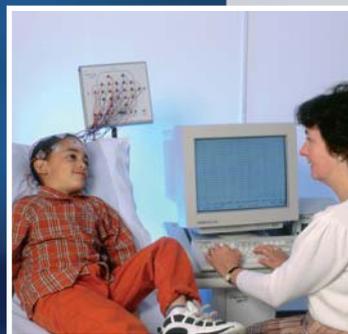


# Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



mit  
zertifizierter  
Fortbildung

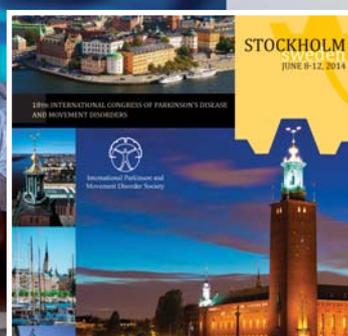


## Epilepsiekrankte Kinder

Unter welchen psychischen, kognitiven und Verhaltensauffälligkeiten leiden Kinder mit einer Epilepsie? Dies wurde jetzt in einer Studie im Detail erfasst.

*Pediatrics*

Seite 14



## 18. MDS-Kongress

Mehr als 4000 Besucher trafen sich in Stockholm beim 18. Internationalen Kongress der Movement Disorders Society. Ein Hauptthema waren Diagnose und Therapie des Morbus Parkinson.

Seite 18

## Multiple Sklerose

Medikamente, Bewegung, Edukation – Was bessert die Fatigue am stärksten?

*Mult Scler Int*

Seite 7

## ADHS

Schwedische Zwillingsstudie: Geburtsgewicht als Risikofaktor?

*J Child Psychol Psychiatry*

Seite 15

## Schizophrenie

Studie über 38 Jahre: Häufiger Gewalt, Suizid und frühzeitiger Tod.

*Lancet Psychiatry*

Seite 28

# Sycrest®:

## EMPFOHLEN ALS MITTEL DER 1. WAHL

zur initialen Behandlung manischer Episoden bei bipolarer Störung!\*

Schnell handeln,  
wenn bipolare Manie\* ihre  
Welt aus dem Lot bringt.

## Sycrest®

- Das erste tetrazyklische Antipsychotikum mit einzigartigem Rezeptorprofil<sup>1</sup>
- Rasche, früh vorhersagbare Wirkung<sup>2</sup>
- Bessert wirksam Symptome bei Patienten mit manischen und gemischten Episoden<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup>
- Hohe Remissionsraten<sup>#, 3</sup>
- Langfristig günstiges metabolisches Profil<sup>6</sup>

Das erste tetrazyklische,  
„untypische“ Antipsychotikum

# Sycrest®

\*mäßige bis schwere manische Episoden im Rahmen einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen

