuropa und Zentralasien, mitteilt, erfolgen mehr als 55% aller Neuinfektionen in Europa derzeit in der Russischen Föderation. Waren dort vor zehn Jahren noch 170 000 Menschen HIV-positiv, sind es heute 1,2 Millionen. Dies hätte durch die Auflage von Substitutions- und Nadelaustauschprogrammen etc. gebremst werden können.

In der Ukraine, einem Land mit exzessivem Konsum injizierbarer Drogen laufen Substitutionsprogramme seit etwa zehn Jahren, derzeit werden diese von etwa 9000 Menschen genutzt – mit sehr positiven Folgen für die HIV/AIDS-Problematik.

Mit Übernahme der russischen Gesetze von 1997 wurde die Abgabe von Methadon und Buprenorphin ab dem 1. Mai auf der Krim gestoppt, schon seit Mitte März wurden die Dosen reduziert. 2013 waren auf der Krim ca. 8000 Menschen HIV-positiv, so das ukrainische Center for Disease Control. Nach diesem „Bann“ sind dramatische Konsequenzen zu befürchten. JL

S Michel Kazatchkin M: Russia's ban on methadone for drug users in Crimea will worsen the HIV/AIDS epidemic and risk public health. *BMJ* 348 (2014) [Epub ahead of print: 8. Mai 2014; doi: 10.1136/bmj.g3118] X Bestellnummer der Originalarbeit 140625

Große Studie zur Anorexia nervosa

Helfen die aktuellen Psychotherapien?

Von allen psychiatrischen Störungen hat die Anorexia nervosa mit bis zu 20% die höchste Mortalität. Behandlung der Wahl ist die Psychotherapie, aber hilft sie wirklich? Dies wurde nun in der bislang größten AN-Psychotherapie-Studie untersucht.

In internationalen Leitlinien finden sich Dutzende Empfehlungen zur Psychotherapie der Anorexia nervosa (AN) bei Erwachsenen, aber keine Methode weist eine überzeugende Studien-Evidenz auf. Gewisse Indizien weisen auf eine Überlegenheit der fokalen psychodynamischen Therapie (FPT) und der verbesserten kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) hin.

Ob diese beiden Verfahren tatsächlich mehr erreichen als eine „Standard-Psychotherapie“ plus Hausarztbetreuung (StPT), untersuchte eine deutsche Arbeitsgruppe in der kontrollierten Multizenter-Studie ANTOP. Von 242 Teilnehmern mit AN wurde je ein Drittel zu einem der Verfahren randomisiert.

Am Ende der zehnmonatigen Therapiephase (40 ambulante Einzelsitzungen) hatte der BMI in der FPT-, KVT- und StPT-Gruppe ohne signifikanten Unterschied zugenommen, nämlich um 0,73, 0,93 bzw. 0,69 kg/m². Nach zwölf Monaten Follow-up war

der BMI im Schnitt um 1,64 bzw. 1,30 bzw. 1,22 kg/m², durchschnittlich 1,4 kg/m² (ca. 3,8 kg) gestiegen – erneut ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

In einigen sekundären Endpunkten – z. B. höhere Erholungsrate unter der FPT, reduzierte Psychopathologie nach 12 Monaten unter der KVT – schnitten die beiden anspruchsvolleren Verfahren vorteilhafter ab, dennoch muss der Unterschied als relativ klein bezeichnet werden. WE

R Zipfel S et al.: Focal psychodynamic therapy, cognitive behavioural therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study), randomised controlled trial. *Lancet* 383 (2014) 127-137 X Bestellnummer der Originalarbeiten 140597a

?! Die Ergebnisse dieser sehr ambitionierten Studie zeigen, dass sich AN-Patienten mit speziellen Psychotherapien wirkungsvoll behandeln lassen. Allerdings war der Unterschied gegenüber einer Standardversorgung nicht signifikant.

Foto: mauritius images

Spezifisches Kognitionstraining

CogniPlus – oder reicht eine Spielekonsole?



Parkinson-Patienten weisen häufig relevante Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen auf. Schweizer Neurologen untersuchten nun, ob sich die Einschränkungen durch das Computer-basierte kognitive Trainingsprogramm CogniPlus stärker bessern lassen als durch ein unspezifisches Training an einer Spielekonsole.

Teilnehmer waren 39 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom im durchschnittlichen Alter von 66 bzw. 70 Jahren. Sie befanden sich im Hoehn und Yahr-Stadium 2 und wiesen nach dem MMST (29 Punkte) keine kognitiven Defizite auf.

19 Patienten nahmen an dem kognitiven Training teil, das verschiedene Module zu Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Planung/exe-

kutive Funktionen etc. umfasste. 20 Patienten unterzogen sich (im Sitzen) einem unspezifischen Training mittels vier bewegungsgesteuerter Sportspiele auf Konsole (Nintendo Wii), das lediglich auf die Verbesserung der Motorik/Koordination ausgerichtet war. Jede der dreimal in der Woche über vier Wochen abgehaltenen Sitzungen dauerte 40 Minuten. Primärer Studienendpunkt waren Veränderungen in fünf kognitiven Domänen anhand der Werte einer umfangreichen neuropsychologischen Testung mittels California Verbal Learning Test, Attentional Performance Test etc.

In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Besserung in allen fünf Bereichen ($p < 0,04$). Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich in der Aufmerksamkeit. Allerdings profitierten darin wider Erwarten die Wii-Patienten stärker als die CogniPlus-Teilnehmer, nämlich um fast eine (0,8) Standardabweichung der Baseline-Scores (95%-Konfidenzintervall: -1,49 bis -0,11). Darüber hinaus fielen die

Veränderungen in den beiden Einzeltests zur Visuokonstruktion und episodischem Gedächtnis tendenziell zugunsten der Wii-Gruppe aus. Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen unterschieden sich dagegen nicht.

Interessanterweise waren die Leistungszuwächse bei den Patienten mit anfangs besserem Arbeitsgedächtnis und besseren exekutiven Funktionen geringer. JL

S Zimmermann R et al.: Cognitive training in Parkinson disease: Cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology* 82 (2014) [Epub ahead of print: 8. April 2014] X Bestellnummer der Originalarbeit 140626

Zertifizierungsfrage 1:
Ein signifikanter Vorteil ergab sich in der Konsolengruppe für

- A Aufmerksamkeit
- B Visuokonstruktion
- C episodisches Gedächtnis
- D Arbeitsgedächtnis
- E exekutive Funktionen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

? Hier war das spezifische kognitive Training einem unspezifischen, bewegungsbasierten Training in der Besserung der Kognition bei Parkinson-Patienten nicht überlegen, teilweise sogar unterlegen. Dies entspricht aufgrund des Studiendesigns einer Klasse-III-Evidenz. Nach Eindruck der Studienautoren hatten die Patienten der Wii-Gruppe mehr Spaß als jene, die das trockenere kognitive Training absolvierten. Dies könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Da das Konsolen-Training wesentlich weniger aufwändig ist als spezifische Programme, sprechen die Resultate dafür, Patienten bewegungs-gesteuerte Sportspiele zu empfehlen.

THS: Weniger Pneumonien und längeres Überleben

Eine Haupttodesursache bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson sind Aspirationspneumonien. Ob die tiefe Hirnstimulation des Nucl. subthalamicus (STN-THS) neben Motorik und Lebensqualität auch die Pneumonie- und Gesamtmortalität verbessert, wurde noch nicht explizit untersucht. In einer Studie aus Birmingham wurde dies jetzt über einen Follow-up-Zeitraum von bis zu zehn Jahren untersucht.

Insgesamt entschieden sich 106 Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom (Hoehn & Yahr-Stadium 3–4 im Off) für die THS. Als Kontrollgruppe dienten 41 gematchte Patienten, die ihre medikamentöse Therapie trotz Eignung für eine THS fortsetzten. Die Teilnehmer waren zu 75% männlich, im Durchschnitt vor rund elf bzw. zehn Jahren im Alter von etwa 50 Jahren erkrankt. Die durchschnittliche L-Dopa-Äquivalenzdosis lag in der THS-Gruppe bei 1500 mg/d, bei den Kontrollen bei 1192 mg/d (n.s.; $p = 0,082$), eine Depression bestand bei 23,6% bzw. 17,1%. THS-Behandelte erhielten ten-

denziell häufiger Apomorphin-Infusionen (35% vs. 7%, $p = 0,006$).

Die Nachbeobachtungszeit betrug median 7,4 bzw. 6,7 Jahre. In der THS-Gruppe verstarben weniger Patienten (17% vs. 41,5%; $p = 0,004$). Die Operierten mussten außerdem auch deutlich seltener in ein Pflegeheim (5,7% vs. 36,6%; $p < 0,001$). Nach Adjustierung auf verschiedene Variablen blieben die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten signifikant verringert (Hazard Ratio: 0,29; $p = 0,002$ bzw. Odds Ratio: 0,1; $p < 0,001$).

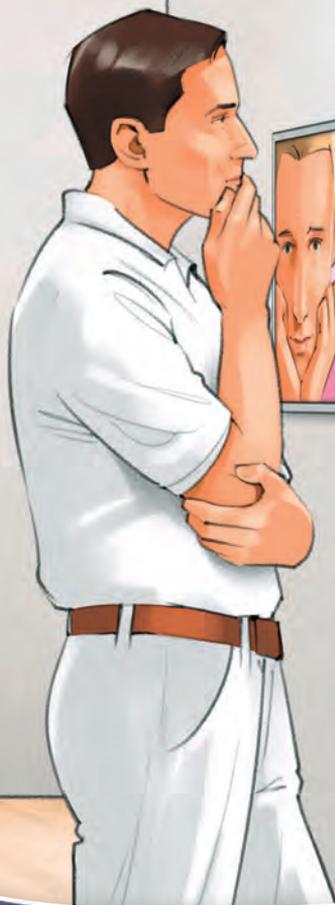
Frauen hatten unerwarteterweise ein höheres Mortalitätsrisiko als Männer (HR:

3,03; $p = 0,003$). Darüber hinaus ging eine länger als zehn Jahre andauernde Erkrankung mit einem negativen Einfluss auf das Überleben einher (HR: 2,3; $p = 0,042$).

Mit 20% (8/41) häufigste Todesursache in der Kontrollgruppe waren respiratorische Zwischenfälle, 7 Pneumonien und eine Lungenembolie. In der THS-Gruppe betraf dies dagegen nur 2 der 106 Patienten (2%), der Unterschied war signifikant ($p = 0,005$). NW

R Ngoga D et al.: Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 (2014) 17-22 X Bestellnummer der Originalarbeit 140477

? Hier wurde zum ersten Mal gezeigt, dass die STN-THS bei Parkinson-Patienten das Risiko für Pneumonien reduziert und das Überleben verlängert sowie die Pflegeheimweisungen verringert. Die Effekte waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und anderen Faktoren. Dies sollte allerdings in größeren Kollektiven überprüft werden.



Angststörung?
Borderline? Depression?

ADHS erkennen und richtig behandeln

Jetzt
Diagnose-
material
anfordern!



QR-Code scannen
oder Diagnosematerial
anfordern unter:
ida-anfordern.de

Medikinet® adult

Das erste zugelassene Methylphenidat-Präparat für ADHS im Erwachsenenalter

Medikinet® adult 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. Wirkst.: Methylphenidathydrochlorid. **Zus.setz.:** 1 Hartkps. enthält Methylphenidathydrochlorid 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg. Sonst. Best.teile: Kps.inhalt: Sucrose, Maisstärke, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer, Talkum, Triethylcitrat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Polysorbat 80, Na-hydroxid, Na-dodecylsulf., Simecon, hochdispers. Si-dioxid, Methylcellul., Sorbinsäure, Indigocarmin, Al-hydroxid. Kps.hülle: Gelatine, Ti-dioxid, Na-dodecylsulfat, ger. Wasser; zusätzl. b. 10 mg u. 20 mg: Erythrosin, Patentblau V; zusätzl. bei 30 mg u. 40 mg: Erythrosin, Fe(II,III)-oxid, Indigocarmin. **Anw.:** Im Rahmen einer therap. Ges.strategie zur Behandl. einer seit Kindesalter fortbest. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Erw. ab 18 J., wenn sich and. therap. Maßn. allein als unzureich. erwiesen haben. Die Behandl. muss unter Aufsicht e. Spezialisten f. Verh.störungen durchgef. werden. Die Diagn. erfolgt angelehnt an DSM-IV Krit. o. Richt. in ICD-10 u. basiert auf e. vollst. Anamn. u. Unters. d. Pat. Diese schließen ein strukturiertes Interview inkl. SB-Skalen zur Erfassung d. akt. Sympt. > 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- o. Antiazidatherapie. **Nebenw.:** Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervos., Kopfschm. Häufig: Brustschm.; Dyspnoe; Verstopfung; Anstieg v. Leberenzym.; Myalgie, Muskelzucken; Hämaturie; Müdigk.; Herzgeräusch. Selten: Manie, Desorientierth., Libidostörg., Probl. b. d. Augenakkomodat., Mydriasis, Sehstörg., Angina pec., Hyperhidrosis makul. Hautausschl., Erythem, Gynäkomastie. Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytop. Purpura; Selbstmordvers. (einschl. vollend. Selbstmord), vorüberg. depr. Verstimmung, anom. Denken, Apathie, stereotype Verh. weisen, Überfokussierung; Krampfanf., choreoathetische Beweg., revers. ischäm. neurol. Defizit, NMS (schwach dokumentiert); Herzstillst., Myokardinf.; zerebr. Arteritis u./o. Hirngef.verschl.; periphere Kälte, Raynaud-Phänom.; gestört. Lokernmaterial einschl. hepat. Koma; Erythema multif., exfoliat. Dermatitis, fix. AM-Exanthem; Muskelkrämpfe, plötzl. Herzst.; erhöhte alkal. Phosphatase u. erh. Bilirubin im Blut; red. Thromboz.zahl, anom. Zahl d. weißen Blutkörper. Nicht bekannt: Panzytopenie, Wahnvorstell., Denkstörungen, Verwirrtheitszust., zerebrovask. Erkrank. (einschl. Vaskulitis, Hirnblutungen, Schlaganf., zerebr. Arteritis, Hirngefäßverschluss), Grand-Mal-Anfälle, Migräne, supra-ventrikul. Tachykardie, Bradykardie, ventrikul. Extrasystolen, Extrasystolen, Menstruationsstörungen, Thoraxbeschw., Hyperpyrexie. **Hinw.:** Es wurden Fälle v. Abhängigk. u. Missbrauch beschrieben, häufiger m. schnell freisetzt. Formulierungen. **Warnhinw.:** Enth. Sucrose. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinw. s. Fachinfo. MEDICE Pharma GmbH & Co. KG, 58638 Iserlohn. www.medikinet.de Stand: 05/2013



GEMEINSAM
ADHS
BEGEGNEN
MEDICE – DIE ERSTE WAHL

De-Eskalation von Natalizumab auf IFNβ

Wie ist das Outcome der Patienten?

Wie geht es Patienten mit schubförmiger MS (RRMS), die aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) von dem Antikörper-Präparat Natalizumab auf ein Interferon-beta(IFNβ)-Präparat umgestellt werden? Italienische Neurologen untersuchten nun in einem kleinen Kollektiv insbesondere die Therapiezufriedenheit und Adhärenz nach der Umstellung von den einmal monatlichen Infusionen auf die mehrmals wöchentlichen Injektionen.

An der einjährigen prospektiven, Untersucher-geblindeten Studie nahmen 19 seit mindestens seit 12 Monaten mit Natalizumab (NTZ) behandelte RRMS-Patienten teil. Ihre MS war seit mind. sechs Monaten klinisch/radiologisch stabil, doch ihr PML-Risiko war erhöht bzw. es bestand eine Furcht vor dieser Komplikation. Nach Randomisierung wurden zehn mit NTZ weiterbehandelt und neun auf die Gabe von 250 µg IFNβ-1b (s.c.) an alternierenden Tagen umgestellt. Sie wurden zu Baseline, nach 24 Wochen und nach einem Jahr mit verschie-

denen Skalen und anderen Instrumenten untersucht. 17 der 19 Patienten durchliefen den gesamten Studienzeitraum.

Wie 2013 publiziert, blieben 100% unter NTZ schubfrei und 78% nach der Umstellung auf IFNβ, bei 25% bzw. 62,5% traten keine neuen T2-Läsionen auf. Die Zeit bis zum ersten Schub unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (p = 0,125), doch zahlreiche sekundäre klinische und radiologische Parameter fielen tendenziell oder signifikant zugunsten der NTZ-Weiterbehandlung aus.

?! MS-Patienten ließen sich ohne größere Probleme und Rebound von Natalizumab auf die Basistherapie mit IFNβ-1b (s.c.) de-eskalieren, die Umstellung ist machbar. Alle Outcome-Parameter fielen zugunsten der Infusionstherapie aus. Dass dabei keine statistische Signifikanz erreicht wurde, liegt u. a. wohl an der geringen Fallzahl und dem relativ kurzen Follow-up.

Die Studien-Persistenz zwischen den zur NTZ-Weiterbehandlung und den zur IFNβ-Umstellung randomisierten Patienten war mit 90% (9/10) bzw. 73% (7/9) vergleichbar. An unerwünschten Ereignissen traten lokale Hautreaktionen bei 44% unter IFNβ auf, (selbstlimitierende) Infektionen bei 33% bzw. 50% unter NTZ (p = 0,65). Es kam zu keinem Fall einer PML.

Neben diesen Outcome-Parametern wurden insbesondere Veränderungen der Kognition mit dem Paced Auditory Serial Addition Test, 3 sec (PASAT), der Fatigue mit dem Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions (FSMC), der Behandlungszufriedenheit nach einer 10 cm-Visuell-Analog Skala und der Lebensqualität nach der Euro Quality Visual Analogue Scale (EQ-VAS) und dem Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) erfasst. Die Patienten waren gut gematcht, doch war anfänglich die Lebensqualität in der Weiterbehandlungsgruppe signifikant höher (p = 0,04).

Der Gruppenvergleich ergab in keinem Outcome-Parameter und zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings zeigte sich wie zuvor in der Wirksamkeitsauswertung ein durchgängiger Trend zur Favorisierung von NTZ vs. IFNβ. Beispielsweise betrug die Zahl der eingenommen Dosen als Maß der Adhärenz nach 24 Wochen und einem Jahr 100% bzw. 99,2% unter NTZ, aber nur 91,7 bzw. 90,6 unter IFNβ (p = 0,9). Die Behandlungszufriedenheit lag unter NTZ bei 96,0 bzw. 93,0, unter IFNβ aber nur bei 80,0 bzw. 78,6. Schließlich war auch die Lebensqualität in der NTZ-Gruppe mit einem EQ-VAS-Wert von 71,2 bzw. 77,3 zu beiden Zeitpunkten höher als in der IFNβ-Gruppe mit 59,2 bzw. 59,8 (p = 0,6). JL

R Zecca C et al.: Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon beta. *BMC Neurol* 14 (2014) 38 [Epub ahead of print: 28. Feb. 2014; doi:10.1186/1471-2377-14-38] X Bestellnummer der Originalarbeit: 140627

Moderne Behandlung der MS

Am individuellen Fall orientieren

Die MS sollte angesichts der vielfältigen Therapiemöglichkeiten heute nicht „nach Schema F“ behandelt werden, sondern entsprechend den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten und seiner Krankheitsaktivität. Basis des sich ändernden Behandlungsalgorithmus sind die aktuellen Erweiterungen der medikamentösen Therapieoptionen der MS, beispielsweise durch das hochwirksame CD52-Antikörperpräparat Alemtuzumab.