\*\*Yatham LN et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients

with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders* 2012; 5: 1–44

# Remission definiert als YMRS-Gesamtwert  $\leq 12$ , sekundärer Endpunkt

1. Shahid M. et al. *J Psychopharmacol.* 2009; 23(1): 65–73

2. Szegedi A et al. *Predictability*, JAD 2013; E-published Mar 5. 2013

3. McIntyre et al. *Bipolar Disord.* 2009; 11(7): 673–686

4. McIntyre et al. *Bipolar Disord.* 2009; 11(8): 815–826

5. Szegedi et al. *BMC Psychiatry* 2011, 11: 101

6. McIntyre et al. *J Affect Disord.* 2010; 126(3): 358–365

7. Calabrese et al. *APA-ISP 2010* (Poster)

8. Fachinformation Sycrest®, Stand Februar 2013

### Sycrest® 5/10 mg Sublingualtabletten

**Wirkstoff:** Asenapin (als Maleat). **Zusammensetzung:** 1 Sublingualtablette enthält 5/10 mg Asenapin (als Maleat). Sonst. Bestandteile: Gelatine, Mannitol (Ph.Eur.) (E421). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandl. mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Stör. bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gegen den Wirkstoff oder einen der sonst. Bestandteile. **Schwangersch.:** Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vor. Neugeborene, die während des dritten Trimenons d. Schwangersch. Antipsychotika exponiert sind, sind durch NW einschl. extrapyramidaler Symptome u./od. Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder herabgesetzten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot od. Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Sycrest® darf während d. Schwangersch. nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderl. u. d. mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind. **Stillzeit:** Nicht stillen. **Nebenwirkungen:** Die häufigsten NW sind Somnolenz u. Angst. Aus klin. Studien u./od. bei Anwendung nach Markteinführung wurden folgende NW berichtet: *Blut u. Lymphsystem:* Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ): Neutropenie. *Immunsystem:* Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar); Allergische Reaktionen. *Stoffwechsel- u. Ernährungsstör.:* Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ): Erhöhtes Gewicht, Appetitsteigerung; Gelegentl. ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ): Hyperglykämie. *Psychiatr. Erkrank.:* Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Angst. *Nervensystem:* Sehr häufig; Somnolenz; Häufig: Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sedierung, Schwindelgefühl, Geschmacksstör.; Gelegentl.: Synkope, Krampfanfall, Extrapyramidale Erkrank., Dysarthrie; Selten: Malignes neu-

rolept. Syndr.; Nicht bekannt: Restless-Legs-Syndrom. *Augen:* Selten: Akkommodationsstör. *Herz:* Gelegentl.: Sinusbradycardie, Schenkelblock, QT-Verlängerung im EKG, Sinustachykardie. *Gefäße:* Gelegentl.: Orthostat. Hypotonie, Hypotonie. *Atemwege, Brustraum u. Mediastinum:* Selten: Lungenembolie. *Gastrointestinaltr.:* Häufig: Orale Hypästhesie; Gelegentl.: Geschwollene Zunge, Dysphagie, Glossodynie, Orale Parästhesie; Nicht bekannt: Übelkeit, Orale Schleimhautläsionen (Ulzerationen, Blasenbildung u. Entzündung), vermehrter Speichelfluss. *Leber- u. Galle:* Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase. *Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen:* Häufig: Muskelrigidität, Selten: Rhabdomyolyse. *Schwangersch., Wochenbett, perinatale Erkrank.:* Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen. *Geschlechtsorgane, Brustdrüse:* Gelegentl.: Sex. Funktionsstör., Amenorrhö; Selten: Gynäkomastie, Galaktorrhö. *Allg. Erkrank.:* Häufig: Ermüdung. Asenapin hat lokalnästhes. Eigensch. Orale Hypästhesie u. orale Parästhesie können unmittelbar nach d. Einn. auftreten u. gehen normalerw. innerh. 1 Std. wieder zurück. Nach Markteinf. gab es Meld. über schwere Überempfindlichkeitsreakt., u. a. anaphylaktische/anaphylaktoide Reakt., Angioödem, geschwollene Zunge u. geschwollener Rachen (Pharynxödem). Weitere Informationen s. Fachinfo. **Verschreibungs-pflichtig.** Stand: Februar 2013. Pharmazeut. Unternehmer: N.V. Organon, Klosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Niederlande, Örtl. Vertr.: Lundbeck GmbH, Ericusspitze 2, D-20457 Hamburg.

Das Sycrest-Markenzeichen wird genutzt unter Lizenz von N.V. Organon, einem Tochterunternehmen der Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

## Gaza-Streifen, Ebola, Ukraine...

Liebe Leserin, lieber Leser, auch wenn ich an dieser Stelle zukünftig auf die medizinisch-wissenschaftlichen Themen fokussieren werde, möchte ich Ihnen dennoch die verschiedenen Beiträge zur aktuellen Situation in anderen Ländern ans Herz legen, in denen derzeit die Bevölkerung – und nicht zuletzt auch die Kolleg(inn)en und ihre Familien – enormes Leid erfahren. Ob es die aktuellen Konflikte im Gaza-Streifen und der Ukraine sind oder die Ebola-Ausbrüche und Polio-Ausbreitung: Die Ferne ist nur vermeintlich, und ich werde, Ihr Interesse voraussetzend, weiterhin sporadisch diese Mißstände aufgreifen, auch wenn dies nicht der Fortbildung im engeren Sinne dient.



In eigener Sache: Mit dieser Ausgabe liegt Ihnen eine umgestaltete, modernisierte Neuro-Depesche vor, die Ihnen u. a. mit einer besseren Orientierung durch ein übersichtliches Inhaltsverzeichnis, durch klarere Kennzeichnungen der CME-Artikel, durch andere Schriften etc. die Lektüre erleichtern soll. Die Titelseite wurde „entrümpelt“, doch finden Sie im Heft natürlich immer noch das gewohnt breite Spektrum an Krankheitsbildern und Rubriken. Wir haben – in digitalen Zeiten vielleicht zunehmend wichtiger – auch an der Haptik gearbeitet und ein schöneres Papier verwendet. Ich hoffe, dass Ihnen die neue „ND“ mindestens so gut gefällt wie die alte – würde mich aber mehr freuen, wenn Sie die Umgestaltung als positiv und angenehm empfinden.

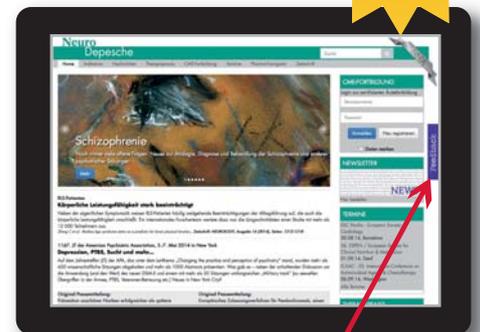
Der aus unserer Sicht wichtigste Aspekt der Neugestaltung ist allerdings unsichtbar, jedenfalls im gedruckten Heft. Zusammen mit den anderen Depeschen des Verlages wurde der Online-Auftritt der Neuro-Depesche gründlich überarbeitet und erweitert, so dass Sie noch komfortabler auf alle Inhalte des gedruckten Heftes und zusätzliche Inhalte zugreifen können. Wir freuen uns sehr auf Ihren Besuch auf [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de).

Jörg Lellwitz  
Chefredakteur

## Jetzt NEU: Neuro- Depesche online

→ Testen und ein iPad-Mini gewinnen!

NEU



Feedback

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

**GFI. Der Medizin-Verlag**

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

[info@gfi-online.de](mailto:info@gfi-online.de)

Tel. 089 43 66 30-0



Bei Hinrichtungen in den USA mit der Spritze kommt es häufig zum qualvollen Tod der Delinquenten. Die beteiligten Ärzte haben den Giftcocktail offenbar nicht im Griff.

Dyer O: The slow death of lethal injection. *BMJ* 348 (10 May 2014) 16-17

Seite 6



Einer schwedischen Studie zufolge muss den verschiedenen Risikofaktoren für ein ADHS offenbar ein niedriges Geburtsgewicht hinzugefügt werden.

Seite 8

Pettersson E et al.: Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2014

**DIE DRITTE SEITE**

- Hinrichtungen in den USA: Offenbar Stümper am Werk **6**
- Krankenhauspersonal: Sparen kann tödlich sein **6**
- Medizin im Gaza-Streifen: UN spricht von Desaster **6**

**ADHS**

- **CME:** Schwedische Zwillingstudie: Geburtsgewicht als Risikofaktor? **8**

**MULTIPLE SKLEROSE**

- Massagen als MS-Therapieergänzung? Befindlichkeit gebessert – Symptome bleiben **9**
- Multiple Sklerose: Ineffiziente Therapie sofort umstellen **9**
- Medikamente, Bewegung, Edukation: Was bessert die Fatigue am stärksten? **12**
- Kurz- und langfristig wirksam und sicher: Frühe Therapieoptimierung mit Fingolimod **12**

**EPILEPSIE**

- **CME:** Bevölkerungsbasierte Studie im UK: Intellekt und Verhalten bei Kindern mit Epilepsie **14**