Vor dem Hintergrund der neuen Behandlungsmöglichkeiten ist das Vorgehen nach einer schematisierten Basis- und Eskalationstherapie bei der MS nach den Worten von Professor Dr. Volker Limmroth, Köln, wohl passé. Dies zeigt das Beispiel des CD52-Antikörpers Alemtuzumab, der zur Therapie der klinisch und/oder in der Bildgebung aktiven schubförmig-remittierenden MS zugelassen wurde. Theoretisch kann Alemtuzumab laut Limmroth mit dieser Indikation schon zur Erstbehandlung der MS eingesetzt werden.

Dass dies keineswegs abwegig ist, zeigt der Fall einer 24-jährigen Studentin, die mit einem ersten MS-Schub und mehr als 50 Herden im MRT in der Kölner Klinik vorstellig wurde. Schon zwei Monate später erlitt die junge Frau einen zweiten MS-Schub mit neuen Läsionen. Nun wurde eine Behandlung mit Alemtuzumab eingeleitet, den ers-

ten Behandlungszyklus hat die Patientin nach eigenem Bekunden sehr gut vertragen. Sie ist sich der Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bewusst und erhofft sich von der Therapie eine Stagnation der Krankheitsprogression. Dies ist nicht unrealistisch, wie Limmroth anhand von Studiendaten zu Alemtuzumab darlegte. Der Wirkstoff ist, so der Neurologe in Köln, „außerordentlich gut wirksam“, senkte die Schubrate wie auch die Behinderungsprogression gegenüber einem aktiven Komparator signifikant und kann sogar Behinderungen zur Regression bringen. „Wir können mit Alemtuzumab“ so Limmroth in Köln, „die Krankheitsprogression wohl regelrecht einfrieren.“ CV

Meet the Expert: „Die drei Blickwinkel der MS-Therapie: Was für Ärzte, Nurses und Patienten im Alltag zählt“, Köln, 2.04.2014. Veranstalter: Genzyme, ein Unternehmen von Sanofi Alemtuzumab: Lemtrada®



Bei Patienten mit schubförmiger MS

Neue orale Therapieoption: DMF

Das Behandlungsspektrum der schubförmigen MS hat sich noch einmal erweitert: Mit der Zulassung von Dimethylfumarat (DMF) zur Basistherapie steht ein weiteres orales MS-Medikament zur Verfügung, das in klinischen Studien eine hohe Wirksamkeit auf Schubrate, Behinderungsprogression und Gehirnläsionen gezeigt hat. Das klinische Entwicklungsprogramm, die Studienlage und den speziellen Wirkmechanismus schilderten nun MS-Experten auf einer Pressekonferenz in München.

Dem Kenntnisstand nach aktiviert das neue DMF den Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2)-Signalweg, einen körpereigenen Mechanismus, der Zellen vor mutmaßlich MS-relevanten Einflüssen wie Entzündungsprozessen und oxidativem Stress schützt. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von DMF wurden in einem globalen Studienprogramm mit mehr als 2600 Patienten geprüft.

In der Studie DEFINE „wurden alle wichtigen primären als auch sekundären Endpunkte erreicht“, so Prof. Ralf Gold, Bochum. Gegenüber Placebo wurde die Zahl der Patienten mit Schüben über zwei Jahre unter DMF signifikant um 49% verringert ($p < 0,001$), die jährliche Schubrate um 53%. Darüber hinaus reduzierte DMF das Risiko einer nach 12 Wochen bestätigten EDSS-Progression um ≥ 1 Punkt vs. Placebo um 38% ($p = 0,005$). Zudem konnten signifikante Reduktionen der MS-typischen T2-hyperintensiven, Gadolinium-anreichernden und neuen T1-hypointensen Läsionen erreicht werden. Die CONFIRM-Studie zeigte in nahezu allen Punkten vergleichbare Ergebnisse. Die Adhärenz mit der zweimal täglichen Einnahme war sehr, sehr gut in den Studien“, betonte Gold, sie lag bei über 95%.

Die Daten belegen außerdem, erläuterte Gold in München, „ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.“ Häufiger als unter Placebo verzeichnete unerwünschte Ereignisse (UE) unter DMF waren vor allem Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Beschwerden. Ihre Inzidenz war zu Behandlungsbeginn am höchsten und nahm dann er wieder ab. Es wurden, betonte der Experte in München, keine opportunistischen Infektionen beobachtet, und es gab keine Todesfälle. Die Zahl maligner Erkrankungen lag bei $< 1\%$ in allen Gruppen und war gegenüber Placebo nicht erhöht. Die Zwischenergebnisse der noch laufenden Extensionsstudie ENDORSE (Juni 2013) belegen sowohl die anhaltend hohe Wirksamkeit als auch das aus Phase-III-Studien bekannte günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Gold konstatierte „eine hohe Wirksamkeit bei geringer Therapiebelastung.“

„Je früher eine hoch wirksame therapeutische Intervention erfolgt, sagte Prof. Matthias Mäurer, Bad Mergentheim, „und damit eine möglichst vollständige Krankheitskontrolle erreicht werden kann, desto besser ist dies für den langfristigen Behandlungserfolg“. Dies ist mit DMF möglich, da es als Basistherapie schon früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden kann. Die Patienten werden im Übrigen durch ein individuell zugeschnittenes Therapiebegleitprogramm unterstützt.

Launch-Pressekonferenz „Neue, orale Therapieoption zur Basistherapie der schubförmigen Multiplen Sklerose“, München, 28.02.2014. Veranstalter: Biogen Idec Dimethylfumarat: Tecfidera®



„THERE AREN'T A THOUSAND PEOPLE TO TEST IT ON, SO WE'LL HAVE TO TEST IT ON A HUNDRED PEOPLE, TEN TIMES EACH.“

Dass Schlafstörungen mit einer erhöhten Schlaganfallgefahr einhergehen, war das Ergebnis einer großen bevölkerungsbasierten Studie in Taiwan. Verglichen wurden 21 438 Personen mit und 64 314 ohne Schlafstörungen. Die Gruppe der Schlafgestörten hatte danach über vier Jahre ein um 54% höheres Risiko für einen Schlaganfall. Die Subgruppenanalyse ergab, dass Personen mit persistierenden Insomnie-Symptomen eine signifikant höhere kumulative Dreijahresinzidenz an Schlaganfällen hatten als jene, deren Schlafstörung remittiert war ($p = 0,024$). Am höchsten war die Schlaganfallgefahr bei den 18- bis 34-Jährigen.

Wu MP et al.: *Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort.* Stroke 45 (2014) 1349-1354

Zu dem mit Antipsychotika verbundenen Risiko für Typ-2-Diabetes wurden retrospektiv 28 858 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (6–24 Jahre) mit kurzlichem Beginn einer Antipsychotikum-Therapie und 14 429 gematchte Kontrollen verglichen. Tatsächlich gingen die Antipsychotika mit einem dreifachen Risikoanstieg für einen neuen Typ-2-Diabetes einher. Der Zusammenhang war bereits im ersten Behandlungsjahr nachweisbar. Das Risiko nahm auch mit der kumulativen Dosis während des Follow-up zu. Es blieb auch im Jahr nach Absetzen der Medikation noch deutlich erhöht. Diese Zusammenhänge fanden sich auch in der Altersgruppe von 6–17 Jahren. Das Diabetes-Risiko war auf die Einnahme von Atypika einschl. Risperidon begrenzt.

Bobo WV et al.: *Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth.* JAMA Psychiatry 70 (2013) 1067-1075

Welche Parameter eignen sich am besten, um die klinische Progression eines Morbus Parkinson (PD) in frühen Stadien zu erfassen? Dazu wurden die Daten zweier klinischer Studien ausgewertet. Die Notwendigkeit, bei den 413 zuvor unbehandelten Patienten in frühesten PD-Stadien eine medikamentöse symptomatische Therapie zu beginnen, korrelierte unter allen klassischen Outcome-Parametern am engsten mit Verschlechterungen der Werte von UPDRS Teil II und III sowie der Schwab & England Scale. Dagegen waren das Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), die Total Functional Capacity Scale sowie die psychische und körperliche Komponente des Short Form 12 nicht änderungssensitiv genug.

Parashos SA et al.: *Measuring Disease Progression in Early Parkinson Disease – The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD).* JAMA Neurol 2014 [Epub ahead of print: 7. Apr. 2014; doi: 10.1001/jama-neurol.2014.391]

Cannabinoid-haltiges Oromukosalspray

Weniger Spastik – Erhalt von Kognition und Fahrtüchtigkeit

Bis zu 84% der MS-Patienten leiden unter Spastik. Gleichzeitig weisen 50% eine eingeschränkte Kognition auf, vor allem betroffen sind Gedächtnisleistung, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen. Eine zusätzliche Belastung durch antispastische Medikamente muss daher ausgeschlossen werden. Das Oromukosalspray mit den Wirkstoffen Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol wirkt sich nicht negativ auf die Kognition von MS-Patienten aus. Dies zeigen neue Studiendaten.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie zeigte sich bei 121 Patienten mit moderater bis schwerer, zuvor therapieresistenter MS-bedingter Spastik nach Randomisierung auf täglich 12 Sprühstöße mit dem Oromukosalspray oder Placebo kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Veränderung im Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Beim PASAT müssen unter Zeitdruck und mit geteilter Aufmerksamkeit Additionsaufgaben gelöst werden. Der Wert erhöhte sich in der Verumgruppe um 6,02 und in der Placebogruppe um 7,49 Punkte. Unter dem Verum

verringerte sich die Spastik effektiver als unter Placebo. Rund 70% der Patienten und Ärzte berichteten über eine Verbesserung der Spastik, beurteilt mit der Skala Global impression of change (GIC), unter Placebo waren es nur 40%.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mussten 33 Patienten, die im Alltag selbstständig und regelmäßig Auto fahren, vor und nach einer sechswöchigen Therapie mit dem Oromukosalspray fünf Tests zu Konzentration, Belastbarkeit, Orientierungsleistung, Reaktionsfähigkeit und raschen Erfassung von Verkehrssituationen absolvieren.



Das Praxis Scheckheft
Curationes mirabiles
Ärztetypen und alles was Sie für die tägliche Praxis brauchen in Ihrer Post und unter www.arzt-praxis-service.de

In vier der fünf Test ergaben sich nach der aktiven Behandlung keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Belastbarkeit wurde sogar eine signifikante Verbesserung festgestellt ($p = 0,026$). Auch hier ging die Spastizität unter dem Oromukosalspray signifikant zurück: Der durchschnittliche Symptomscore auf der numerischen Rating-skala (NRS) sank von 6,0 auf 3,6 Punkte ($p < 0,0001$). Dabei wurde das Oromukosalspray allgemein gut vertragen. **GS**

Pressegespräch „Spastik bei MS – Vorstellung der aktuellen Datenlage zum Thema Sicherheit und Kognition“, Berlin, 18.03.2014. Veranstalter: Almirall Hermal GmbH
Cannabinoid-haltiges Oromukosalspray: Sativex®

... diese Seite per Fax an

Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

Wenn Sie unseren Literaturdienst nutzen und eine Originalarbeit anfordern möchten:

Bitte schicken Sie mir aus Heft Nr. (s. Titelseite) eine Kopie der Originalarbeit:



Bestellnummer (Beiträge ohne Bestellnummer bitte beim jeweiligen Autor direkt anfordern)

Mein Zustellcode (ist auf dem Adressaufkleber über der Anschrift; ohne diese Angabe ist leider keine Bearbeitung möglich)

- Ich bin Abonnent der **Neuro-Depesche** und bekomme eine Originalarbeit kostenlos.
- Ich bin noch kein Abonnent. Anbei 8 € für jede gewünschte Originalarbeit zuzüglich 2 € für Porto und Verpackung.

(bitte als Briefmarken oder Scheck ... ist auf die Dauer aber teurer als das Abonnement)

... und nur im Abonnement erhalten Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig:

- Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Schicken Sie mir eine Rechnung über 60 € (Ausland: 75 € inkl. Porto). Dafür erhalte ich für ein Jahr alle Ausgaben der **Neuro-Depesche** und eine Originalarbeit je Ausgabe kostenlos. Das Abonnement verlängert sich um ein Jahr, wenn ich es nicht drei Monate vor Ablauf kündige.

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

Vertrauensgarantie: Mir ist bekannt, dass ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen beim Verlag schriftlich widerrufen kann.

Datum, zweite Unterschrift

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

Tel. 089 / 43 66 30 - 0
Fax 089 / 43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Postmenopausales Demenzrisiko

Schützt eine fortgesetzte HRT?

Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Demenzrisiko wurde anhand der Fluorodeoxyglucose-18-(FDG)-PET prospektiv untersucht, welche Effekte die Fortsetzung oder Beendigung zweier Hormonersatztherapien (HRT) auf den regionalen Hirnstoffwechsel hat.

Es nahmen 50 Frauen im Alter von durchschnittl. 58 Jahren teil, die aufgrund einer familiären Demenzanamnese, eines ApoE-ε4-Allelstatus oder einer früheren Major Depression ein erhöhtes Demenzrisiko hatten. Sie waren bislang etwa zehn Jahre lang mit einer 17β Estradiol (17βE)-basierten oder einer aus konjugierten equinen Östrogenen (CEE) bestehenden HRT behandelt worden. Jetzt wurden alle randomisiert, ihre HRT fortzusetzen (HT+) oder abzubrechen (HT-). Primärer Endpunkt waren Veränderungen der regionalen Hirnstoffwechselaktivität nach FDG-PET bei Einschluss und nach zwei Jahren.



in diesen Strukturen steht in Verbindung mit einem kognitiven Abbau und einer Alzheimer-Demenz.

Zusätzlich wurde eine signifikante Verringerung der Stoffwechselaktivität im PCC bei Frauen beobachtet, die zusätzlich zu ihrer 17βE- oder CEE-basierten HRT synthetische Progestine (Progestagene) einnahmen. Somit scheinen diese Hormone insbesondere den protektiven Effekt einer fortgesetzten

17βE-HRT auszulöschen.

JL

Die FDG-PET-Längsschnittdaten von 45 Frauen konnten ausgewertet werden. Jene 28, die zur fortgesetzten HRT randomisiert worden waren, zeigten gegenüber jenen 17 mit einer Unterbrechung der HRT über den Zweijahreszeitraum einen relativen (und signifikanten) Erhalt des frontalen und parietalen kortikalen Metabolismus.

Zu einer signifikanten Verringerung des Stoffwechsels im Precuneus und im posterioren Cingulum-Kortex (PCC) kam es bei der nach HRT-Typ differenzierten Betrachtung sowohl bei den 13 Frauen, die eine 17βE-HRT abbrachen, als auch bei jenen 12, die eine CEE-HRT fortsetzten. Ein Hypometabolismus

?! Grundsätzlich scheint eine Fortsetzung der HRT postmenopausale Frauen vor demenztypischen Veränderungen zu schützen. Dies ist aber bei näherer Betrachtung nur für eine 17βE-basierte HRT der Fall, während eine fortgesetzte CEE-HRT offenbar keine protektiven Effekte oder sogar negative Auswirkungen hat. Dies bestätigt verschiedene Studienresultate. Somit könnte gerade 17β-Estradiol nach Ansicht der Autoren bei der Verzögerung einer Demenzerkrankung tatsächlich eine positive Rolle spielen.

Präklinische Marker für eine Alzheimer-Demenz

Eignen sich Aβ-Last und der Glukosemetabolismus?

Um Patienten im frühen Stadien der Alzheimer-Demenz (AD) zukünftig schon präklinisch zu identifizieren, wurden jetzt in einer Risikopopulation Amyloid-beta (Aβ)-Ablagerungen und der Glukosemetabolismus in kortikalen Strukturen untersucht.

Eingeschlossen wurden 201 kognitiv gesunde, gut ausgebildete und mit durchschnittl. 60 Jahren relativ junge Personen (41% mit ApoE-ε4-Allels; 71% elterlich Demenz-belastet). Die PET ergab eine Einteilung der kortikalen Aβ-Bindungsverteilung in drei Gruppen: 18% wurden als Aβ+ klassifiziert (verbreitete Plaques), 41% als Aβi („indeterminate“, weniger deutliche, aber in ≤ 3 Lobi vorkommende Plaques). Betroffen waren der mediale und laterale Parietallappen, der anterior-mediale und laterale Frontallappen sowie der laterale Temporallappen. 41% der Teilnehmer waren Aβ-, d. h. ohne oder mit nicht-signifikantem (z. B. fleckigem/diffus) PiB-Bindungsmuster.

Ebenso war der Glukosemetabolismus in den beiden Gruppen mit Plaques gegenüber der Aβ-Gruppe erhöht, und zwar bei Aβ+-Probanden im superioren temporalen Gyrus bilateral, bei Aβi-Probanden im linken lateralen Präfrontalkortex und in beiden Gruppen im medialen Thalamus bilateral.

R Rasgon NL et al.: Prospective randomized trial to assess effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia *PLoS One* 9 (2014) e89095
X Bestellnummer der Originalarbeit 140629

Zertifizierungsfrage 2:
Der frontale und parietale kortikale Stoffwechsel war

- A bei Fortsetzung der HRT verringert
- B bei Abbruch der HRT erhalten
- C bei Fortsetzung der HRT erhalten
- D unabhängig von Fortsetzung oder Abbruch der HRT
- E keine Aussage trifft zu

Zertifizierungsfrage 3:
Ein signifikant reduzierter Stoffwechsel in Precuneus und PCC fand sich bei

- A fortgesetzter 17βE- bzw. CEE-HRT
- B abgebrochener 17βE- bzw. CEE-HRT
- C fortgesetzter 17βE- und abgebrochener CEE-HRT
- D abgebrochener 17βE- und fortgesetzter CEE-HRT
- E keine Aussage trifft zu

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

Die demographischen Daten zeigten nur zwei signifikante Korrelationen: Der Anteil der Frauen war gegenüber Aβ- in der Aβi- und Aβ+-Gruppe höher, und in letzterer Gruppe waren die Probanden älter als in der Aβ--Gruppe. ApoE4-Status und dementielle Erkrankungen mütterlicherseits korrelierten mit der Aβ+-Gruppe nur tendenziell. **BZ**

S Johnson SC et al.: Amyloid burden and neural function in people at risk for Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 35 (2013) 576-584
X Bestellnummer der Originalarbeit 140630

?! Das kortikale Muster der Amyloid-Plaques in dieser Risikogruppe entspricht weitgehend der Verteilung bei AD. In Divergenz zu anderen Studien, die einen Hypometabolismus ergeben haben, führen die Autoren den Hypermetabolismus hier als kompensatorische Reaktion auf gestörte neuronale Systeme bei Fortschreiten der Aβ-Pathologie zurück. Ob die Plaque-Befunde in der Aβi- und Aβ+-Gruppe abgrenzbare präklinische Stadien darstellen, sollte untersucht werden.



Web-basierte Kurzintervention zum „Heavy Drinking“

Widerstandskraft bei sozialem Trinken stärken

Die Konsumreduktion gilt bei Alkoholabhängigen als Ergänzung der Abstinenzstrategie und kann schon durch einfache Kurzinterventionen gefördert werden. **Niederländische Suchtexperten überprüften nun, ob sich die über ein Internetportal durchgeführte Intervention „What Do You Drink?“ (WDYD) auf alkoholbezogene kognitive/psychologische Faktoren auswirkt. Im Fokus stand der psychologische Faktor Selbstwirksamkeit.**

Elektroakupunktur lindert im Tiermodell akute Migräne

Die Elektroakupunktur (EA) an standardisierten Akupunkturpunkten lindert akute Migräneattacken, während bei EA an nicht-standardisierten Punkten lediglich eine moderate Besserung erfolgt. Dieses Ergebnis brachte eine Metabolomics-Studie, in der im Rattenmodell der Nitroglyzerin (NTG)-induzierten Migräne potenzielle Biomarker für die EA identifiziert werden sollten. Nur nach der EA an standardisierten Akupunkturpunkten gingen die Glutamat-Konzentration zurück ($p < 0,05$) und die Lipidwerte erhöhten sich ($p < 0,01$).