**PERIPHERE ERKRANKUNGEN**

- Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie: Kann die tDCS den Schmerz lindern? **15**
- IVIG bei multifokaler motorischer Neuropathie: Auch die Behinderung wurde gebessert **15**

**RESTLESS-LEGS-SYNDROM**

- **CME:** Pathomechanismen des RLS: Periphere Hypoxie im Fokus **16**

**KONGRESS**

- 18. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 8. – 12. Juni 2014 in Stockholm Ätiologie und Diagnose im Fokus **18**

**DEMENTIELLE SYNDROME**

- **CME:** Eine offenbar komplexe Beziehung: Blutdruck und die Kognition im Alter **19**

**AFFEKTIVE STÖRUNGEN**

- **CME:** Große Unterschiede? Gewichtszunahmen unter Antidepressiva **20**

**PARKINSON-SYNDROME**

- **CME:** Metaanalyse zeigt: Aerobes Training bessert Motorik, Gang und Gleichgewicht **22**

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

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



Eine chinesische Metaanalyse zeigt: Aerobes Training bessert bei Parkinson-Patienten Motorik, Gang und Gleichgewicht. Doch an Langzeitwirkungen hapert es.

Seite 22

Shu HF et al.: Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 9 (2014) e100503

**VARIA**

**CAVE:** SJS und TEN: Hohe Rezidivrate und Sterblichkeit 23

**CAVE:** Anxiolytika/Hypnotika: Besser schlafen, eher sterben? 23

**VASKULÄRE ERKRANKUNGEN**

► **CME:** Patienten nach Schlaganfall: Training in die Therapie integrieren 24

**SCHIZOPHRENIE**

Schwedische Studie über 38 Jahre: Häufiger Gewalt, Suizid und frühzeitiger Tod 25

Aripiprazol jetzt in Depotform: Rezidivrisiko und Hospitalisierungen verringert 25

SITE-SEEING 8

STENO 14

BESTELLCOUPON 20

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 22

IM FOKUS 24

IMPRESSUM 25

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

Titelbilder: ©Luis Louro – Fotolia.com; mauritius-images

Fotos auf den Seiten 6, 7: mauritius images; ©Lagui – fotolia.com; ©diego cervo – fotolia.com

www.neurowoche2014.org



neuro  
woche  
2014  
köpfe  
impulse  
potenziale

87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

40. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuro-pathologie und Neuroanatomie

zusammen mit

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie

**München**  
**15.–19.09.2014**

**Veranstalter** Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.  
[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

**Gesamtorganisation** DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH  
Tel.: +49 (0)30-531 43 79 30  
Fax: +49 (0)30-531 43 79 39  
[kongress@dgn.org](mailto:kongress@dgn.org)

**Veranstaltungsort** ICM – Internationales Congress Center München  
Am Messesee 6  
81829 München  
[www.icm-muenchen.de](http://www.icm-muenchen.de)

## Hinrichtungen in den USA

**Offenbar Stümper am Werk**

Amerikanische Mörder werden seit 1982 immer öfter mit der Spritze hingerichtet. Meist benutzte man dabei einen Tripel-Mix, dessen wichtigste Komponente Thiopental war. Vor drei Jahren ging das Barbiturat für diesen Zweck aus.

Ursache war ein Embargo der EU, die das Mittel nicht länger für US-Hinrichtungen liefern wollte. Der Engpass führte zu untauglichen Versuchen, wie die vermurkste Hinrichtung eines *Clayton Lockett* in Oklahoma. Nach 16 Minuten wachte er wieder auf; er starb aber dann doch – an einem Herzinfarkt.

Die verzweifelten Bemühungen der Gefängnisbetreiber, geeignete Hinrichtungs-Pharmaka zu bekommen, führten zu teils illegalen Aktionen. Thiopental wurde heimlich gehortet und

im Ausland beschafft. Die FDA duldet dieses Treiben, wurde dann aber gerichtlich gezwungen, illegale Importe zu unterbinden. Als es kein Thiopental mehr gab, stellten 14 Bundesstaaten auf Pentobarbital als Ersatz um. Der deutsche Hersteller verweigerte es bald; dann wurde es von Apotheken mit eigenem Labor bezogen.

Ein *Dennis McGuire* sollte mit einer neuen Kombination hingerichtet werden, Midazolam plus Hydromorphon. Der Delinquent rang zehn Minuten mit dem Tod.

Der Oberstaatsanwalt von Arkansas kam kürzlich zu dem Schluss, man müsse entweder die Todesstrafe abschaffen oder andere Hinrichtungsmethoden anwenden. Es gibt jede Menge. Aufgehängt wurde ein Mörder zuletzt 1996, in die Gaskammer geschickt 1999, erschossen 2010, auf dem elektrischen Stuhl hingerichtet 2013. Die Amerikaner sind noch mehrheitlich für die Todesstrafe.

WE

■ *Dyer O: The slow death of lethal injection. BMJ 348 (10 May 2014) 16-17*

Original: [www.neuro-depesche.de/140783](http://www.neuro-depesche.de/140783)



## Krankenhauspersonal

**Sparen kann tödlich sein**

Dem Anstieg der Kosten im Gesundheitswesen soll es an den Kragen gehen, überall in Europa. Am leichtesten scheint das an den Kliniken zu gehen. Wohin führt das?

Die Reduktion der Personalausstattung ist ein „soft target“ – will meinen, man kann schnell abbauen und sparen. Hingegen ist das Sparen durch höhere Effizienz mühevoll. Einige Studien hatten schon angedeutet, dass weniger Krankenschwestern mehr tote Patienten bedeuten.

Um handfeste Daten zu erhalten, wurde in neun europäischen Staaten (Deutschland ist nicht dabei) eine Studie durchgeführt, die zeigen sollte, wie die personelle Ausstattung und die Ausbildungsqualität der Pfleger die Krankenhausmortalität beeinflussen. Es kamen 422 730 Patienten zusammen, die sich einer geläufigen Operation unterzogen hatten. Betreut wurden sie von 26 516 Krankenschwestern / Pflegern.

Eine Zunahme der Belastung pro Schwester um einen Patienten erhöhte das Risiko der Patienten, innerhalb von 30 Tagen seit Einweisung

zu sterben, um 7%. Jede 10%ige Zunahme an Schwestern mit Bachelor-Qualifikation verminderte die Mortalität um 7%. Wenn in einem Krankenhaus 60% der Schwestern den Bachelor gemacht haben und jede Schwester sechs Patienten zu betreuen hat, liegt die Mortalität der Patienten um fast 30% niedriger gegenüber einer Klinik mit einem Bachelor-Anteil von 30% und einer Belastung mit acht Patienten.

Kommentatoren fragen sich, ob die Ergebnisse der Studie Auswirkungen haben werden. Wohl eher nicht, denn höhere Kosten sind ein Totschlagargument.

WE

■ *Aiken LH et al.: Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. Lancet 383 (2014) 1824-1830 – Palese A et al.: Nurse staffing and education in Europe: if not now, when? Ebd. 1789-1790*

Original: [www.neuro-depesche.de/140784](http://www.neuro-depesche.de/140784)

## Medizin im Gaza-Streifen

**UN: Ein Desaster**

Die Kämpfe zwischen der israelischen Armee und der radikal-islamischen Hamas haben den dichtbevölkerten Gaza-Streifen verwüstet. Zum Entsetzen der Welt waren auch gezielt Gebäude, darunter eine UN-Schule, beschossen worden, in denen Menschen Zuflucht suchen. Die Situation der medizinischen Versorgung ist desaströs.