Gao Z et al.: *Evid Based Complement Alternat Med* 2014 [Epub ahead of print: 28. Jan. 2014; doi: 10.1155/2014/659268]

Moduliert tPA die Pathogenese der Alzheimer-Demenz (AD)?

Gewebespezifischer Plasminogen-Aktivator (tPA), bevorzugt in seiner aggregierten Form, könnte A β -Moleküle abbauen und zum Erhalt niedriger A β -Spiegel im Gehirn beitragen, was wiederum in einer Verzögerung der AD-Pathogenese resultieren könnte. Zu diesem Ergebnis kam eine Studie an Tg2576 überexprimierenden Mäusen: Das komplette Fehlen von tPA wirkte sich fatal auf die Entwicklung der Tiere aus. tPA-heterozygote Tg2576-Mäuse manifestierten einen erheblich schwereren degenerativen Phänotyp als Tg2576-Mäuse vom tPA-Wildtyp. Dies betraf anormales Wachstum, kürzere Lebensspanne, signifikant erhöhte A β -Level und mehr/größere Amyloid-Plaques im Gehirn. Die Expression synaptischer funktionsassoziierter Proteine war signifikant verringert, Lernvermögen und Gedächtnisleistung stärker beeinträchtigt.

Oh SB et al.: *Neurobiol Aging* 35 (2014) 511-519

M3C mit anxiolytischem Effekt

Die Suche nach nicht mit Benzodiazepinen verwandten anxiolytischen Substanzen ist im vollem Gang. Obwohl für Melatonin ein angstlösender Effekt beschrieben wurde, wird sein Einsatz u. a. durch die kurze Halbwertszeit und die Photosensitivität beschränkt. Die anxiolytische Wirkung eines 1-N-substituierten Melatonin-Analogons (M3C) wurde nun bei Mäusen untersucht, denen die Epiphyse entfernt wurde. Verhaltenstests zeigten, dass M3C – in niedrigeren Dosen als andere Melatonin-Analoga – die Angst löst. Dies scheint durch MT1- und MT2-Rezeptoren vermittelt zu werden. Offenbar ein aussichtsreicher Ansatz!

Bustamante-García R et al.: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 51 (2014) 133-139

Auf der Webpage hatten schwer trinkende Studenten (18–24 Jahre alt, 60,3% männlich) an dem Programm teilgenommen. 456 waren zur WDYD-Intervention und 451 zu einer Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention randomisiert worden. Es wurde in der Reduktion des Gesamtalkoholkonsums keine statistische Signifikanz erreicht, doch es



war zu einer anhaltenden Reduktion des wöchentlichen Alkoholkonsums und der Häufigkeit eines Binge-Drinking gekommen.

Nun fragten die Autoren, ob sich der psychologische Faktor Selbstwirksamkeit in Bezug auf das Ablehnen von alkoholischen Getränken („Drinking refusal self-efficacy“, DRSE) in drei Kategorien (Trinken zur emotionalen Entlastung, bei Gelegenheiten/Gewohnheitstätigkeiten wie Fernsehen und soziales Trinken) verändert hatte und in Beziehung zum Alkoholkonsum im Verlauf steht. Dazu standen die Daten zum Alkoholkonsum aus 26 Befragungen über ein halbes Jahr und die Effekte der Intervention auf die DRSE von 907 Teilnehmern zur Verfügung.

Die so genannte Latent Growth Curve (LGC) Analyses ergab, dass alle drei DRSE-Kategorien im Verlauf negativ mit dem wöchentlichen Alkoholkonsum korrelierten,

doch nur die DRSE bei sozialem Druck mit der Frequenz eines Binge-Drinking. Darüber hinaus zeigte die LGC-Auswertung, dass die Teilnehmer der Interventionsgruppe gegenüber den Kontrollen beim Follow-up nach sechs Monaten ebenfalls vor allem einem sozialen Druck zum Trinken besser standhielten – in dieser Kategorie hatte die DRSE am meisten zugenommen. Die DRSE beim Entlastungs- und Gelegenheitstrinken hatten sich dagegen nicht maßgeblich verändert.

R Voogt CV et al.: *The effect of the 'What Do You Drink' web-based brief alcohol intervention on self-efficacy to better understand changes in alcohol use over time: Randomized controlled trial using ecological momentary assessment. Drug Alcohol Depend* (2014) pii: S0376-8716(14) 00064-7 [Epub ahead of print; doi: 10.1016/j.drugalcoholdep.2014.02.009] X Bestellnummer der Originalarbeit 140631

?! Die WDYD-Intervention erhöhte unmittelbar und über sechs Monate anhaltend praktisch ausschließlich die Selbstwirksamkeit bei sozialem Trinkdruck. Die Autoren sehen diesen psychologischen Faktor als wahrscheinlich ursächlich für den anhaltenden präventiven Effekt der Intervention auf verschiedene Konsumparameter an, insbesondere für die Reduktion des Binge-Drinking. Sie schlagen daher vor, im Rahmen von Therapieinterventionen besonderen Wert auf Strategien zur Vermeidung des „geselligen Trinkens“ zu legen.

Zertifizierungsfrage 4: Welche der drei DRSE-Kategorien hatte den stärksten Bezug zum verringerten Binge-Drinking?

- A nur Trinken zur emotionalen Entlastung
- B nur Trinken bei Gelegenheiten/ Gewohnheitstätigkeiten
- C nur soziales Trinken
- D nur Entlastungs- und soziales Trinken
- E keine vorstehende Antwort ist richtig

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

GEMEINSAM DURCH LICHT UND SCHATTEN

GEMEINSAM GEHEN. DURCH HELLE UND DUNKLE MOMENTE.

 **Rebif**[®]
(interferon beta-1a)
Subkutane Injektion

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 in einem 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 naturl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70 % der mit Rebif[®] behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30 % der Patienten treten Reaktionen a. d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben): **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:** Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrte 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 thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom, Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Lebersversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematoides, Zellulitis an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Vorübergehende neurolog. Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können. Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, 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/einem Fertigpen:** Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig.** Stand: Dezember 2013

Merck Serono GmbH | Alsfelder Straße 17 | D-64289 Darmstadt | Merck Serono ist eine Sparte von Merck
Tel.: 0800-7 32 43 44 | Fax: 0800-1 00 51 76 | www.merckserono.de | info@merckserono-servicecenter.de

 Merck Serono

Merck Serono ist eine
Sparte von Merck

 MERCK

Chronische Schmerzen bei Jugendlichen

Wesentlicher Risikofaktor belastete Eltern?

Ob Schmerzen in der Kindheit zu chronischen Schmerzen Heranwachsenden führen, wurde nun in einer australischen Fall-Kontroll-Studie untersucht.

Bei 101 10- bis 18-Jährigen und deren Eltern wurden potenzielle Risikofaktoren für chronische Schmerzen ermittelt. Dabei wurde nach einem „funktionellen Schmerzsyndrom“ gefahndet, das neben Kopfschmerz/Migräne, Bauchschmerz etc. auch ein RLS umfasste

30 Mädchen und 15 Jungen des Sydney Children's Hospital litten seit mind. drei Monaten unter diversen chronischen Schmerzen, darunter 20% unter Bauch- und 11,1% unter Kopfschmerz/Migräne. Die 56 übrigen,

aktuell schmerzfreien Jugendlichen bildeten die Kontrollgruppe.

In der Fallgruppe anamnestisch jeweils signifikant häufiger als bei den Kontrollen waren Kopfschmerz (28,9%, $p < 0,001$), wiederholter Bauchschmerz (24,4%; $p = 0,01$), Migräne (22,2%; $p = 0,01$) sowie ein RLS (22,2%; $p = 0,03$). Genau diese Anamnesen (mit Ausnahme von Nicht-Migräne-Kopfschmerz) wiesen auch die Eltern der Patienten häufiger auf als die der Kontrollen.

Signifikant mit dem aktuellen chronischen Schmerz assoziiert waren u. a. ein niedriger Ausbildungsgrad (Odds Ratio: 3,0), ernste Traumata (OR: 5,1), Tod, Krankheit oder Scheidung der Eltern (OR: 2,9), Medikamenteneinnahme (OR: 18,4), anhaltende Fatigue (OR: 6,7) sowie ein Eisen- oder Vitamin-D-Mangel (OR: 4,1 bzw. 8,3).

?! Die hier beschriebenen Risikofaktoren könnten dazu dienen, Kinder und Jugendliche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für chronische Schmerzzustände zu identifizieren. Insbesondere die Anamnese der Eltern dürfte diesbezüglich bislang zu wenig gewürdigt worden sein.

Britische Pharmakovigilanz-Studie

Diamorphin-Spray für Kinder offenbar sicher

Bereits im Jahr 2001 wurden die Sicherheit und Effektivität des Diamorphin-Sprays für Kinder mit Frakturen in einer kontrollierten randomisierten Multizenterstudie nachgewiesen. Ergebnisse der Pharma-gesponsorten Beobachtungsstudie DIASAFE zeigen nun, dass das für die analgetische Behandlung von Kindern ggf. off-label verabreichte Spray anscheinend mit keinen Sicherheitsbedenken einhergeht.

Die Datenerhebung erfolgte in den Notaufnahmen von acht englischen Krankenhäusern. Insgesamt 226 Kindern im Alter zwischen zwei und 16 Jahren, die mit einer Fraktur oder einem anderen Trauma eingeliefert wurden, verabreichten die Ärzte zur Schmerzlinderung nasal eine Einzeldosis von 0,1mg/kg KG Diamorphin.

?! Vor allem in der Pädiatrie bietet die Applikation über die Nase einige Vorteile. Sie wird nicht nur von Kindern und Eltern als angenehm und stressfrei empfunden, sondern ermöglicht durch die schnelle Aufnahme über die Nasenschleimhaut sehr niedrige Wirkstoffdosen. Für die Analgesie von Kindern und Jugendlichen mit dem synthetischen Heroin in Sprayform bestehen offenbar keine Sicherheitsbedenken. Häufigste Nebenwirkungen waren – zumeist leichtgradige – Lokalirritationen der Nasenschleimhaut.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) kam es bei insgesamt 26,5% der Patienten, 89% dieser UE waren direkt auf die Behandlung zurückzuführen, 93% leichter Natur. Am häufigsten wurden mit 20,4% nasale Irritationen berichtet, wobei alle bis auf zwei Fälle nur schwach ausgeprägt waren. Eine – vor allem bei höheren Dosen befürchtete – Atemdepression bzw. zentralnervöse Dämpfung trat dagegen bei keinem der 226 Kinder auf, ebenso kein schweres UE. Bei drei Patienten wurde nach der Glasgow-Coma-Scale eine Beeinträchtigung beobachtet. Diese war jedoch meist gering ausgeprägt und ging auch schnell zurück. **NW**

R Kendall J et al.: A novel multipatient intranasal diamorphine spray for use in acute pain in children: pharmacovigilance data from an observational study. *Emerg Med J* (2014) [doi:10.1136/emermed-2013-203226]

X Bestellnummer der Originalarbeit 140603

Signifikant mit den aktuellen chronischen Schmerzen der Heranwachsenden in der Multivarianzanalyse assoziiert waren schließlich fünf frühe Merkmale: Anamnestische Kopfschmerzen (Odds Ratio: 18,3), Migräne (OR: 7,8) und wiederholter Bauchschmerz (OR: 8,2) der Kinder sowie elterliche Anamnesen von wiederholtem Bauchschmerz (OR: 5,1) und einer Depression (OR: 4,4). Diese Merkmale erklärten 36%–49% der Varianz für den jetzigen chronischen Schmerz. Heranwachsende mit mind. 3 FPS (inkl. RLS) hatten ein besonders stark erhöhtes Risiko (ORa: 10,1). **NW**

C Coenders A et al.: In search of risk factors for chronic pain in adolescents: a case-control study of childhood and parental associations. *J Pain Res* 7 (2014) 175-183

X Bestellnummer der Originalarbeit 140602

LITERATURDIENST

Liebe Leserinnen und Leser,

aktuell, knapp, kritisch und praxisrelevant, so möchten unsere Leser die **Neuro-Depesche** haben.

Um Ihnen den gewünschten zeitsparenden Überblick über die internationale medizinische Fachpresse zu geben, sichten wir mehrere 100 Fachzeitschriften und die wesentlichen Datenbanken: In jeder **Neuro-Depesche** sollen Sie Kurzreferate darüber finden, was gerade aktuell ist und diskutiert wird. Für die weiterführende Beschäftigung mit interessierenden Themen bleibt (und ist auch erwünscht) der Zugriff auf die jeweiligen Originalarbeiten.

Für Ihren Eigenbedarf können Sie Originalarbeiten aus Fachzeitschriften kopieren. Diese Mühe nehmen wir Ihnen auf Wunsch ab. Wir benötigen dafür (am besten auf dem Coupon in diesem Heft) die Bestellnummer der Arbeiten, die Sie im Original lesen möchten und den Zustellcode auf Ihrem Adressaufkleber. Der „Literaturdienst“ ist für Abonnenten für eine Arbeit je Heft kostenlos. Bestellungen von Lesern, die die **Neuro-Depesche** (noch) nicht abonniert haben, können nur bearbeitet werden, wenn der Bestellung für jede angeforderte Arbeit 8 € zuzüglich 2 € (Briefmarken oder Scheck) für Porto und Verpackung beiliegen. Bei Beiträgen aus deutschsprachigen Publikationen bitten wir Sie, sich an den Verlag oder den Verfasser zu wenden.

Der Literaturdienst der **Neuro-Depesche**

Verhaltensprogramm bei kindlicher Migräne

Wie wirksam ist „Headstrong“?

Nicht-medikamentöse Interventionen können Kopfschmerzen lindern. Nach einer erfolgreichen Pilotstudie wurde das kognitiv-behaviorale Selbstmanagement-Programm „Headstrong“ jetzt in einer randomisierten klinischen Studie mit einer pädiatrischen Kopfschmerzpopulation evaluiert.

In dem anhand einer CD durchgeführten Programm geht es darum, mittels verschiedener CBT-orientierter Coping-Strategien (Triggersituationen, Entspannungstechniken, kognitive Restrukturierung etc.) die Kopfschmerzsymptome zu reduzieren. Außerdem sollen die Alltagsfunktionalität und die Lebensqualität verbessert werden.



An der Studie nahmen 35 Kinder (7–12 Jahre) mit mindestens einer Migräneattacke pro Woche teil. Nach Randomisierung widmeten sich 18 Kinder über vier Wochen (nach Möglichkeit täglich eine Stunde) dem „Headstrong“-Programm und 17 Kinder der Vergleichsgruppe einem ebenfalls CD-basierten Edukationsprogramm ohne Coping-Elemente. 57% der Kinder wurden mit Ibuprofen und/oder Nortriptylin (17%) behandelt.

Die Wirksamkeit wurde direkt nach der Intervention und drei Monate später anhand der klassischen Parameter beurteilt: Häufigkeit und Dauer des Kopfschmerzes (nach einem Tagebuch) und dessen Schwere (auf einer 10-Punkte-Visuell-Analog-Skala) sowie die Migräne-bedingte Alltagsbeeinträchtigung nach dem Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS) und die Lebens-

qualität nach dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).

Unter allen Befunden ergaben sich nur in zwei Endpunkten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Direkt nach der Intervention fiel die Kopfschmerzschwere in der Headstrong-Gruppe nach Angaben der Kinder niedriger aus als bei den Kontrollen (5,06 vs. 6,25 Punkte; $p = 0,03$, Effekt-

stärke nach Cohen's $d: 0,7$). Zudem berichteten die Eltern der Kinder der „Headstrong“-Gruppe nach drei Monaten eine geringere Migräne-bedingte Alltagsbeeinträchtigung (1,36 vs. 5,18; $p = 0,04$; Effektstärke: 0,8).

Alle anderen Parameter, insbesondere die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken und die – allerdings in dieser Population kaum beeinträchtigte – Lebensqualität verbesserten sich nicht statistisch signifikant, wenngleich die Kopfschmerzdauer nach Angaben von Kindern, Eltern und PedMIDAS-Dreimonatswerten mit einer beachtlichen Effektgröße von 0,7 bzw. 0,8 positiv beeinflusst wurde. Das Verfehlen der Signifikanz ($p = 0,08$) geht den Autoren zufolge vermutlich auf die reduzierte Gruppengröße von 22 Kindern im aktiven Arm nach drei Monaten zurück. JL

S Rapoff MA et al.: Headstrong intervention for pediatric migraine headache: A randomized clinical trial. *J Headache Pain* 15 (2014) 12 [Epub ahead of print: 28. Feb. 2014; doi] X Bestellnummer der Originalarbeit 140632

Zertifizierungsfrage 5:
Welcher Parameter war direkt nach der „Headstrong“-Intervention signifikant gebessert?

- A Kopfschmerzhäufigkeit
- B Kopfschmerzschwere
- C Kopfschmerzdauer
- D Migräne-bedingte Alltagsbeeinträchtigung
- E Lebensqualität

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.



GSP-Stimulation

CK einfach ausschalten?

Die unerträglich starken Schmerzen und autonomen Symptome des Cluster-Kopfschmerzes (CK) gehen auf eine Aktivierung des parasympathischen Trigemino-Reflexes zurück und werden über das Ganglion sphenoplatinum (GSP) vermittelt. Erste Ergebnisse zur Therapie des chronischen CK mit einer Stimulation des GSP waren vielversprechend. Nun wurde dazu eine erste randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt.

An sechs europäischen Zentren wurden 32 therapierefraktäre CCH-Patienten (84% Männer) eingeschlossen, die unter durchschnittlich 19,2 Attacken pro Woche bzw. 2,7 pro Tag litten. Es wurden insgesamt 566 Attacken behandelt. Jeder erhielt randomisiert entweder die wirksame Stimulation, eine zu niedrige oder eine Scheinstimulation. Primärer Endpunkt waren Schmerzreduktion bzw. -freiheit anhand der Categorical Pain Scale (CPS) nach 15 Minuten. 28 Teilnehmer beendeten die Studie regulär.

Mit einer adäquaten Stimulation wurde in 67,1% der Attacken Schmerzlinderung erreicht, im Vergleich zu 7,3% bei zu niedriger bzw. 7,4% bei Scheinstimulation ($p < 0,0001$). Völlige Schmerzfreiheit nach 15 min wurde bei 34,1% der Attacken erzielt, unter einer Scheinstimulation nur bei 1,5% ($p < 0,0001$).

Von den auswertbaren 28 Patienten berichteten 19 (68%) eine klinische Verbesserung: Sieben (25%) gelang es durch die Stimulation, in mehr als der Hälfte der Kopfschmerzattacken schmerzfrei zu werden. Bei zehn Betroffenen (36%) nahm die Häufigkeit der Anfälle um die Hälfte ab, bei zweien (7%) gingen Schmerzstärke und Frequenz um 50% zurück. Darüber hinaus besserten sich auch die Lebensqualität (nach SF-36) und die durch Kopfschmerzen hervorgerufene Alltagsbeeinträchtigungen signifikant.