Mit der nüchternen Auflistung von Zahlen der Opfer und Zerstörungen klagte die WHO am 27. Juli 2014 in einem Factsheet an:

- 1031 Menschen getötet, darunter 236 Kinder, 93 Frauen (18–60 Jahre) und 47 Ältere
- 6233 Menschen verletzt, darunter 1949 Kinder, 1169 Frauen (18–60 Jahre) und 257 Ältere
- 215 000 Menschen sind auf der Flucht

Nach mehr als drei Wochen der kriegesischen Handlungen steht das Gesundheitssystem im Gaza-Streifen am Rande des Kollapses.

- 8 der 32 Krankenhäuser sind beschädigt
- 8 der 32 Krankenhäuser sind geschlossen
- 12 größere Kliniken sind beschädigt

Update [3 August 2014:] Die Zahl der – teils schwer – verletzten Menschen ist auf 8000 gestiegen. Ein Drittel der Krankenhäuser und 14 weitere Gesundheitseinrichtungen sind beschädigt, die Hälfte der Einrichtungen der Grundversorgung sind geschlossen. Unter dem medizinischen Personal wurden mindestens fünf Menschen im Dienst getötet und zehn verletzt. Mindestens 40% des Personals von Gesundheitseinrichtungen können ihre Arbeitsstelle nicht mehr erreichen. Die Energieversorgung vieler Einrichtungen funktioniert nur noch provisorisch, Medikamente und anderes Material sind vielerorts zerstört oder aufgebraucht.

Zum Redaktionsschluss [5.8.2014] war nach weiteren heftigen Beschüssen gerade eine 72-stündige Waffenruhe vereinbart worden, die israelischen Bodentruppen hatten den Gaza-Streifen verlassen. Bilanz: Die Zahl der Verletzten hat sich auf mehr als 9500, die der Toten auf 1860 erhöht. Mittlerweile haben 460 000 Menschen ihre Häuser verlassen.

UN und WHO fordern eindringlich, auch in kriegesischen Konflikten die Menschenrechte und nicht zuletzt den völkerrechtlich verbrieften Schutz von medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern zu achten.

WHO: Occupied Palestinian territory health situation – Gaza conflict. [www.who.int/hac/crises/international/wbgs/en/](http://www.who.int/hac/crises/international/wbgs/en/)

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 - 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 H<sub>2</sub>O (E172) – nicht in STALEVO® 75/LCE Orion® 75, STALEVO® 125/LCE Orion® 125, STALEVO® 175/LCE Orion® 175 und STALEVO® 200/LCE Orion® 200. **Anwendungsbereiche:** 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 Dopamincarboxylase-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 atramatische 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 vorlag 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 Schlafepisodes 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 niedrigen 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; verminderter 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. **Verschreibungspflichtig.** 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

# NEU

**ORION**  
PHARMA  
BUILDING WELL-BEING



## 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



<http://eudravigilance.ema.europa.eu>

EudraVigilance ist eine seit 2001 bestehende Institution der European Medicines Agency (EMA), die sich auf europäischer Ebene mit der Erfassung, Untersuchung und Bewertung von Nebenwirkungen sowie dem Risikomanagement befasst. Nach Registrierung ist ein einfaches „e-Reporting“ möglich.



[www.agate-klinikverbund.de](http://www.agate-klinikverbund.de)

Die Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie (AGATE) ist ein unabhängiges Qualitätssicherungsprogramm. Sie finanziert sich aus Mitgliederbeiträgen, Dienstleistungsgebühren und Spenden. Zu den Tätigkeitsfeldern gehören z. B. die eigentliche Pharmakovigilanz oder Hilfsmittel zur Unterstützung der Arzneimittelanwendung.



[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie ist ein öffentlich gefördertes, unabhängiges Institut und betreibt eine ständig wachsende Datenbank. Hier finden Sie Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente zu Behandlungen in Schwangerschaft und Stillzeit.

## Schwedische Zwillingsstudie

# Geburtsgewicht als Risikofaktor?

Der Liste der verschiedenen postulierten Risikofaktoren für das Auftreten einer ADHS könnte ein moderat verringertes Geburtsgewicht als wichtige Variable hinzugefügt werden müssen. Dies geht jetzt aus einer sehr groß angelegten epidemiologischen Zwillingsstudie des Karolinska Instituts in Stockholm hervor.

Bisherige Studien legen eine Relation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2500 g) und einer ADHS nahe. Doch es ist nicht klar, welcher Art der Zusammenhang ist, insbesondere ob er sich hinsichtlich des ADHS-Typs (vorherrschende Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität-Impulsivität) unterscheidet und ob familiäre Einflüsse bestehen.

In dieser schwedischen Studie an Teilnehmern der Child and Adolescent Twin Study in Sweden (CATSS) wurden nun die Eltern aller neun- bis zwölfjährigen Zwillinge der Geburtsjahre 1992 bis 2000 mit dem Autism - Tics, AD/HD and other Comorbidities (A-TAC) Inventory zum Vorliegen von Symptomen einer ADHS vom unaufmerksamen und hyperaktiven-impulsiven Typ nach den jeweiligen Items der DSM-IV-Kriterien befragt. Die Geburtsgewichte wurden dem prospektiv geführten schwedischen Geburtsregister entnommen.

Die Daten von 21 775 Zwillingen wurden ausgewertet. Tatsächlich stand ein geringeres Geburtsgewicht in signifikantem Zusammen-

hang mit späteren ADHS-Symptomen. Dies betraf die Schwere sowohl der Unaufmerksamkeits ( $\beta = -0,26$ ; 95%-KI: -0,33 bis 0,19) und der Hyperaktivitäts-Impulsivitäts- ( $\beta = -0,16$ ; 95%-KI: -0,22 bis -0,10) als auch der ADHS-Gesamtsymptome ( $\beta = -0,42$ ; 95%-KI: -0,53 bis -0,30). Die Plots zur Zahl der A-TAC-Symptome im Geburtsgewichtsbereich von 2400 bis 2700 g deuten sogar einen dosisabhängigen Effekt an.

Der Zusammenhang war interessanterweise sowohl bei monozygoten als auch dizygoten

Zwillingspaaren vorhanden und blieb auch bestehen, wenn nur die zum regulären Geburtstermin geborenen Kinder betrachtet wurden. Das Ergebnis wurde schließlich auch in einer Sensitivitätsanalyse (Ausschluss der 515 Paare mit den größten Unterschieden, i.e. > 1000 g bzw. > 40% des Körpergewichts) bestätigt. **JL**

**P** *Pettersson E et al.: Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. J Child Psychol Psychiatry 2014. [Epub ahead of print: 15. Juli 2014; 10.1111/jcpp.12299]*

Original: [www.neuro-depesche.de/140940](http://www.neuro-depesche.de/140940)

### Zertifizierungsfrage 1: Was trifft auf den signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigerem Geburtsgewicht und ADHS-Symptomen nicht(!) zu? Er

- A** betrifft die Unaufmerksamkeits-symptome
- B** betrifft die Hyperaktivitäts-Impulsivitätssymptome
- C** betrifft die ADHS-Gesamtsymptome
- D** geht insbesondere auf Frühgeburten zurück
- E** bestand bei mono- und dizygoten Paaren

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.



## KOMMENTAR

Zwischen der Schwere einer ADHS-Symptomatik verschiedenen Typs und einem niedrigeren Geburtsgewicht scheint dieser Zwillingsstudie zufolge ein von genetischen, anderen familiären und exogenen Faktoren unabhängiger Zusammenhang zu bestehen. Dies betrifft keineswegs nur Frühgeburten bzw. Kinder mit einem geringen Gewicht (< 1500 g). Die Studie legt nahe, dass das geringere Wachstum des Fötus für die Entwicklung von ADHS-Symptomen (auch unterhalb klinischer Schwellen) eine kausale Rolle spielen könnte. Dies sollte in größeren Studien näher untersucht werden.

Massagen als MS-Therapieergänzung?