Von den 32 Implantaten mussten fünf entfernt werden. Postoperativ kam es in 81% zu leichten bis mäßigen Sensibilitätsverlusten im Versorgungsgebiet des N. maxillaris, die in 65% der Fälle innerhalb von drei Monaten wieder verschwanden. NW

R Schoenen J et al.: Stimulation of the sphenoplatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. Cephalalgia* 33 (2013) 816-830 X Bestellnummer der Originalarbeit 140540

?! In der Pilotstudie hatte das Programm „Headstrong“ gegenüber einer unspezifischen Intervention (Plazebo) signifikante Effekte auf Häufigkeit, Dauer und Schwere des Kopfschmerzes, nicht aber auf die Migräne-bedingte Alltagsbeeinträchtigung. Dass diese Studie mit einer adäquateren Kontrollkondition in etlichen wichtigen Parametern keine Signifikanz erzielte, führen die Autoren erstrangig auf die kleinen Gruppengrößen zurück. Sie zweifeln daher nicht grundsätzlich an der Wirksamkeit ihrer Intervention, sondern setzen ihre Hoffnung auf eine größere Studie.

Interview mit Professor Dr. med. Wolfgang Jost, Wolfach

„Bei Präparatewechsel identische Zubereitung bevorzugen!“

Die Basis einer guten Symptomkontrolle mit dopaminergen Arzneimitteln ist die an die individuelle Situation des Patienten angepasste medikamentöse Einstellung. Sie kann maßgeblich zur Lebensqualität der Patienten beitragen. Zu den potenziellen Risiken einer Umstellung von Original-Präparaten auf Generika nahm Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Chefarzt der Parkinson-Klinik Wolfach, Stellung. Im Fokus stand, was bei der Umstellung von dem mittels COMT-Hemmer pharmakokinetisch optimierten L-Dopa-Präparat Stalevo® zu beachten ist und wie die Umstellung auf das hauseigene Generikum Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® zur Aufrechterhaltung der Therapiesicherheit beiträgt.

? Warum kann die Umstellung von einem Original-Präparat auf ein (kostengünstigeres) generisches Medikament zu Problemen führen?

! Von verschiedenen Herstellern produzierte Medikamente können trotz des gleichen Wirkstoffs unterschiedliche (galenische und pharmakokinetische) Eigenschaften besitzen. Die aus wirtschaftlichen Erwägungen favorisierten Generika sind in der Regel nicht identisch, sondern nur ähnlich. Nach den Zulassungsvorgaben gelten zwei Arzneimittel als bioäquivalent, wenn innerhalb eines 90%-igen

Konfidenzintervalls ihre Bioverfügbarkeit, also das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption (anhand der Parameter „Area under the curve“: AUC, und maximale Plasmakonzentration: C_{\max}) 80% bis 125% des Originals entspricht – dies muss allerdings nur bei einer kleinen Zahl gesunder Probanden geprüft werden.

Diese große Spanne kann bei vielen Krankheiten, in denen Standarddosierungen von Medikamenten eingesetzt werden und das therapeutische Fenster breit ist, unproblematisch sein. Doch es gibt auch „kritische Indikationen“. Wie im Falle von Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antiepileptika etc. können Abwei-

chungen der Bioverfügbarkeit auch bei Parkinson-Medikamenten ernste therapeutische Probleme aufwerfen. Sie gelten als sog. Critical-Dose-

Medikamente: Ihre Wirkung und auch die Nebenwirkungen können in klinisch relevantem Maß durch relativ kleine Veränderungen der Wirkstoffkonzentrationen beeinträchtigt werden. Zudem können Interaktionen mit anderen Medikamenten verstärkt werden oder erst auftreten, und vom Original abweichende Hilfsstoffe können zu Unverträglichkeiten führen. Der CHMP* der EMA** empfahl für spezielle Medikamente mit einem

engen therapeutischen Fenster übrigens schon 2010 eine geringere Schwankungsbreite der Bioverfügbarkeit, und zwar ein AUC-Intervall von maximal 90,00 bis 111,11%.¹

? Warum gehört der Morbus Parkinson zu den Erkrankungen, bei denen sich Schwankungen der Bioverfügbarkeit eines Medikamentes gravierend auswirken können?

! Mit der zunehmenden Degeneration dopaminergener Neuronen werden die Dopamin-Konzentrationen im Gehirn immer stärker abhängig von den momentanen Konzentrationen von L-Dopa oder anderen extern zugeführten dopa-

Critical-Dose-Medikamente sind Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, d. h. die jeweils erwünschte Wirkung stellt sich nur in einem engen Dosierungsbereich ein. Bereits geringe Abweichungen der Wirkstoffspiegel nach unten oder oben können die Wirkung verringern oder verstärken oder ggf. schwere Nebenwirkungen induzieren. Ein Beispiel sind Medikamente gegen Epilepsie. Hier drohen bei einem Wechsel auf ein Präparat mit anderer Bioverfügbarkeit zusätzliche epileptische Anfälle. Weitere Beispiele für kritische Indikationen sind u. a. Asthma, Depression, Diabetes und eben der Morbus Parkinson.

minergen Medikamenten. Das heißt, dass das therapeutische Fenster, also der Bereich der guten Symptomkontrolle ohne Peak-dose-Dyskinesien und medikamentöses Off, im Krankheitsverlauf immer enger wird. Zusätzlich bestehen ja häufig Darmmotilitätsstörungen mit den entsprechenden Resorptionsproblemen. Daher bedarf es der sorgfältigen individuellen Einstellung des Patienten, die zudem in regelmäßigen Abständen überprüft und bei Symptomverschlechterungen oder dem Auftreten von Komplikationen wie z. B. Wearing-off angepasst werden sollte. Diese punktgenaue, oft zwei, drei oder mehr Parkinson-Medikamente umfassende Einstellung ist in Gefahr, wenn (ohne medizinische Indikation) auf Präparate mit einer nach unten oder nach oben abweichenden Bioäquivalenz umgestellt wird. Das gilt auch dann, wenn sich diese im Rahmen der zulässigen Schwankung bewegt. Dies trifft auf Dopaminagonisten und L-Dopa, aber beispielsweise nicht so sehr auf MAO-B-Hemmer mit ihrer fixen Einmaldosierung zu. Die in der Regel ja älteren Parkinson-Patienten sind außerdem häufig multimorbide, mithin können durch einen Präparatewechsel nicht nur die oft sehr komplexen Parkinson-Therapien, sondern auch die Wirkungen (und Nebenwirkungen) einer Begleitmedikation verändert werden.

? Welche Risiken bestehen bei der Umstellung auf ein Parkinson-Präparat mit geringerer oder höherer Bioverfügbarkeit?

! Die Substitution eines gewohnten Medikamentes durch eines mit ande-



Professor Dr. med. Wolfgang Jost, Chefarzt der Parkinson-Klinik Wolfach

rer Bioverfügbarkeit kann die Therapie stark beeinträchtigen. Bereits eine 10%ige Abweichung kann ein gut funktionierendes Therapiesystem zum Kippen bringen. Im Extremfall kann die Änderung der Wirkdosis durch die Umstellung höher ausfallen als durch einen Wechsel zu einer anderen Dosisstärke des Originals. Es können Bewegungseinschränkungen wie Dyskinesien oder vermehrte Off-Zustände auftreten, die die Alltagsverrichtungen und den Nachtschlaf beeinträchtigen und zusätzliche Arzttermine und Krankenhausaufenthalte notwendig machen. Auch eine vermehrte Pulsatilität der Wirkstoff-Plasmaspiegel, die mit der Entstehung von Therapiekomplicationen in Verbindung gebracht wird, kann sich einstellen. Wichtig, aber oft nicht leicht zu erkennen: Auch nicht-motorische Symptome wie Schmerzen, vegetative, psychische und kognitive Störungen können auftreten oder verstärkt werden. So kam es z. B. in einer offenen Konversionsstudie unter einem L-Dopa-Generikum vermehrt zu Einnahmefehlern, Off-Zuständen und orthostatischer Hypotension.² Selbst bei einer Rückumstellung auf das ursprüngliche Präparat kann die Neueinstellung schwierig und für den Patienten belastend sein.

? *Wie reagieren die Patienten psychologisch betrachtet auf die Umstellung von einem Original-Präparat auf ein Generikum?*

! Auf Seiten des Patienten besteht in der Tat häufig ein weiteres ernstes Problem. Er kann durch ein anderes Aussehen der Packung, durch andere Form, Größe, Farbe und Geschmack der Tabletten oder andere Einnahmemodalitäten verwirrt werden bzw. eine skepti-

sche oder negative Erwartungshaltung entwickeln, ein Phänomen das unter der Bezeichnung „Nozebo“ gerade sehr viel Beachtung findet. Damit ist die Aufrechterhaltung der Patienten-Compliance massiv gefährdet.

? *Was ist im Falle von Stalevo® (L-Dopa/Carbidopa plus Entacapon von Orion Pharma), das zur Behandlung von Wearing-off bei Parkinson-Patienten indiziert ist und demnächst generisch wird, zu beachten?*

! Stalevo® ist ein pharmakokinetisch mit dem Catechol-O-Methyltransfe-

Orion Pharma bietet mit LevodopaCarbidopaEntacapone Orion® das einzige Stalevo®-identische Generikum an. Es zeichnet sich durch exakt dieselbe Bioverfügbarkeit und Tabletten-Optik aus. LevodopaCarbidopaEntacapone Orion® steht wie das Original in sieben Dosisstärken mit 50, 75, 100, 125, 150, 175 und 200 mg L-Dopa zur Verfügung.

► Zur Suche in der Arztsoftware: Die Bezeichnung für LevodopaCarbidopaEntacapone Orion® in der Arztsoftware lautet **LevoCaEnt OR**.

rase (COMT)-Hemmer Entacapon optimiertes L-Dopa-Präparat, das insbesondere die tiefen Plasmaspiegeltäler zu verhindern hilft und so zur gewünschten kontinuierlichen dopaminergen Rezeptorstimulation beiträgt. Es ist zur flexiblen, individuellen Therapieanpassung erfreulicherweise in sieben Dosisstärken verfügbar. Angesichts der oben erläuterten Bioverfügbarkeitsschwankungen ist zu beachten: Bei einer Umstellung von beispielsweise Stalevo® 100 auf „Generikum X“ könnte ein Patient statt 100 mg lediglich 80 mg L-Dopa einnehmen und bei einer Umstellung auf „Generikum Y“ 125 mg L-Dopa. Dies kann wie beschrieben sehr negative Folgen haben.

? *Das Unternehmen hat vorab ein eigenes, mit dem Original zu 100% identisches Generikum auf den Markt gebracht (LevodopaCarbidopaEntacapone Orion®). Wie beurteilen Sie eine mögliche Umstellung speziell auf dieses Präparat?*

! Das hauseigene Generikum von Stalevo® soll nach dem gleichen Verfahren, mit gleicher Galenik und denselben Zusatzstoffen hergestellt werden. In diesem Fall würde es zu 100% dem etablierten Original entsprechen, d. h. nicht nur die Bioäquivalenz ist identisch, sondern auch das Spektrum der Dosisstärken und das Aussehen der Tabletten, so dass der Patient bei einer Umstellung nicht verwirrt wird.

Gerade in fortgeschrittenen Parkinson-Stadien kommt es aufgrund des bereits engen therapeutischen Fensters auf die punktgenaue Dosierung an, bei Patienten mit Wearing-off ist eine zuverlässige medikamentöse Einstellung oftmals eine Herausforderung. Sind die Vorgaben eines identischen Medikaments erfüllt, dürften bei der Umstellung auf LevodopaCarbidopaEntacapone Orion® für die anhaltende Symptomkontrolle keine Dosisanpassungen notwendig sein. Außerdem bliebe – bei weiterhin hoher Therapiesicherheit und Budgetentlastung des Arztes – auch die Patienten-Compliance erhalten. Wichtig ist ja vor allem, dass ein „Präparate-Hopping“ unterbleibt, also dass ein Patient heute das eine und morgen das andere Präparat erhält.

? *Wir leben in der Zeit von Rabattverträgen. Was muss der Arzt bei der Rezeptierung beachten, damit der Patient das Original bzw. das gewünschte bioäquivalente Generikum erhält?*

! Durch die dem Arzt im Einzelfall unbekanntem Rabattverträge kann er nicht absehen, welches Generikum dem Patienten ausgehändigt wird. Wollen Ärzte Umstellungsprobleme vermeiden, können sie durch Angabe des gewünschten Präparats und Ankreuzen des Feldes „Aut idem“ sicherstellen, dass die Patienten in der Apotheke weiterhin ihr gewohntes oder eben das vom Arzt beabsichtigte (generische) Medikament bekommen.

*CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; **EMA: European Medicines Agency

Quellen

1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA): *Guideline on the investigation of bioequivalence*, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. veröffentlicht 20. Jan. 2010

2 Buhmann C et al., *Das Aut-idem-Problem in der Parkinson-Therapie*. *Akt Neurol* 2013; 40: 333-337

IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

Quelle u. a.: Jost W.: Morbus Parkinson: Bei Präparatwechsel identische Zubereitung bevorzugen. *Neuro-Depesche* Ausgabe 5/2014

Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Höchberg mit freundlicher Unterstützung der Orion Pharma GmbH Hamburg

Therapieresistente partielle Anfälle

Anfallsreduktion durch Fokus-Stimulation



Sauberes Trinkwasser

12-05-2014 Trotz erheblicher Verbesserungen in den letzten beiden Dekaden haben weltweit 748 Millionen Menschen keinen Zugang zu sauberem Trinkwasser, berichten jetzt WHO und UNICEF. Jeweils etwa die Hälfte von ihnen lebt in Afrika (Subsahara) und in Asien. Darüber hinaus verfügen etwa 2,5 Milliarden Menschen, mithin ein Drittel der Weltbevölkerung, über keine Toiletten. Sauberes Wasser und eine Basishygiene sind wesentliche Bedingungen für die Bekämpfung von Krankheiten wie Cholera, Typhus, Darmentzündungen etc.

EMG-kontrollierte Armprothese

09-05-2014 Die FDA hat jetzt die erste EMG-kontrollierte Armprothese als Medizinprodukt zugelassen. Durch die Steuerung über EMG-Elektroden und Rückmeldungen von Sensoren zur Lage im Raum und zur Muskelkraft sind zehn simultane Aktivierungen und damit sehr komplexe, nahezu natürliche Greifbewegungen möglich. In einer Studie an Kriegsveteranen war zuvor die Tauglichkeit zur Verrichtung von Alltagsfunktionen wie Essenzubereitung, Körperpflege etc. (Zuwachs um 90%) nachgewiesen worden.

Fettvorhersage für die EU

09-05-2014 Einer Studie zufolge wird die Rate an übergewichtigen Menschen in nahezu jedem EU-Land in den nächsten 15 Jahren ansteigen. Die niedrigste Adipositas-Prävalenz für Männer wird sich in den Niederlanden und in Belgien mit 15% ergeben, für Frauen in Rumänien mit 10%. Von einem jeglichen Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) betroffen werden 2030 etwa 75% der Männer im UK, 80% in Spanien, Polen und Tschechien sowie 90% in Irland sein (bei ganz ähnlichen Raten für die Frauen). Aufgrund teilweise unzureichender Daten könnten diese Schätzungen sogar deutlich zu niedrig sein.

Antibiotika-Resistenzen

30-04-2014 Obwohl die zunehmenden Antibiotika-Resistenzen seit Langem als ernstes globales Problem erkannt wurden, hat sich kaum etwas geändert. Einem WHO-Bericht zufolge, der auf Daten aus 114 Ländern basiert, sind in einigen Ländern etwa 50% der Carbenem-Antibiotika gegen *Klebsiella pneumoniae* und der Fluoroquinolone gegen *E. coli* unwirksam. Cephalosporine als Ultima ratio bei Gonorrhö sind u. a. in Österreich, Australien, Kanada, Frankreich, Japan, Norwegen, Südafrika, Slowenien, Schweden und im UK schon vollkommen unwirksam.

Mit einem responsiven Neurostimulations-System (RNS) werden bei beginnender epileptischer Aktivität epileptogene Foci in kortikalen Regionen stimuliert, um die Aktivitätsausweitung und Anfallsentstehung zu unterbinden. Epileptologen aus Los Angeles prüften nun die Wirksamkeit und Sicherheit dieser invasiven Methode. Über zwei Jahre ergab sich eine deutliche, im Verlauf sogar zunehmend stärkere Anfallsreduktion.

An der multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie nahmen Patienten mit medikamentös nicht ausreichend kontrollierbaren Anfällen mit Ursprung in einem oder zwei epileptischen Foci, zumeist in mesialen Temporallappenregionen, teil. Einen Monat nach der Implantation der sensitiven subduralen „Cortical strips“ wurden 191 von ihnen im Verhältnis 1:1 zu einer aktiven RNS der jeweils identifizierten Foci oder einer Scheinstimulation über vier Monate randomisiert. Nach insgesamt fünf Monaten wurden alle Patienten in einer offenen Verlängerung dauerhaft für zwei Jahre stimuliert.

Am Ende der Doppelblindphase (n = 187) waren die Anfälle gegenüber Baseline in der aktiven RNS-Gruppe um 37,9% reduziert, unter der Scheinstimulation aber nur um 17,3% (p = 0,012). In der offenen Studienphase betrug die mediane prozentuale Anfallsreduktion gegenüber dem Ausgangszustand nach einem Jahr 44% und nach zwei Jahren 53% (p < 0,0001). Dies war von der Fokuslokalisation und Medikationsänderungen praktisch unabhängig. 16 Patienten (9%) waren am Ende über mindestens drei Monate anfallsfrei, bei 13 (7%) nahmen die Anfälle maßgeblich zu. Die Lebensqualität nach dem Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-89) war sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Jahr signifikant höher (p < 0,001).

Unerwünschte Ereignisse (UE) stimmten mit den bekannten Risiken implantierter Geräte, sonstiger antiepileptischer Behandlungen und der Anfälle an sich überein. Wie die Autoren hervorheben, kam es zu keinen negativen Effekten auf die neuropsychologischen Funktionen wie visuelles und verbales Gedächtnis, Sprache und kognitive Flexibilität sowie auf die Stimmung nach dem Beck Depression Inventory II (BDI-II) oder dem Profile of Mood States (POMS). Teils besserten sich diese Parameter sogar.

Die Rate an ernstesten UE unterschied sich zwischen der echten und der Scheinstimu-



lation anfänglich nicht, sie lag am Ende bei 2,5% und umfasste lokale Infektionen und intrakranielle Blutungen, die zumeist folgenlos ausheilten. Sechs Patienten verstarben; vier an einem SUDEP, einer an Suizid und einer an einem Lymphom. JL

R Heck CN et al.: Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* (2014) [Epub ahead of print 22. Feb. 2014; doi: 10.1111/epi.12534]

X Bestellnummer der Originalarbeit 140633

Zertifizierungsfrage 6: Die prozentuale Anfallsverringerng und die Rate an Anfallsfreiheit lagen nach zwei Jahren bei

- A 44% bzw. 53%
- B 9% bzw. 7%
- C 44% bzw. 9%
- D 53% bzw. 9%
- E 53% bzw. 7%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

? 30 bis 40% aller Patienten mit fokal beginnenden Krampfanfällen sind nach ILAE-Kriterien therapieresistent. Mit einer schnell einsetzenden, im Lauf der Zeit zunehmenden, und mit mehr als 40% bzw. 50% beachtlichen Anfallsreduktion war die RNS-Stimulation sehr wirksam, wurde zudem gut vertragen und zeigte eine zumindest akzeptable Sicherheit. Damit bietet die RNS gerade therapierefraktären Patienten, die für eine Epilepsiechirurgie nicht in Frage kommen, eine zusätzliche Chance.

Gute Schwingungen bei ADHS

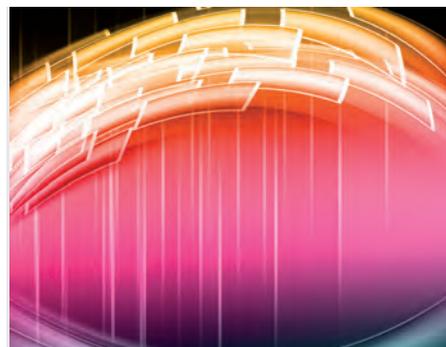
Ganzkörpervibration bessert die Aufmerksamkeit

Können die etablierten Therapiemethoden bei ADHS durch spezielle körperliche Maßnahmen unterstützt werden? In den Niederlanden wurde nun bei erwachsenen ADHS-Erkrankten untersucht, ob Ganzkörpervibrationen (Whole Body Vibration, WBV) die gestörte Aufmerksamkeit und andere ADHS-Symptome/-Parameter verbessern.

Bei Sportlern bessert die WBV verschiedene physiologische Parameter und Funktionen wie Sauerstoffaufnahme, Herzrate, Blutdruck, Perfusion etc. sowie Gleichgewicht, Beweglichkeit und Haltungskontrolle. Zur Besserung kognitiver Funktionen

liegen kontroverse Studienresultate vor, teils kam es sogar zu Verschlechterungen.

An der aktuellen Studie zur WBV nahmen 14 erwachsene ADHS-Patienten und 83 gesunde Kontrollen im durchschnittlichen Alter von ca. 24 bzw. 22 Jahren teil. Vier wur-



den mit einem Stimulans behandelt. Die Teilnehmer setzten sich für die WBV auf einen Stuhl, der auf einer vibrierenden Plattform montiert war. Sie wurden mehrmals 2 Minuten lang passiv einer WBV (Frequenz: 30 Hz, vertikale Vibrationsamplitude: 0,4 bis 0,6 mm) oder als Kontrollkondition einer Ruhephase ausgesetzt. Die Aufmerksamkeit wurde anhand der Ergebnisse des Stroop Color-Word Interference Task zur Inhibitionskontrolle bestimmt, der direkt nach der WBV durchgeführt wurde.

In den Tests schnitten die Patienten generell schlechter ab als die Gesunden. Die zweiminütige WBC hatte sowohl bei den Patienten als auch bei den Gesunden gegenüber der Ruhephase einen signifikanten positiven Effekt auf die Aufmerksamkeit ($p = 0,001$ bzw. $p \leq 0,001$) mit einer mittleren Effektgröße bei den Patienten ($d: 0,64$) und einer kleinen bei den Gesunden ($d: 0,44$). Die Wirkung war bei den drei ADHS-Subtypen und bei Männern wie Frauen etwa gleich groß. Ansonsten fanden sich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. JL

S Fuermaier AB et al.: Good vibrations - effects of whole body vibration on attention in healthy individuals and individuals with ADHD. *PLoS One* 9 (2014) e90747 [Epub ahead of print; 28. Feb. 2014; doi: 10.1371/journal.pone.0090747]
X Bestellnummer der Originalarbeit 140634

ADHS und Beruf

Kasuistik zeigt: multimodale Therapie unterstützt Patienten

Das ADHS beginnt zwar in der Kindheit, kann aber durchaus bis in das hohe Lebensalter persistieren. Wie die Erkrankung die Patienten unter anderem auch im Beruf beeinträchtigt und welche Symptomkonstellationen den Arzt an eine ADHS denken lassen sollten, wurde bei der Case Conference ADHS 2014 verdeutlicht.

Entgegen früherer Annahmen begleitet das ADHS rund die Hälfte bis sogar ein Drittel aller betroffenen jugendlichen Patienten auch während des Erwachsenenalters. Welche Probleme ein ins Erwachsenenalter persistierendes ADHS für den Betroffenen im Berufsleben bringen kann, zeigte Dr. Bernhard Kis, Göttingen, anhand einer Kasuistik: der 45-jährige Patient stellte sich wegen zunehmender Organisations- und Konzentrationsproblemen im Beruf als Lebensmittelkontrolleur in der ADHS-Sprechstunde vor. Er berichtete von Konflikten mit Vorgesetzten und Kunden (Einhalten von Fristen). Die bestehende Innere Unruhe konnte er bis jetzt durch den Außendienst kompensieren.

Das Essener Interview zur schulbezogenen Biografie (EIS-B) ergab Formulierungen wie „arbeitet nicht sorgfältig und übersichtlich genug“, „stört die Klasse“ und „es fiel im noch schwer, sich an die Klassenregeln zu halten“. Dies wies auf ein ADHS in der Kindheit hin. Die neuropsychologische Testbatterie umfasste Messung der Aufmerksamkeitsleistungen sowie der kognitiven und behavioralen Inhibitionsleistung mittels Wiener Testsystems (WTS) sowie der Untertests Alertness (WAF), Daueraufmerksamkeit (DAUF), geteilte Aufmerksamkeit

(WAFG) und INHIB (Inhibition).

Es ergaben sich deutliche Defizite bei der Aktivierung der Aufmerksamkeit, starke Defizite bei der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten (DAUF), Probleme bei der Aufteilung der Aufmerksamkeit sowie einen stark defizitären Inhibitionsprozess.

Nach DSM-IV-TR ergab sich für das Kindes- und Jugendalter sowie das Erwachsenenalter ein ADHS. Aufgrund dieser Diagnose erhielt der Patient eine psychopharmakologische als auch psychiatrische (regelmäßige supportive Gespräche) Behandlung. Auf Methylphenidat (initial 10 mg/d, bis zu 40 mg/d) reagierte der Mann mit einer Response hinsichtlich der Konzentrationsstörungen und der inneren Unruhe. Er berichtete, dass er seinen Arbeitsalltag nun besser strukturieren und mehr Fristen einhalten könne. In einer Gruppentherapie führte er ein Achtsamkeitstraining durch. Er lernte Strategien zur Verbesserung der Konzentration und des Gedächtnisses, die er erfolgreich in seinen beruflichen Alltag transferieren und integrieren konnte. GS

„Case Conference ADHS 2014“, München, 05.04.2014. Veranstalter: Medice
Methylphenidat: Medikinet®, Medikinet® adult, Medikinet® retard

?! Etablierte Pharmakotherapien und nicht-medikamentöse Behandlungen wie die CBT können viele ADHS-Symptome maßgeblich bessern, doch in der Regel wird das Niveau Gesunder nicht erreicht. Daher besteht Bedarf an zusätzlichen Therapien. Die propriozeptive Stimulation durch die WBV erwies sich in dieser kleinen Studie als eine vielversprechende, überall verfügbare, kostengünstige und auch bei Kindern sichere Methode zum „Cognitive enhancement“, die auch bei ADHS-Patienten – und anderen Krankheitsbildern? – wirksam zu sein scheint.



Diffusionsgewichtete Bildgebung bei RLS

Axonverlust und Myelinabbau in der weißen Substanz?

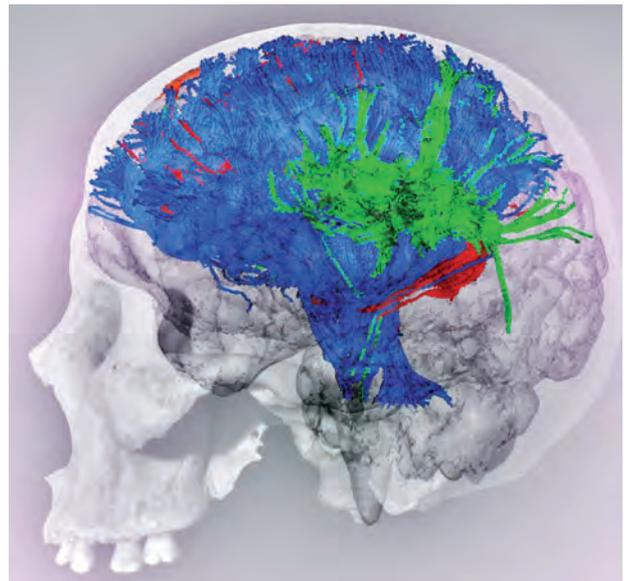
Frühere Studien hatten beim RLS Veränderungen der weißen Substanz (White Matter, WM) ergeben. Ein internationales Forscherteam unterzog nun RLS-Patienten einem Diffusion Tensor Imaging (DTI) mit einem 3,0 Tesla-Gerät zur Beurteilung der Gewebeintegrität in verschiedenen relevanten Hirnregionen.

Eingeschlossen wurden 22 koreanische Patienten im Durchschnittsalter von ca. 54 Jahren, die seit durchschnittlich 10,8 Jahren an einem RLS (durchschnittlicher IRLS-Score: 25,5) litten, und 22 altersentsprechende Kontrollen. Mit einer Voxel-basierten Analyse der DTI-Daten wurde die fraktionale Anisotropie (FA) sowie die axiale und radiale Diffusivität (AD bzw. RD) verschiedener Hirnareale berechnet. Die FA gilt als Marker der Gewebeintegrität. Die AD bzw. RD spiegelt die parallel bzw. quer perpendikular zu den Axonen vorliegende Wasserdiffusivität wider, wobei eine erhöhte RD oft als Demyelinisierung innerhalb der WM interpretiert wird und eine erhöhte AD als eine Verringerung der Axondichte bzw. eine Vergrößerung des extraaxonalen Raumes.

Die Gruppe der RLS-Patienten zeigte gegenüber den Kontrollen eine signifikant verringerte FA der WM im Genu des Corpus callosum, im Putamen und frontal in der dem Gyrus frontalis inferior nahegelegenen WM (Brodmann-Areal 10) (jeweils $p < 0,05$). In den Regionen mit reduzierter FA fielen sowohl die AD- als auch die RD-Werte höher aus als in der Kontrollgruppe.

Die weitere Auswertung der DTI-Befunde und der klinischen RLS-Merkmale ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen der FA im Frontalhirn und der RLS-Schwere nach der ILRS ($r = -0,440$; $p < 0,001$) sowie eine positive Assoziation zwischen den frontalen AD und den ILRS-Werten ($r = 0,304$; $p < 0,004$). JL

S Chang Y et al.: Altered white matter integrity in primary restless legs syndrome patients: diffusion tensor imaging study. *Neurol Res* (2014) [Epub ahead of print: Feb. 2014; doi:



1743132814Y0000000336]
X Bestellnummer der Originalarbeit 140636

Zertifizierungsfrage 7:
Die RLS-Schwere korrelierte allein mit den frontal bestimmten

- A FA-Werten
 B AD-Werten
 C RD-Werten
 D AD- und RD-Werten
 E FA- und AD-Werten

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

?! Diese DTI-Befunde deuten darauf hin, dass es bei RLS-Patienten zu mikrostrukturellen Veränderungen der WM im Corpus callosum und frontalen Regionen kommt, die einerseits auf eine Verringerung der Axondichte und andererseits auf einen Verlust an Myelin hindeuten. Damit werden frühere Studienresultate, die auf MRT- oder niedriger auflösenden DTI-Verfahren beruhten, weitgehend bestätigt. Eine Verbindung mit den klinischen RLS-Symptomen erscheint zumindest möglich. Eine Demyelinisierung wird im Übrigen u. a. auch mit dem bei RLS-Patienten häufig nachgewiesenen regionalen Eisenmangel in Verbindung gebracht.

Foto: mauritius-images



www.kompetenznetz-schizophrenie.de

Hier findet sich das Neueste zur Psychose-Forschung in Deutschland. Sie wollen sich beteiligen? Aktuell wird im Rahmen des KNS-Service für die Teilnahme an einer Studie „zur Überprüfung eines online-trainings zur Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit für Menschen mit Psychose“ geworben.



www.schizophrenia.com

Diese Website bietet eine sehr bunte Mischung von Hintergrundinformationen, Nachrichten, Studien- und Veranstaltungsberichten. Aktuell gibt es hier ein Video mit einem Gespräch zwischen APA-Präsident Prof. Jeffrey Lieberman und Nobelpreisträger Dr. Eric Kandel vom auf dem APA-Kongress 2014 in New York.



www.psychose.de

Diese Webadresse bietet den Besuchern auf hohem fachlichem Niveau bei verständlicher Sprache die Grundlagen des derzeitigen Schizophrenie-Verständnisses und durchaus auch weiterführende Ansätze. Nicht zuletzt werden auch praktische Tipps vermittelt.

www.dgppn.de

An der Website der DGPPN kommen Sie bei psychiatrischen Themen nicht vorbei. Hier können Sie u. a. den aktuellen Stand zur Erstellung der Leitlinie „Schizophrenie“ verfolgen: Die alte Behandlungsleitlinie von 2005 ist 2010 abgelaufen, die kombinierte S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) soll erst 2016 erscheinen.

FinanzierungsCheck für Immobilien.

Jetzt
günstige Zinsen
für die Zukunft
sichern!

Immobilienfinanzierungen auf den neuesten Stand bringen.

Ihre persönliche Situation hat sich geändert oder neue Herausforderungen erwarten Sie? Gemeinsam stellen wir Ihre Finanzierung auf den Prüfstand, damit auch weiterhin alle Bausteine zusammenpassen. Außerdem können Sie sich schon heute günstige Zinsen und staatliche Förderungen für die Zukunft sichern.

Mehr Informationen erhalten Sie unter:
www.apobank.de/immobilien

Weil uns mehr verbindet.



deutsche apotheker-
und ärztebank

Woo-Ttum Bittner, Zahnarzt, Berlin,
Mitglied der apoBank



Akute Angstattacken bei Arachnophobie

Schnelle Anxiolyse mit dem Atypikum Quetiapin

Eine Angstattacke wird akut häufig mit potenziell abhängig machenden Benzodiazepinen behandelt. Mit Hilfe einer virtuellen Spinnen-Exposition wurde nun in einer deutschen Proof of Concept-Studie geprüft, ob das atypische Antipsychotikum Quetiapin Angstsymptome bei Arachnophobie unmittelbar reduzieren kann.

In der plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 58 Patienten (Alter 18–70 Jahre, etwa 80% Frauen) mit einer gemäß den DSM-IV-TR-Kriterien diagnostizierten

Arachnophobie zu gleichen Teilen zu einer Quetiapin- und einer Plazebogrupper randomisiert. Kurz vor dem 180-minütigen virtuellen Spinnenkontakt per Head-Mounted-

? Trotz des Versagens im primären Studienendpunkt könnte Quetiapin eine Akuttherapieoption für Angstpatienten sein, für die Benzodiazepine z. B. aufgrund einer Suchtgefahr eher nicht in Frage kommt.

Display bekamen die Probanden entweder eine Einzeldosis von 100 mg Quetiapin mit retardierter Freisetzung (XR) oder Plazebo.

Während des Betrachtens der animierten Spinne wurden über die ersten 110 Sekunden die Hautleitfähigkeit und die Pulsrate gemessen. Primärer Endpunkt war die Angstabnahme nach einer Visuell-Analog-Skala (VAS). Außerdem wurden die aktuelle Befindlichkeit mit der Subjective Units of discomfort Scale (SUDS) abgefragt. Zu Beginn sowie direkt nach der Exposition wurden u. a. das Fear of Spiders Questionnaire (FSQ), das Beck Anxiety Inventory (BAI), das Acute Panic Inventory (API), der Profile of Mood States (POMS), der Anxiety Sensitivity Index (ASI) und ein Fragebogen zur Ekelempfindlichkeit (FEE) eingesetzt.

Die Exposition löste eine beträchtliche Angst aus. Nach der VAS-Angstskala ergab sich unter Quetiapin aber kein signifikanter Unterschied zu Plazebo. Die Fragebögen- und Skalen-Ergebnisse zeigten immerhin deutliche angstlösende Effekte bei den somatischen Symptomen. Eine deutlich geringere Angstzunahme als in der Plazebogruppe konnte dagegen nur mit der SUDS dokumentiert werden ($p = 0,02$). Nur bei der Hautleitfähigkeit, nicht jedoch bei der Herzfrequenz ließ sich ein signifikanter Effekt der Atypikum-Gabe feststellen.

Die geschilderten Quetiapin-Wirkungen setzten rasch ein. Das Atypikum wurde generell gut vertragen, unerwünschte Ereignisse wie z. B. Kopfschmerzen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf.

In dieser Studie wurde übrigens auch der Einfluss des (in den Gruppen gleich verteilten) COMT-val158met-Genotyps untersucht. GG-Allel-Träger (val/val) wiesen zu Beginn eine stärkere Angst auf als Personen mit mindestens einem A-Allel (val/met, met/met). Sie sprachen auch besser auf das Atypikum an als AG/AA-Träger. **NW**

R Diemer J et al.: Acute anxiolytic effects of quetiapine during virtual reality exposure – a double-blind placebo-controlled trial in patients with specific phobia. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 (2013) 1551-1560

X Bestellnummer der Originalarbeit 140601

CAVE**Benzodiazepin-Anxiolytika bei Älteren****Risiko für Hüftfrakturen verdoppelt**

In einer landesweiten prospektiven Kohortenstudie der Universität Bergen wurde untersucht, inwieweit die Einnahme von Anxiolytika und Hypnotika das Hüftfraktur-Risiko älterer Menschen in Norwegen erhöhen. Unter den Anxiolytika scheinen die kurz wirkenden Benzodiazepine am gefährlichsten zu sein.

Ausgewertet wurden alle 906 422 vor 1945 geborene Norweger. Die Hüftfraktur-Raten wurden zu den Daten des nationalen Verordnungsregisters NorPD (2004–2010) zu Anxiolytika (meist Benzodiazepine) und Hypnotika in Beziehung gesetzt. Das über das Maß in der Bevölkerung hinausgehende Risiko wurde anhand der Standardisierten Inzidenz-Ratio (SIR) ausgedrückt. Ausgeschlossen waren die Medikamente Clomethiazol, Chlordiazepoxid, Lorazepam, Bromazepam, Clonazepam, Meoprobamat, Busperion, Barbiturate, Flurazepam, Triazolam, Zaleplon und Scopalamine.

39 938 Personen (4,4%, Durchschnittsalter: 80,3 Jahre, 67% Frauen) erlitten eine Hüftfraktur. 204 532 Personen (23%) erhielten ein Anxiolytikum (69% Frauen) und 275 372 (30%) ein Hypnotikum (67% Frauen). Das Risiko für eine Hüftfraktur war bei Hypnotikum-Einnahme (Zolpidem und Zopiclon sowie Nitrazepam, Flunitrazepam und Midazolam) erhöht (SIR 1,2), aber stärker noch bei Einnahme von Anxiolytika (Diazepam, Oxazepam und Alprazolam sowie Hydroxyzin) (SIR: 1,4). Am höchsten war das Exzess-Risiko bei den kurz wirkenden Benzodiazepinen (HWZ < 24 h) Oxaze-

pam, Alprazolam und Midazolam (SIR 1,5; 95%-Konfidenzintervall 1,4–1,6). Etwa 3% aller Hüftfrakturen ließen sich auf die Medikamenten-Exposition beziehen.

Unter Einfluss der – gemeinhin als weniger problematisch angesehen – Benzodiazepinartigen „Z-Hypnotika“ (wie Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon) war das Hüftfraktur-Risiko nachts deutlich stärker erhöht als tagsüber (SIR 1,3 vs. SIR 1,1). Dieser Zusammenhang bedarf den Autoren zufolge aber der Überprüfung.

Fazit: Anxiolytika und Hypnotika werden in Europa immer noch in großem Umfang eingesetzt – mit dem Lebensalter zunehmend und besonders häufig im Pflegeheim. Neben anderen Nebenwirkungen und Gefahren, z. B. einer Abhängigkeitsentwicklung, spricht auch das deutlich erhöhte Frakturrisiko für eine eher restriktive, im Einzelfall sorgfältig abzuwägende Verordnung von Anxiolytika und Hypnotika einschließlich der „Z-Hypnotika.“ **JL**

S Bakken MS et al.: Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* (2014) [Epub ahead of print: 9. Mai 2014; doi 10.1007/s00228-014-1684-z]

X Bestellnummer der Originalarbeit 140637



Akute Niereninsuffizienz bei Schlaganfall

Häufigere Behinderung und höhere Mortalität

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall geht die Entwicklung einer Niereninsuffizienz erfahrungsgemäß mit einem deutlich schlechteren Outcome einher. Wie häufig ist hier ein Nierenversagen und mit welchen Auswirkungen ist zu rechnen?

Ausgewertet wurden die Daten von allen 7 068 334 Krankenhaus-Patienten, die zwischen 2002 und 2010 einen ischämischen Hirninfarkt als primäre Entlassungsdiagnose hatten. Verglichen mit den übrigen wurden jene 372 223 mit einer zusätzlichen neuen Diagnose einer Niereninsuffizienz (NI) (Inzidenz: 5,3%). Diese war definiert als ein Serum-Kreatinin-Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl in den letzten 48 h oder um das 1,5-fache der Basiswerte in den letzten 7 Tagen oder ein Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über mindestens 6 Stunden. Unter den Betroffenen mussten sich 2364 (0,6%) einer Dialyse unterziehen.

Die Patienten mit NI waren um etwa zwei Jahre älter, wiesen häufiger komorbide Erkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz etc.) auf und wurden mit invasiveren Methoden (Intubierung, Bluttransfusionen etc.) behandelt. Sie hatten eine erhöhte Komplikationsrate (Embolien, Herzinfarkte, GI-Blutungen, Sepsis etc.) und nicht zuletzt einen längeren Klinikaufenthalt (6 ± 19 vs. 4 ± 10 Tage).

Der Studienhypothese entsprechend nahmen die Patienten mit NI einen deutlich ungünstigeren Verlauf: Signifikant höher war u. a. der Anteil an Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Behinderung (41,3% vs. 30%; $p < 0,0001$) und mit einer intrazerebralen Blutung (1,0% vs. 0,5%; $p < 0,0001$). Außerdem war die Mortalität in der Klinik bei den NI-Fällen deutlich höher (8,4% vs. 2,9%; $p < 0,0001$).

Auch nach Adjustierung auf die Gruppenunterschiede in diversen Risikovariablen in der Regressionsanalyse waren die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten gegenüber den Patienten ohne NI signifikant größer: Um 30% für eine mittelschwere bis schwere Behinderung (Odds Ratio: 1,3; 95%-Konfidenzintervall: 1,3–1,4; $p < 0,0001$), um 40% für eine intrazerebrale Blutung (OR: 1,4;



95%-KI: 1,3–1,6; $p < 0,0001$) und um 120% für ein Versterben im Krankenhaus (OR: 2,2; 95%-KI: 2,0–2,2; $p < 0,0001$). JL

Saeed F et al.: Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke* (2014) [Epub ahead of print: 11. März 2014; doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004672] X Bestellnummer der Originalarbeit 140638

Zertifizierungsfrage 8: Patienten mit NI hatte eine signifikant erhöhte Odds Ratio für

- A eine mittelschwere bis schwere Behinderung
- B eine intrazerebrale Blutung
- C ein Versterben in der Klinik
- D alle Aussagen sind richtig
- E alle Aussagen sind falsch

Zertifizierungsfrage 9: Die Mortalität im Krankenhaus betrug bei NI vs. Nicht-NI-Fällen

- A 41,3% vs. 30%
- B 8,4% vs. 2,9%
- C 41,3% vs. 2,9%
- D 8,4% vs. 0,5%
- E 1,0% vs. 0,5%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

Schlaganfall: Den Blutdruck enger kontrollieren

Ein hoher Blutdruck zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für einen Schlaganfall und ein Rezidiv. Dass gerade diese Patienten viel zu oft nicht optimal eingestellt sind, wurde durch die Studie Vitamin Intervention for Stroke (VISP) belegt.

In dieser Post-hoc-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schlaganfallrezidiv als primärer Endpunkt bzw. Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskuläre Todesursache als kombinierter sekundärer Endpunkt untersucht. Hierfür wurden 3680 Personen, die vor < 120 Tagen einen Schlaganfall erlitten hatten, nach 1, 6, 12, 18 und 24 Monaten kontrolliert. Sie wurden nach der Zahl der Visiten mit guter Druckkontrolle ($< 140/90$ mmHg) unterteilt. Nur bei 30% der Teilnehmer war der Blutdruck bei $\geq 75\%$ der Follow-up-Messungen gut eingestellt.

Gegenüber Patienten mit Werten $> 140/90$ mmHg im Follow-up hatten jene mit Werten darunter ein geringeres Risiko für einen erneuten Schlaganfall (Hazard Ratio: 0,76; 95%-KI: 0,59–0,98) oder für den sekundären Endpunkt (HR 0,76; 95%-KI 0,62–0,92). Bei Patienten mit systolischem Baseline-Wert > 153 mmHg war das Risiko für Errei-

chen des primären und sekundären Endpunktes geringer, wenn der Blutdruck häufiger gut eingestellt war. War dies bei $\geq 75\%$ der Messungen der Fall, war das Risiko gegenüber jenen mit $< 25\%$ der Messungen praktisch halbiert (HR: 0,46; 95%-KI: 0,26–0,84 bzw. HR: 0,51; 95%-KI 0,32–0,82). Je höher der Blutdruck zu Beginn war, desto ausgeprägter war der Zusammenhang. Ab Werten < 132 mmHg existierte dieser nicht. NW

Towfighi A: Consistency of blood pressure control after ischemic stroke: prevalence and prognosis. *Stroke* (2014) [Epub ahead of print: 27. März 2014; DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001900] X Bestellnummer der Originalarbeit 140541

Wie die Autoren ausführen, reichen halbjährliche Blutdruck-Kontrollen bei Schlaganfallpatienten eventuell nicht aus. Der Blutdruck sollte deshalb ggf. in kürzeren Abständen kontrolliert werden – durchaus auch durch Selbstmessungen.

?! Mit einer deutlich niedrigeren Prävalenz als in vergangenen Studien (ca. 15%) entwickelte hier etwa jeder 20. Schlaganfall-Patient während der mehrtägigen Klinikbehandlung ein NI. Die Betroffenen schnitten hinsichtlich Behinderung, Blutungen und vor allem der Sterblichkeit schlechter ab. Dies könnte evtl. auf einem direkten Effekt auf das betroffene Hirngewebe beruhen: Tiermodelle zeigen bei Nierenversagen u. a. vermehrte entzündliche Prozesse, Mikrogliose und funktionelle Hirnveränderungen. Es sollte nun geprüft werden, wie sich ein NI am besten verhindern lässt und ob dadurch das Outcome der Patienten verbessert wird.

66. Annual Meeting der AAN 26.4.–3.5.2014 in Philadelphia/USA

„Connecting All of Neurology“

Unter diesem nicht unbescheidenen Kongressmotto traf sich Ende April bis Anfang Mai die Internationale Neurologenszene in Philadelphia. Einige Highlights neben der Therapie der Multiplen Sklerose, die wieder eine enorme Dominanz hatte und hier ausgeklammert bleibt, seien hier kurz berichtet.

Die folgenden Beiträge wurden verschiedentlich hervorgehoben.

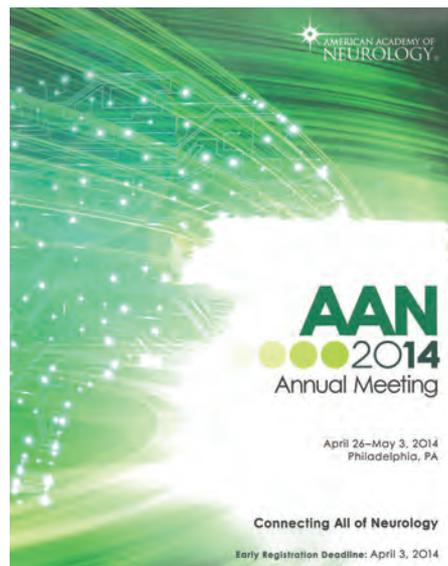
Neuer PET-Tracer zur Demenz-Diagnostik

Offenbar kann der negative Befund einer PET-Untersuchung mit dem neuen, jüngst von der FDA zugelassenen PET-Tracer F^{18} -Florbetaben mit hoher Sicherheit die Anwesenheit von Alzheimer-typischen Amyloid-beta ($A\beta$)-Ablagerungen ausschließen und so zur Differenzialdiagnostik bei Patienten mit klinischen demenziellen Syndromen beitragen. Dies ist die Erkenntnis aus einer Studie, die bei der Emerging Science Session des AAN präsentiert wurde. Sie umfasste 74 Personen, von denen 57 eine neuropathologisch bestätigte Alzheimer-Demenz (AD), drei eine Lewy-Körperchen-Demenz und sechs eine andere Demenz aufwiesen. Acht Freiwillige waren demenzfrei. In diesem Kollektiv deckten sich die PET-Befunde äußerst eng mit den Autopsie-Befunden. Der positive Florbetaben-Befund stimmte bei 46 der 47 Personen mit dem $A\beta$ -Nachweis in der Autopsie überein. Dies entspricht einer Sensitivität von 98%. Umgekehrt waren die Scans bei 24 der 27 Personen ohne $A\beta$ -Last korrekt negativ, so dass die Spezifität 89% beträgt. 24 der 25 negativen Scans waren korrekt, daraus resultierte ein sehr hoher negativer Vorhersagewert von 96%.

Carotis-Stenose wirklich stumm?

Die Ultraschalluntersuchung älterer Menschen ergab, dass eine klinische stumme Carotis-Verengung durchaus mit relevanten kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen kann. Die bei einem „Data blitz“ vorgestellten Daten belegen bei 67 Patienten (ohne zerebrovaskuläre Erkrankung) mit einer unilateralen Plaque-bedingten Carotis-Stenose $\geq 50\%$ ohne neurologische Symptome gegenüber den Kontrollen erhebliche Beeinträchtigungen in den Domänen Lernen/Gedächtnis und in motorischen Reaktionszeiten/der Informationsverarbeitungsgeschwin-

digkeit sowie in einem zusammengesetzten neurokognitiven Score. Dabei waren die Effektgrößen der Unterschiede nach Cohen's d mit Werten von 0,48, 0,69 bzw. 0,52 mittelgroß bis groß. Die Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen verfehlten dagegen knapp die Signifikanz. Die Autoren



machen von den Plaques ausgehende Mikroembolisierungen oder Perfusionsstörungen oder beides für die kognitiven Defizite verantwortlich. Die Ergebnisse sprechen für ein vermehrtes Screening.

Acetazolamid gegen IIH

Das von *Natalia Rost*, Vice-Chair des AAN Science Committee, bei der Pressekonferenz „Top Research to Watch“ hervorgehobene randomisierte, doppelblinde Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial hat gezeigt, dass Acetazolamid Placebo in der Verbesserung der Sehfähigkeit signifikant überlegen ist. Eine IIH betrifft vorwiegend Frauen im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt (Inzidenz: 10–20/100,000), oft Übergewichtige. Der Carbonanhydrase-Hemmer senkt den Hirndruck und konnte in der von *Dr. Michael Wall* in der Clinical Trials

Plenary Session vorgestellten Studie in der sehr hohen Dosierung von bis zu 4 g/d über bis zu sechs Monate die Sehstörungen massiv bessern und sogar einer weiteren Verschlimmerung der Symptome, i. e. Visus-Verschlechterung, vorbeugen.

Mg half nicht bei Schlaganfall

Prof. Jeffrey L. Saver vom Stroke Center der University of California Los Angeles stellte in Philadelphia die Phase-III-Studie Field Administration of Stroke Therapy–Magnesium (FAST–MAG) vor, mit der untersucht werden sollte, ob innerhalb von einer Stunde nach Einsetzen des Schlaganfalls verabreichtes Magnesium die Nervenzellen schützt. Bei 1700 Patienten war Magnesium (4 g über 15 Minuten) von Rettungskräften, in Notaufnahmen und Ambulanzen gegeben worden. Unglücklicherweise, so *Saver*, erwies sich die frühe Magnesium-Gabe nicht als neuroprotektiv. Zwischenergebnisse waren noch sehr positiv ausgefallen, doch schließlich wurde der primäre Endpunkt, eine verringerte neurologische Behinderung nach drei Monaten, nicht erreicht, die Werte der modified Rankin scale (mRS) waren mit 2,7 in beiden Gruppen gleich. Er nimmt an, dass das Mg die Blut-Hirn-Schranke nicht schnell genug passiert, um wirken zu können.

Licht für Parkinson-Patienten

Bis zu 90% aller Parkinson-Patienten leiden unter Schlafstörungen sowie einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus, die die Alltagsbewältigung und Lebensqualität erheblich verschlechtern können. Nun zeigt eine Studie, dass die bei Depression eingesetzte Lichttherapie auch die schlafstörungsbedingte Tagesmüdigkeit maßgeblich bessern kann. Bei 30 Parkinson-Patienten kam es unter der zweiwöchigen Lichtexposition (2 x tägl. 1 h mit 5000 lux) zu einer signifikanten, zwei Wochen über das Behandlungsende hinaus anhaltenden Verringerung der Tagesmüdigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale (ESS), erläuterte *Dr. Aleksandar Vidonovic*, Boston, nicht aber unter einer Rotlichttherapie (< 300 lux) als Kontrollkondition. Die durchschnittlichen ESS-Werte sanken unter Verum von 15,6 auf 11,4 ($p = 0,001$), unter der Scheinbehandlung aber nur von 15,5 auf 13,3 ($p = 0,073$). Noch sei es aber deutlich zu früh, diese Lichttherapie allgemein für schlafgestörte Parkinson-Patienten zu empfehlen. JL

Längsschnittstudie zur Depression Jugendlicher

Hirnveränderungen bereits in der Kindheit?

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten bestimmte strukturelle Hinveränderungen vorliegen, die als ursächlicher Faktor für die Entstehung einer Depression zu werten sind – oder aber als deren Konsequenz. Nun wurde im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie bei depressiven Jugendlichen geprüft, ob bereits in der Kindheit Veränderungen der limbischen, striatalen und präfrontalen Regionen vorliegen, die auf die spätere Depression hindeuten.

In einer Risikopopulation von 86 Jugendlichen (41 weiblich), die ursprünglich noch keine Depression entwickelt hatten, wurde im Alter von 12 und von 16 Jahren eine MRT depressionsrelevanter Hirnregionen durch-

geführt. Sie wurden über den Zeitraum bis zum 18. Lebensjahr auf das Auftreten einer Depression nachbeobachtet. 30 der 86 Teilnehmer entwickelten (34%) im Follow-up-Zeitraum (mit durchschnittlich 15,8 Jahren) die erste depressive Episode.

In der Tat zeigten sich in den Scans der Betroffenen zwischen früher (12) und mittlerer (16) Adoleszenz auffällige Volumenveränderungen im Hippokampus, der Amygdala und dem Putamen, unerwarteterweise nicht aber im Präfrontalkortex. So gingen mit der späteren Depression ein im Verlauf vermindertes Hippokampus-Wachstum und eine weniger starke „normale“ Reduktion der Putamengröße (vs. Kontrollen) einher.

Teilweise hatte dabei das Geschlecht

?! Die Längsschnitt-Bildgebungsstudie aus Melbourne legt nahe, dass ein verändertes Wachstum bzw. eine abweichende Entwicklung limbischer und striataler Regionen in der Adoleszenz einen Risikofaktor für die Entstehung einer Depression darstellen. Sie lassen zudem darauf schließen, dass diese neurobiologischen Veränderungen in diesem kritischen Altersabschnitt funktionelle Ausirkungen, z.B. auf das endokrine Stresssystem und damit eine ätiologische Bedeutung haben.

Kognition bei Major Depression

Aufmerksamkeit trotz Remission gestört

Depressive Patienten leiden häufig unter kognitiven Beeinträchtigungen, die trotz klinischer Besserung oft persistieren. Norwegische Psychiater untersuchten nun speziell, ob das verbale Gedächtnis bei remittierten Patienten beeinträchtigt ist.

Bei 31 Patienten mit rezidivierender Major Depression und 31 Gesunden wurde der California Verbal Learning Test (CVLT) durchgeführt (Listen von Worten, die der Patient sofort oder verzögert erinnern muss). Nach der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) befanden sich 13 Patienten in Remission und 18 in Teilremission (durchschnittlicher HDRS: 8,03 Punkte).

Die Patienten zeigten hinsichtlich Lernfähigkeit, Erinnerung und Wiedererkennung gegenüber den Gesunden keine maßgeblichen Unterschiede. Allerdings konnten sie beim ersten Durchgang des sofortigen Erinnerns signifikant weniger Worte nennen als die Kontrollgruppe ($p = 0,016$).

Zu der Schwere der depressiven Symptome nach HDRS bestand dabei keine signifikante Korrelation und auch nicht zu dem Status Remission/Teilremission, wohl aber zu dem (in der Patientengruppe mit 105,5 vs. 115,2 niedrigeren) IQ. Bei der Wiederholung der Tests zeigte sich das sofortige Erinnern nicht mehr beeinträchtigt

5 Hammar A, Ardal G: Verbal memory functioning in recurrent depression during partial remission and remission-Brief report. *Front Psychol* 4 (2013) 652 [Epub ahead of print: 8. Okt. 2013; doi: 10.3389/fpsyg.2013.00652] X Bestellnummer der Originalarbeit: 140640

?! Bei grundsätzlich nicht beeinträchtigtem verbalen Gedächtnis zeigten die (teil-)remittierten Patienten Schwächen beim unmittelbaren Erinnern. Dies spricht dafür, dass nicht das Gedächtnis, sondern die Aufmerksamkeit trotz Remission gestört bleibt – ein wiederholt bei Depressiven erhobener Befund. Auf die Reha (und den Alltag) bezogen, könnten die Betroffenen davon profitieren, Informationen wiederholt vorgetragen zu bekommen.

einen klaren Einfluss. So war mit einer Depression bei den Mädchen ein deutlich verstärktes, bei den Jungen aber ein vermindertes Wachstum der Amygdala verbunden. Nur bei den Mädchen bestand eine Relation zwischen Depression und einem kleineren Volumen des Nucl. accumbens. JL

5 Whittle S et al.: Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry* (2014) [Epub ahead of print: 28. Feb. 2014; doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070920.] X Bestellnummer der Originalarbeit 140639

DNA-Test vor Antidepressiva-Einsatz
Individuelle Diagnostik für zielgenaue Therapie

Ein neuartiger DNA-Test ermöglicht eine Optimierung der Depressionsbehandlung. Er gibt individuell vor Therapiebeginn Aufschluss über die Wirksamkeit von 16 verschiedenen Antidepressiva.

Basis des neuen Labortests* ist die Analyse von Enzymen des Cytochrom-P450-Systems, CYP2C19 und CYP2D6, über die viele Antidepressiva wie mehrere Trizyklika und auch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) metabolisiert werden. Erfolgt der Medikamentenabbau durch eine gesteigerte Enzymaktivität sehr rasch, kann die klinische Wirkung beeinträchtigt werden. Erfolgt er infolge verminderter Aktivität dagegen verzögert, kann der Wirkstoff akkumulieren, so dass das Nebenwirkungsrisiko steigt. Dabei sind verschiedene Abstufungen möglich.

Die genetische Variabilität der Enzymausstattung bietet somit die Chance der Therapieoptimierung, erläuterte Dr. Anna C. Eichhorn, Geschäftsführerin des Unternehmens humatrix, das den Test entwickelt hat. Er wird vom Patienten in der Apotheke gekauft. Nach einer genetischen Beratung durch den Arzt wird eine Blutprobe an das Unternehmen geschickt. Er erhält anschließend detaillierte Angaben, welches Antidepressivum vorraussichtlich wirksam sein wird, bei welchem Wirkstoff Dosisanpassungen notwendig sind und welche Substanz im individuellen Fall nicht gewählt werden sollte. CV Pressekonferenz „1 Jahr STADA Diagnostik – Innovationen für mehr Therapiesicherheit“, PerMediCon (Personalized Medicine Convention), Köln, 20.3.2014, Veranstalter: STADAPharm * STADA Diagnostik Antidepressiva DNA

Mit Nahinfrarotspektroskopie untersucht

Yoga-Atmung führt zur „Hypofrontalität“

Yoga-Übungen haben sich in einer Reihe von Krankheiten als eine sinnvolle Zusatzoption erwiesen. Bei Schizophrenie-Patienten ruft die Yoga-Atemtechnik Kapalabhati kriya offenbar andere hämodynamische Reaktionen hervor als bei Gesunden. Dies ist das Ergebnis einer indischen Studie, in der nicht-invasiv eine funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIR) eingesetzt wurde.

Beim Kapalabhati (KAP) wird die Luft mit Hilfe der Bauchmuskulatur blasebalg-ähnlich in schneller Folge durch die Nase aktiv ausgestoßen. Dadurch erhöhen sich bei Gesunden die Hirnperfusion sowie der Sauerstoffgehalt des Blutes. Zwerchfell und Bauchmuskulatur sollen gestärkt werden, die Konzentrationsfähigkeit soll zunehmen.

Im Rahmen eines Yoga-Retreats erlernten diese Atmung (und andere Yoga-Praktiken) jetzt 14 Männer und vier Frauen mit Schizophrenie und 18 nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad gematchte Gesunde. War es den Teilnehmern möglich, mit einer Frequenz von 120/min und tief genug (mittels

„Brust-Druck-Transducer“ überprüft) zu atmen, wurden sie in das zweiwöchige Training aufgenommen. 17 Patienten nahmen atypische Antipsychotika ein, einer ein Typikum.

Mit Hilfe eines 16-Kanal-fNIR-Systems (FNIR100-ACK-W, je 8 Kanäle pro Seite) wurden die oxyHb-, deoxyHb- und die Gesamt-Hb-Konzentration 5 min vor, während und 5 min nach der einminütigen Schnellatmung im präfrontalen Kortex (PFC) gemessen. Bei den Gesunden nahm die Oxygenierung in allen PFC-Regionen bilateral signifikant zu, in der Schizophrenie-Gruppe ergaben sich darin keine Veränderungen. Bei Letzteren ging allerdings der Desoxyhämoglobin-Ge-

halt im rechten PFC deutlich zurück (deoxyHb rechts: $p = 0,00$). Darüber hinaus zeigte sich während der KAP beidseitig eine jeweils deutlich reduzierte präfrontale Aktivierung (oxyHb rechts: $p = 0,01$; oxyHb links: $p = 0,03$; total Hb rechts: $p = 0,03$; total Hb links: $p = 0,04$). **NW**

B Bhargav H et al.: Frontal hemodynamic responses to high frequency yoga breathing in schizophrenia: a functional near-infrared spectroscopy study. *Front Psychiatry* 5 (2014) 29 [Epub ahead of Print: 24. März: doi: 10.3389/fpsy.2014.00029] X Bestellnummer der Originalarbeit: 140542

?! Nach Ansicht der Autoren könnte diese durch fNIR identifizierbare „Hypofrontalität“ während der Kapalabhati-Atmung möglicherweise helfen, eine klinische Schizophrenie-Diagnose durch einen physiologischen Parameter zu untermauern. Bei echten „Yogis“ hat Kapalabhati im Übrigen einen anderen Effekt: Hier sinkt der oxyHb im PFC bilateral ab, während der desoxyHb ansteigt. Welchen Einfluss die Medikation auf die Studienbefunde hat, ist nur eine der offenen Fragen.

Aripiprazol einmal monatlich

Adhärenz stärken – Rezidive verhindern

Viele Patienten sind mit der antipsychotischen Therapie nicht adhären oder brechen sie ab – und erleiden dann zu einem hohen Prozentsatz Rückfälle. Dass moderne Depot-Antipsychotika wie das einmal monatlich i.m. zu injizierende Atypikum Aripiprazol bei guter Verträglichkeit nicht nur eine wirksame Rückfallprophylaxe bietet, sondern auch die Therapieadhärenz und -kontinuität fördert, berichten jetzt renommierte Psychiater beim EPA-Kongress in München.

Innerhalb der ersten fünf Behandlungsjahre erleiden vier von fünf Patienten Rückfälle, schilderte Prof. José M. Olivares, Vigo/Spanien. Die Betroffenen erfahren im weiteren Verlauf ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie und persistierende Symptome, gepaart mit anhaltenden kognitiven, funktionellen und psychosozialen Beeinträchtigungen. Der stärkste Prädiktor für Rückfälle sind bisherige Rückfälle, betonte der Spanier. Auf die Hauptursache für die hohe Rückfallraten, die mangelnde Langzeitadhärenz muss der Psychiater daher bei jedem Patienten besonders achten.

Moderne Depot-Antipsychotika können einen maßgeblichen Beitrag dazu leisten, die Adhärenz zu verbessern und Rezidive zu vermeiden, berichtete Prof. Dr. Steven G. Potkin, Irvine/USA. Mit der Depot-Formulierung von Aripiprazol steht für die Erhal-

tungstherapie erwachsener Schizophrenie-Patienten ein gut verträgliches Depot-Atypikum zur Verfügung, dessen Wirksamkeit in zwei großen Phase-III-Studien nachgewiesen wurde. In der doppelblinden, auf 52 Wochen angelegten Studie ASPIRE kam es – nach Stabilisierung unter oralem Aripiprazol (10–30 mg/d) und Umstellung auf die Injektionen – unter Aripiprazol-Depot i.m. gegenüber Placebo zu einer deutlichen Senkung der Rückfallrate (10% vs. 39,6%; Hazard Ratio: 5,03; $p < 0,0001$). Dabei blieb die Symptomschwere nach PANSS anhaltend gering, während sie sich unter Placebo verschlechterte. „Nicht nur die Rückfallrate, auch die Symptomschwere favorisiert die Aripiprazol-Gabe“, so Potkin in München.

„Die Zulassungsstudie ASPIRE-EU zeigte darüber hinaus eine orale Aripiprazol entsprechende Reduktion der Rückfallrate: Ge-

genüber einer Pseudo-Placebo-Gruppe (subtherapeutisch 1 x monatl. 50 mg) kam es unter Aripiprazol-Depot (400 mg i.m., 1 x monatlich) zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate (7,1 bzw. 7,8 vs. 21,9%; $p < 0,001$). Darüber hinaus belegt diese europäische Studie, so Potkin, dass sich in der Verträglichkeit und den Abbruchraten keine Unterschiede zwischen den beiden Darreichungsformen zeigten.

Aripiprazol weist neben seinem partiellen Agonismus an Dopamin- und Serotoninrezeptoren ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf, insbesondere im Hinblick auf metabolische Parameter, so dass es auch langfristig eine gute Therapieoption darstellt. Potkin zufolge sollte die neue Depot-Formulierung außerdem nicht erst nach vielen Rückfällen, sondern durchaus schon früh im Verlauf eingesetzt werden, um Rückfälle und kostenintensive Hospitalisierungen zu vermeiden und langfristig die soziale und funktionale Stabilität zu erhalten. Vor allem in der Frühphase können die Patienten profitieren. **JL**

Satellitensymposium „Rationale for Early and Effective Intervention in Schizophrenia“, 22. Kongress der Europäischen Psychiatrischen Association (EPA), München, 2.3.2014. Veranstalter: H. Lundbeck A/S und Otsuka Pharmaceutical
Aripiprazol in Depotformulierung: Abilify Maintena®

► ein typischer Beitrag aus den **Depeschen**

„Durchblick“ statt „Einblick“ ... in diesem Artikel

ta Allerg ■ Acta Anaesth Scand ■ Acta
Biol ■ Acta Cardiol ■ Acta Paediatr ■ Acta
Psychiatr Scand ■ Acupuncture Med
Acute Care ■ **Addiction** ■ Adolesc
Adv Cardiol ■ Aging ■ AIDS ■ Akt
ol ■ Akt Rheumatol ■ Alcohol Dr
Allergy ■ Am Fam Physician ■ Am
Am J Cardiol ■ Am Clin Oncol
Kidney Dis ■ Am J Med ■ Am J Psy
ry ■ Am J Physiol ■ Am J Sports Med
Sp
ive
Ann
ern Med ■ Ann Neurol ■ Ann NY Acad Sci
rother ■ Ann Rheum Dis ■ Antivir
Appl Nurs Red ■ Appl Pathol ■ Arc
matol ■ **Arch Gen Psychiatry** ■ A
ern Med ■ Arch Med Res ■ Arch N
Arch Ophthalmol ■ Arch Sex Pa
rs medic ■ Arteriosclerosis ■ Ar
Rheum ■ Biochem J ■ **Biol Psychi**
Biol Neonate ■ Biol Res ■ Biotech
Blood Press ■ Br J Clin Pharmac
Rheumatol ■ **BMJ** ■ Brain Pathol
Am C
er C
Ca
ue
Bio
Dern
Cl
Neu
Phar
Care Med ■ Curr Opin Haematol
mentia ■ **Depression** ■ Diabetes
Digest Dis Sci ■ Dis Colon Rectum
Ther Bull ■ Drug Dev Res ■ Dr
Electroencephalogr Clin Neuroph
Acta Anaesth Scand ■ Endocr Res
ahrungsheilkunde ■ Eur Heart J
Clin Pharmacol ■ Eur J Gastroen
Eur J Pain ■ **Eur Neurol** ■ Eur J
Geriatrics ■ **Cut** ■ **Headache**
ung
ecti
Cl
nt
Med
ern
Acad
AM
Bon
roer
nac
J Fam Pract ■ J Gastroenterol
Hepatol ■ J Hypertens ■ J Immu
nfect Dis ■ J Intern Med ■ J Mani
iol Ther ■ J Neurochem ■ J Neu
Neurol Neurosurg Psychiatry
opathol Exp Neurol ■ **Pharmacol**
matol ■ J R Soc Med

RESTLESS-LEGS-SYNDROM |||

Prospektive Multizenter-Studie

Progressive Augmentation unter Levodopa

Seit rund zehn Jahren existieren Berichte über eine Augmentation der Symptomatik eines idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (iRLS), vor allem unter Levodopa. Nun liegen dazu die Ergebnisse einer offenen, prospektiven Multizenter-Studie vor.



Als Augmentation wird die Aggravierung und zeitliche wie lokale Ausweitung der RLS-Symptomatik bezeichnet. 2003 beschloss die European RLS Study Group (EURLSSG), in sechs europäischen Ländern eine offene Studie durchzuführen, um die Augmentation Severity Rating Scale (ASRS) zu validieren sowie die Inzidenz und klinischen Charakteristika der Augmentation unter Levodopa prospektiv und systematisch zu evaluieren. Eingeschlossen wurden 65 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die die von der International RLS Study Group festgelegten Diagnosekriterien erfüllten, als therapiebedürftig eingestuft wurden und noch nie mit Dopaminergika (Levodopa, Dopaminagonisten) behandelt worden waren.

Die Studienteilnehmer erhielten durchschnittlich 4,5 Monate lang offene Levodopa, das flexibel bis zu einer Höchstdosis von 600 mg/d titriert werden durfte. Die Augmentation wurde unabhängig durch zwei Experten diagnostiziert. Zusätzlich zur ASRS-Dokumentation (Score-Spanne: 0–24 Punkte) wurden die Veränderungen der Symptomschwere anhand der International RLS Severity Rating Scale (IRLS) und der klinische Eindruck mittels CGI-Skala bestimmt.

Die Daten von 60 Patienten waren auswertbar. 35 hatten die Studie regulär beendet, 25 (41,7%) waren vorzeitig ausgeschieden, sieben aufgrund mangelnder Wirksamkeit und drei (5%) aufgrund von Nebenwirkungen (außer Augmentation). Bei insgesamt 36 Patienten (60%) stellte sich eine Augmentation ein, sieben Patienten (11,7% des Gesamtkollektivs bzw. 19,4% der Betroffenengruppe) brachen deswegen die Therapie ab. Median vergingen 71 Tage, bis sich eine Augmentation entwickelte.

Der ASRS-Gesamtscore lag in der von Augmentation betroffenen Gruppe signifikant höher als bei den Patienten ohne Augmentation (7,4 vs. 2,0 Punkte; $p < 0,0001$). Bei einer durchschnittlichen Levodopa-Maximaldosis von 311 mg/d erhielten signifikant mehr Patienten mit Augmentation eine höhere Levodopa-Dosis (≥ 300 mg/d) als jene ohne diese Komplikation (83,3 vs. 54,2%, p

= 0,03). Bei Patienten ohne Augmentation wurde nach IRLS und CGI ein besseres Ansprechen festgestellt und auch die Therapiezufriedenheit war höher.

Im Gegensatz zum ASRS-Gesamtscore, der während der Erhaltungstherapie progressiv zunahm, blieben der IRLS-Gesamtscore und die Levodopa-Dosis dennoch weitgehend stabil, die Wirksamkeit der Therapie blieb im Durchschnitt also erhalten. Die Augmentation wurde von vier von fünf betroffenen Patienten sogar toleriert – zumindest während dieser sechs Monate. Um etwaige Augmentations-bedingte Erhöhungen der Abbruchrate im Verlauf zu untersuchen, bedarf es längerer Studien. **GS**

S Högl B et al.: Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 257 (2010) 230–237

X Bestellnummer der Originalarbeit 100140

Zertifizierungsfrage 5:
Welcher Anteil des RLS-Kollektivs entwickelte eine Augmentation? Etwa

- A zwei von zehn
- B drei von zehn
- C vier von zehn
- D fünf von zehn
- E sechs von zehn

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.



Diese erste prospektive Studie bestätigt das hohe Risiko einer Augmentation unter Levodopa. Sie trat unter allen Dosen zwischen 50 und 500 mg/d und zu jedem Zeitpunkt der sechsmonatigen Studie auf. Ihre Prävalenz und Schwere stiegen zudem mit der Behandlungsdauer und der Dosishöhe (besonders oberhalb von 300 mg Levodopa täglich). Bestätigt wurde aber auch, dass die Augmentationschwere stark variiert und diese Komplikation von vielen Patienten toleriert werden dürfte. In Übereinstimmung mit bisherigen Vorgaben wird empfohlen, nicht mehr als 200 mg/d Levodopa (bzw. 3 mg/kg KG/d) zu verabreichen, die Patienten sorgfältig zu beobachten und zudem explizit über die Möglichkeit einer Augmentation der Beschwerden aufzuklären.

Rubriken

Übersichtlich nach Indikationsgebieten.

Studienbeschreibung

Nennt die Quelle und gibt Auskunft über die Relevanz bzw. Evidenz der Studie: Eine Anwendungsbeobachtung ist anders zu bewerten als eine Metaanalyse.

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

Wirkstoff und Präparatename, falls angegeben.

CME-Zertifizierung

Über das Heft verteilt finden sich acht bis zehn Artikel mit ein oder zwei CME-Fragen. Werden alle zehn Fragen richtig beantwortet, winken dem Leser drei CME-Punkte.

Bewertung / Info

Nimmt die Studie kritisch unter die Lupe, schildert mögliche (klinische) Implikationen oder gibt wichtige Zusatzinformationen.

Schneller Einstieg
ins Thema durch kurzen
Vorspann.

Sponsoring
Falls gegeben (in diesem
Beispiel nicht), nennt die
Neuro-Depesche Sponsoren
und Initiatoren von Studien und
Veranstaltungen.
Das macht Zusammenhänge
sichtbar.

Literaturdienst
Sollten Ihnen die Kurz-
informationen in der **Neuro-
Depesche** nicht ausreichen:
Wir schicken Ihnen die Original-
arbeit zur persönlichen Verwen-
dung und zum ausführenden
Studium zu, für Abonnenten
sogar einmal pro Heft kostenlos.

... und in allen anderen Artikeln auch

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.gfi-medien.de

Geschäftsführung: Michael Himmelstoß

Redaktion

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

Mediaberatung

Klaus Bombörs 0177 / 7 31 12 54
bomboes@gfi-online.de
Peter Verhülsdonk 0 89 / 43 66 30 - 203
verhuelsonk@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung: Alfred Neudert

Anzeigenpreisliste: Nr. 15 vom 1. Januar 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p.a.
60 € (Ausland: 75 €)

ISSN: 0948-8596

Copyright: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, 2014, München

Alle Veröffentlichungen in dieser Zeitschrift wurden mit größter Sorgfalt bearbeitet; trotzdem kann keine Haftung für die Richtigkeit übernommen werden. 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.

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. Soweit nicht anders vereinbart, gelten die Allgemeinen Geschäftsbedingungen für Autoren.

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.

Verleger: Hans Spude



Metaanalyse zu Hochrisiko-Personen

Prädizieren kognitive Defizite die spätere Psychose?

Der Schizophrenie geht zumeist eine lange Prodromalphase voraus, in der sich häufig schon kognitive Beeinträchtigungen zeigen. Australische Psychiater unternahmen zu deren Auftreten nun eine Metaanalyse von Studien, an denen Jugendliche und junge Erwachsene mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose teilgenommen hatten.

Die berücksichtigten 44 Studien umfassten 2113 Teilnehmer mit einem genetisch/familiär bedingten Hochrisiko (FHR) oder einem prodromal klinisch definierten Ultrahochrisiko (UHR) und 1748 gesunde Kontrollen im Alter von 15 bis 29 Jahren.

Gegenüber der Kontrollgruppe zeigte sowohl die FHR- als auch die UHR-Gruppe in jeder kognitiven Domäne relevant stärkere Defizite ($d = 0,34-0,71$ bzw. $0,24-0,81$). Die Ergebnisse erscheinen sehr konsistent, da die Heterogenität der Effektgrößen unter den Studien relativ gering war ($I^2: 0-0,18\%$). In der FHR-Gruppe fielen auch die kognitiven Leistungen, der IQ und die allgemeine geistige Leistungsfähigkeit deutlich niedriger aus. Das Vorliegen beider Risikokonstellationen (20,3% der UHR-Gruppe waren familiär belastet) ging mit jeweils schwereren kognitiven Dysfunktionen einher.

In der UHR-Gruppe korrelierte ein anschließender Übergang in eine Psychose in allen Domänen (mit Ausnahme der Dauer Aufmerksamkeit) signifikant mit initial schwereren Beeinträchtigungen der Kognition ($d = 0,31-0,49$). In einer Metaregressionsanalyse war ein höherer IQ der UHR-Personen zudem mit einer signifikant niedrigeren Psychose-Transitionsrate verknüpft ($p = 0,03$). Für die FHR-Gruppe ließen sich diese Relationen aufgrund mangelnder Daten nicht auswerten.

Trotz dieser Zusammenhänge hatte die Schwere der kognitiven Dysfunktionen in beiden Hochrisiko-Gruppen (aufgrund einer Vielzahl an Überschneidungen schlechter Testergebnisse) einen rechnerisch nur be-



grenzten Wert für die Voraussage einer Psychose. Insbesondere erlaubten die Metaanalyse-Ergebnisse keinerlei Voraussetzungen des möglichen Zeitpunkts für eine psychotische Erkrankung. JL

S Bora E et al.: Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* (2014) [Epub ahead of print 11. März 2014; doi: 10.1111/acps.12261] X Bestellnummer der Originalarbeit 140641

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

- A niedrigerer IQ in der FHR-Gruppe
- B höhere Psychoseerater bei schwererer kognitiver Dysfunktion in der FHR-Gruppe
- C höhere Psychoseerater bei schwererer kognitiver Dysfunktion in der UHR-Gruppe
- D geringere Psychoseerater bei höherem IQ in der UHR-Gruppe
- E schwere kognitive Defizite bei Personen mit prodromal-klinischem plus genetischem Risiko

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 31.

? Sowohl bei genetisch/familiär bedingtem als auch prodromal klinisch definiertem Psychose-Risiko lagen deutliche kognitive Defizite vor, besonders ausgeprägt bei Kombination von beidem. Die Dysfunktionen waren in der Gruppe der später an einer Psychose erkrankten Personen größer. Grundsätzlich könnten kognitive Einbußen also als früher neurobiologischer Vulnerabilitäts-Marker für eine spätere Psychose angesehen werden. Ein signifikanter prädiktiver Wert hatten sie in dieser Untersuchung aber nicht. Dieser Nachweis bleibt den Autoren zufolge zukünftigen Studien überlassen.

THERAPIE-OPTIONEN

Melatonin-Präparat für natürlichen Schlaf

■ Patienten mit Suchterkrankungen leiden häufig an komorbiden Schlafstörungen. Die verordneten Schlafmittel sollten kein eigenes Abhängigkeitspotenzial besitzen und die normale Schlafarchitektur nicht beeinträchtigen. Das Absetzen des Präparates sollte auch keine Entzugssymptomatik verursachen. Diese Anforderungen erfüllt das retardierte Melatoninpräparat Circadin® (Medice). Anders als kurzwirksame Melatonin-haltige Schlafmittel stimuliert Circadin® aufgrund der verzögerten Freisetzung der 2 mg Melatonin bei Einnahme am Abend das physiologische Sekretionsprofil des Neurohormons. Die Resultate vieler klinischer Studien bei insgesamt 3194 Patienten (ab 55 Jahre) mit primärer Insomnie belegen, dass das Präparat die natürliche Schlafarchitektur erhält, die Einschlaflatenz verkürzt und die Schlafqualität sowie die morgendliche Wachheit verbessert. Circadin® wird generell gut vertragen. Es führt zu keiner Abhängigkeit und zeigt – auch nach einer Langzeittherapie von bis zu 60 Wochen – keine Rebound-Effekte. Es beeinflusst weder die Motorik ungünstig noch Kognition, Gedächtnis oder die Unfallneigung.

Konsumreduktion mit Nalmefen

■ Für Alkoholabhängige kann das zur Konsumreduktion eingesetzte Nalmefen (Selincro®) ein gangbarer Weg aus der Sucht sein. Studien ergaben, dass der nach Bedarf eingesetzte orale Opioidrezeptormodulator in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung den Alkoholkonsum

schnell und dauerhaft verringerte. Dies zeigte sich unter anderem in einer Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks und der Gamma-GT-Werte. Bereits im ersten Monat kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der starken Trinktage (Heavy Drinking Days, HDDs). Dabei waren die Effekte bei Patienten, die durchschnittlich mehr als 100 g reinen Alkohol/Tag trinken, besonders ausgeprägt.

Die auf ein Jahr angelegte Studie SENSE zeigt, dass die positiven Effekte von Nalmefen langanhaltend und dauerhaft sind: Die HDD sanken zum Studienende um 64% von 19 auf 7 pro Monat und der Gesamtalkoholkonsum (Total Alcohol Consumption, TAC) um 67% von 100 auf 33,3 g/Tag. Dies entspricht einer durchschnittlichen täglichen Reduktion um ungefähr fünf Flaschen Bier (á 0,33l) oder um zehn Schnäpse (40Vol%). Nalmefen war generell gut verträglich, es traten weder Zeichen einer Toleranzentwicklung noch eines Rebound nach Absetzen auf.

MS: Multidosisstift für Mehrfachpatronen

■ Die Injektionstherapie sollte MS-Patienten so einfach wie möglich gemacht werden. Neben dem elektronischen Mehrfachdosierer RebiSmart™, dem vorgefüllten Einweg-Pen RebiDose™ und dem Autoinjector Rebiject™ II hat Merck Serono mit RebiSlide™ einen Multidosisstift zur Selbstinjektion von Rebif® (Interferon beta-1a) eingeführt. Der manuelle Injektionsstift nutzt die Rebif®-Mehrfachpatronen mit der Dosierung für eine Woche (drei Dosen á 44 oder á 22 µg IFNβ-1a s.c.). Mit einem Dosisfenster kann die Dosierung (in Stufen von 8,8 oder 22 µg) ausgewählt werden.

Die Gewinnerin der Leserbefragung

Liebe Leserin, lieber Leser, in unserer jüngsten Umfrage bestätigten über 80% unserer Leser der Neuro-Depesche einen hohen bzw. sehr hohen Nutzen. Verlag und Redaktion freuen sich über die positive Beurteilung und danken allen Lesern, die an der Umfrage teilgenommen haben.

Gratulieren dürfen wir nun der Gewinnerin des iPad mini **Frau Dr. med. Dipl.-Biol. Christa-Elisabeth Barthlen Karlstr. 8, 72072 Tübingen**

Die Nervenärztin arbeitet mit zwei Kollegen und ihrem Team (siehe unten) in einer neurologisch ausgerichteten Gemeinschaftspraxis mit den Schwerpunkten Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Demenz und vaskuläre Erkrankungen.

Nochmals vielen Dank für die Teilnahme! Wir wünschen Ihnen viel Spaß mit dem iPad mini – und natürlich weiterhin eine anregende Lektüre der Neuro-Depesche.



PHARMA NEU

MS: Quartalspackung von Glatirameracetat

■ Seit dem 1. April 2014 gibt es zur Behandlung der schubförmigen MS eine Quartalspackung von Glatirameracetat (Copaxone®, Teva) mit 90 Fertigspritzen. Diese Packung trägt keine Normgröße, da sie zwischen den beiden Normbereichen N2 und N3 liegt. Dennoch ist sie zu Lasten der GKV voll erstattungsfähig, da die größte Messzahl nicht überschritten wird. Voraussetzung für die Erstattung ist jedoch, dass der Arzt die Stückzahl der Quartalspackung auf dem Rezept vermerkt. Für die Abgabe auf Rezept steht Copaxone® jetzt also in zwei Packungsgrößen zur Verfügung: Copaxone® Monatspackung mit 30 Fertigspritzen N2 (PZN 05026441) und Copaxone® Quartalspackung mit 90 Fertigspritzen ohne N-Größe (PZN 05026470). Im Übrigen gelten

alle bereits bestehenden Rabattverträge auch für die neue Quartalspackung.

Erneute Nutzenbewertung von Perampanel absehbar

■ Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte Perampanel „den Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nicht zuerkannt und den Beschluss am 7. März 2013 damit begründet, dass keine direkt vergleichenden Studien zu den beiden vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien vorgelegt worden seien bzw. die eingereichten indirekten Vergleiche ebenfalls aus rein methodischer Sicht nicht dazu geeignet seien, den Zusatznutzen von Perampanel zu belegen. Vor kurzer Zeit hat der G-BA einer frühzeitigen Neueinreichung von Perampanel zur erneuten Bewertung des Zusatznutzens zugestimmt. Eisai, die Herstellerfirma von Perampanel, hat sich zur erneuten Einreichung entschieden, da

in Deutschland seit der Einführung von Perampnel bereits rund 4000 Epilepsie-Patienten mit dem innovativen Antiepileptikum behandelt wurden und von der Therapie klinisch profitierten. Das Unternehmen ist außerdem davon überzeugt, dass Perampnel einen Zusatznutzen für Patienten mit therapierefraktären Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung aufweist. Der Vertrag von Perampnel ist seit dem 1. Juli 2013 vorübergehend ausgesetzt.

VARIA

Engagement für seltene Erkrankungen

■ Ein Schlüssel für eine gute Betreuung von Patienten mit behandelbaren seltenen Erkrankungen wie den Speicherkrankheiten Morbus Gaucher und Morbus Pompe liegt in der „Disease Awareness“. Das Anliegen des Unternehmens Genzyme ist es daher, Ärzte über ihre Erkennung und Behandlung aufzuklären sowie Plattformen zur Förderung des interdisziplinären Dialogs zu organisieren.

Besteht ein Verdacht auf eine lysosomale Speicherkrankheit, wird zu einer Messung der Enzymaktivität in den Lymphozyten mittels eines Trockenbluttests geraten. Der Morbus Gaucher ist mit einer Prävalenz von ca. 1:200 000 die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, die Therapie erfolgt mit Imiglucerase (Cerezyme®). Ein Morbus Pompe kann erfolgreich mit der α-Glucosidase (Myozyme®) als Ersatztherapie behandelt werden. Genzyme engagiert sich über die Therapie hinaus für die Belange von Menschen mit lysosomalen Speicherkrankheiten. Das Unternehmen klärt über die Erkrankungen auf und informiert unter dem Dach des LysoSolutions-Service (www.lyso-solutions.de) sowohl Ärzte als auch Patienten und Patientenorganisationen. Zudem fördert Genzyme Netzwerke für den Austausch zwischen allen Beteiligten. Um die Versorgung von Menschen mit seltenen Krankheiten in Deutschland zu verbessern, wurde außerdem 2010 das Nationale Aktionsbündnis



„SURE, I'M QUALIFIED. I STUDIED ALL THE NORMAL SUBJECTS: LAYING ON OF HANDS, MIRACLES, TALKING IN TONGUES...“

Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht: 167. Kongress der American Psychiatric Association vom 3.-9.5.2014 in New York

CME: Aktigraphie zur Diagnose der Verhaltensstörung im REM-Schlaf bei **Parkinson**-Patienten?

ADHS: Überdiagnostiziert und überbehandelt – oder stimmt das Gegenteil?

CME: Systematische Übersicht: EDSS und MSFC zur Beurteilung der **Multiplen Sklerose**

Verhaltensmuster bei **Internetsucht** und **Alkoholabhängigkeit:** Ähnlichkeiten bei der Aggression

CME: 300 **Bipolar**-I- und II-Patienten vier Jahre nachbeobachtet

CME: MRT-Studie bei **Schizophrenie:** Korrelieren Rückfälle und Behandlungsintensität mit Verlust der grauen Substanz?

CME: Schulfähigkeit von **Epilepsie**-kranken Kindern: Unterschiede in kognitiver Leistung und Intelligenz?

CME: Pflegende Angehörige von **Demenz**-Kranken: Was sind die größten Probleme?

CME: Kopfschmerz bei **Schlaganfall**-Patienten: Die 30-Tages-Mortalität ist verdoppelt

CME: Veränderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit **RLS**

für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet, das einen Zusammenschluss zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) mit 25 Bündnispartnern repräsentiert.

Patientenregister PREFER in AF erweitert

■ Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Form der Herzrhythmusstörung und europaweit eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Patienten mit VHF haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Zudem haben Schlaganfälle bei VHF-Patienten einen schwerwiegenden Verlauf und verursachen häufiger eine Behinderung. Außerdem ist das Sterberisiko doppelt so hoch wie bei Patienten

ohne VHF. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon sind der derzeitige Therapiestandard, erfordern jedoch ein häufiges Monitoring und Dosisanpassungen, um die Patienten im therapeutischen Bereich zu halten, während die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC) hierbei Vorteile bieten. Das Unternehmen Daiichi Sankyo, das den in Japan bereits zugelassenen direkten FaktorX-Inhibitor Edogaban (Lixiana®) vermarktet, gibt nun die Erweiterung des europäischen Patientenregisters PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation) bekannt. Der Fokus liegt dabei auf der Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) einschließlich des Ordnungsverhaltens, um neue Erkenntnisse zur Langzeit-Behandlung von Patienten mit VHF zu gewinnen. Für Lixiana® wird die EMA-Zulassung für die Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern 2014 erwartet.

Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche

Die CME-Beiträge, auf die sich die Fragen beziehen, finden Sie auf der jeweils vor der Frage genannten Seite. Nur eine der fünf zur Beantwortung angebotenen Lösungen ist richtig.

BITTE BEACHTEN: Nach neuen Bestimmungen der Bayerischen Landesärztekammer kann ab 2014 für schriftliche Fortbildung „bei bestandener Erfolgskontrolle“ (mindestens sieben richtige Antworten) nur noch jeweils ein Punkt vergeben werden. Wir bitten um Verständnis



Schnell und einfach beantworten Sie den Fragebogen.
(und wenn Sie möchten auch alle bisher erschienenen):

online unter www.gfi-online.de/anmelden

Wenn Sie das erste Mal an unserer Online-Fortbildung teilnehmen, benötigen wir von Ihnen

- **Namen und Adresse**
- **E-Mail-Adresse**, an die wir die Teilnahmebestätigungen schicken;
- **selbst gewähltes Passwort**, mit dem Sie sich später zusammen mit Ihrer E-Mail-Adresse einloggen können.

Bitte beachten Sie:

Bei schriftlicher Teilnahme ist ein frankierter Rückumschlag erforderlich.
Per Fax zugeschickte Fragebogen können nicht bearbeitet werden.

Kennziffer dieser Ausgabe: **ND052014**

Review-Board

Prof. Dr. Joachim Demling, Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. Volker Faust, Medizinaldirektor, Leiter der Abt. Allg. Forschung und Lehre, Zentrum für Psychiatrie, Ravensburg-Weissenau

Prof. Wulf-Dieter Möller, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Malente

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



1 CME-PUNKT

TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Bitte deutlich ankreuzen, Einsendeschluss 20. Juni 2014

	A	B	C	D	E
1. S. 6 Ein signifikanter Vorteil ...	<input type="checkbox"/>				
2. S. 11 Der frontale und ...	<input type="checkbox"/>				
3. S. 11 Ein signifikant reduzierter ...	<input type="checkbox"/>				
4. S. 12 Welche der drei ...	<input type="checkbox"/>				
5. S. 15 Welcher Parameter war ...	<input type="checkbox"/>				
6. S. 18 Die prozentuale ...	<input type="checkbox"/>				
7. S. 20 Die RLS-Schwere korrelierte ...	<input type="checkbox"/>				
8. S. 23 Patienten mit NI ...	<input type="checkbox"/>				
9. S. 23 Die Mortalität im ...	<input type="checkbox"/>				
10. S. 28 Welche Aussage trifft ...	<input type="checkbox"/>				

Neuro-Depesche

Nr. 5 / 2014

VNR: 2760909005119520011

- Die Richtigkeit von mindestens sieben der Antworten auf dem Bogen wird hiermit bescheinigt (1 CME-Punkt).

Ich habe alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet.

Ihre Zustellnummer (wenn vorhanden)

7

(Die fettgedruckte Nummer auf dem Adressticket Ihrer Depesche – damit erreichen Sie uns das Bearbeiten Ihres Fragebogens. Vielen Dank)

EFN-Barcode-Aufkleber

Ich bin damit einverstanden, dass die erreichte Punktezahl anhand der EFN an die zuständige LÄK übermittelt wird.

Datum

Jörg Lellwitz (Arzt)

Chefredakteur Neuro-Depesche

GFI.

Gesellschaft für medizinische Information
Paul-Wassermann-Str. 15

81829 München

Name, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort

e-mail

Ort, Datum

Unterschrift

GFI verpflichtet sich, die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes einzuhalten.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Name, Anschrift, akademischer Grad zur Rücksendung der Fragebögen und der anonymisierten Verarbeitung (Teilnehmerzahlen an der zertifizierten Fortbildung etc.) gespeichert werden.

Spastik bei Multipler Sklerose

Vielfältige Symptome

Fortschrittliche Behandlung

Sativex®, das erste Oromukosalspray für die Behandlung von Spastizität bei MS*



sativex[®]
Delta-9-Tetrahydrocannabinol / Cannabidiol

Moving forward

* Spastizität wurde für die Patienten beschrieben als „ungewöhnliche Anspannung der Muskulatur, die sich anfühlt wie Steifigkeit oder Zucken der Beine, Wippen des Fußes, Muskelkrämpfe in Beinen oder Armen oder ungeplante Anspannung und unwillkürliches Ausstrecken oder Anziehen der Beine“.

Quelle: Rizzo MA et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589–595

Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel. Zusammensetzung: 1 ml Spray zur Anwend. in d. Mundhöhle enth. 38-44 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore CBD-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 27 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) u. 35-42 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore CBD-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 25 mg Cannabidiol (CBD). Auszugsmittel: Flüssiges Kohlendioxid. 100 µl Spray (entspr. einem Sprühstoß) enth. 2,7 mg THC u. 2,5 mg CBD. **Sonst. Bestand.:** Ethanol, Propylenglykol, Pfefferminzöl. **Anwendungsgebiete:** Zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Symptomverbesserung in einem Anfangstherapieversuch aufzeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der sonstigen Bestandteile; bekannte oder vermutete Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder anderer psychotischer Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder anderer erheblicher psychiatrischer Störung mit Ausnahme von einer Depression aufgrund von MS; Stillzeit. **Schwangerschaft:** Für Männer und gebärfähige Frauen Einsatz verlässlicher Verhütungsmethoden während der Therapie und bis drei Monate nach Beendigung der Therapie. Nur bei strenger Indikationsstellung. **Stillzeit:** Kontraindiziert. **Warnhinweise:** Enthält 50% VV Ethanol, Propylenglykol und Pfefferminzöl. Zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation beachten! **Wechselwirkungen:** Vorsicht bei Hypnotika, Sedativa, Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, Enzyminduktoren wie (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut), Arzneimittel, die Substrate für p-Glykoprotein darstellen (z.B. Digoxin), antispastischen Wirkstoffen und Alkohol. **Nebenwirkungen:** während Auftrationsphase am häufigsten Schwindelanfälle und Müdigkeit. **Infektionen:** Gelegentlich: Rachenkatarrh. **Stoffwechsel:** Häufig: Anorexie, erhöhter Appetit. **Psychiatrische Erkrankungen:** Häufig: Depression, Desorientierung, Dissoziation, euphorische Stimmung. Gelegentlich: Halluzination, Sinnestäuschungen, Paranoia, Suizidgedanken, Wahnvorstellungen. **Nervensystem:** Sehr häufig: Schwindelanfälle. Häufig: Amnesie, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit. Gelegentlich: Synkope. **Augenerkrankungen:** Häufig: verschwommenes Sehen. **Ohr und Innenohr:** Häufig: Vertigo. **Herz:** Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie. **Gefäße:** Gelegentlich: Hypertonie. **Respirationstrakt:** Gelegentlich: Hustenreiz. **Gastrointestinaltrakt:** Häufig: Konstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundschleimhautaphthen, Nausea, Unbehagen und Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen. Gelegentlich: Abdominalschmerz (oben), Mundschleimhautverfärbung, Mundschleimhautstörung, Mundschleimhautexfoliation, Stomatitis, Zahnverfärbung. **Allg. Erkrankungen am Verabreichungsort:** Sehr häufig: Müdigkeit. Häufig: Schmerzen an der Verwendungsstelle, Asthenie, Unbehagen, Trunkenheitsgefühl, Indisposition. Gelegentlich: Reizung an der Verwendungsstelle. **Bedingte Komplikationen:** Häufig: Sturz. **Stand:** Juni 2011

Almirall GmbH, 21462 Reinbek, www.almirall.de, email: info@almirall.de

DESAT0226

 **Almirall**

Lösungen wie für Sie gemacht

www.almirall.com
www.almirallms.com