**Befindlichkeit gebessert – Symptome bleiben**

Unterstützend zur ihrer Therapie lassen viele MS-Patienten Massagen durchführen, um ihre Symptome zu lindern und ihr Wohlbefinden zu steigern. Ob diese ergänzende Behandlung wirkt und vielleicht sogar die Lebensqualität verbessert, versuchte nun eine Arbeitsgruppe aus Kanada herauszufinden.

Die achtwöchige Cross-over-Studie umfasste 24 Patienten mit einer MS verschiedenen Typs. Der Behinderungsgrad lag bei 3,5–6,5, durchschnittlich 4,5 EDSS-Punkten. Die Teilnehmer wurde zu zwei Gruppen zu je 12 Patienten randomisiert, die entweder vier Wochen lang zweimal wöchentlich (45 Minuten pro Woche) massiert wurden oder entsprechende Ruhezeiten einlegten. Eine Gruppe wurde in den ersten, die andere in den zweiten vier Wochen massiert. Die „schwedische Massage“ hat entspannenden Charakter und war besonders auf die Beine fokussiert.

Vor Studienbeginn sowie nach vier und acht Wochen wurde jeweils der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und das Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS) angewendet sowie der EDSS erhoben.

In der gemeinsamen Auswertung der beiden vierwöchigen Phasen verbesserten sich durch

die Massagen weder die Werte des 6MWT noch die Lebensqualität nach HAQUAMS signifikant. Allerdings konnte in der Gruppe der Patienten, die in den ersten vier Wochen massiert wurden, eine signifikante Steigerung der Gehfähigkeit nach 6MWT ( $p = 0,011$ ) erzielt werden, nicht aber Gruppe 2. Zudem wurde bei den stärker Erkrankten dieser Gruppe auch eine tendenziell bessere Lebensqualität festgestellt. Eine persönliche Bewertung der Gesundheit (Personal Health Rating) fiel in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,05$ ) positiver aus, sogar mit hoher Effektgröße (1,02).

Überwiegend war die subjektive Resonanz gut: 23 der 24 Patienten empfanden die Massagen als entspannend und stressmindernd. 21 bewerteten die Effekte auf die Beine insgesamt positiv, nur drei negativ. Fünf hatten zumindest für einige Stunden, die Mehrheit von 13 Patienten sogar über mehrere Tage bis Wochen ein besse-

KOMMENTAR

Eine Massage kann die parasympathische Aktivität erhöhen, Angst, Anspannung und sogar Schmerz reduzieren und eine erhöhte Kortisol-Freisetzung verringern. Dies alles könnte zum Symptom-Management bei der MS beitragen. Diese kleine Studie zeigt nun aber, dass sich die Massage in erster Linie zur Besserung der Befindlichkeit der Patienten eignet, eine echte signifikante Therapie-wirkung wurde nicht erzielt. Wie die Besserungen in einzelnen Subgruppen andeuten, könnten aber möglicherweise selektierte Patienten von der Intervention profitieren.

res Gefühl in den Beinen. In sechs Fällen verbesserte sich der nächtliche Schlaf, drei Patienten berichteten von mehr Energie am nächsten Tag.

Nach den Angaben von Masseur und Patienten im Anschluss an die Massage konnte die Behandlung praktisch problemlos durchgeführt werden. Stressfaktoren, die evtl. die MS-Symptome verschlechtert, wurden bei der einmal wöchentlichen Evaluation nicht berichtet. **NW**

**S** Schroeder B et al.: *The effects of massage therapy on multiple sclerosis patients' quality of life and leg function. Evid Based Complement Alternat Med (2014) 640916 [Epub ahead of print: 8. Mai 2014; doi: 10.1155/2014/640916]*  
Original unter [www.neuro-depesche.de/140830](http://www.neuro-depesche.de/140830)

**MS: Insuffiziente Therapie sofort umstellen**

Die Freiheit von jeglicher klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität gilt bei der MS heute als das ultimative Behandlungsziel. Um es zu erreichen, muss eine – als notwendig erachtete – Therapieeskalation vor allem rechtzeitig erfolgen. Dafür existiert mit Natalizumab eine hoch wirksame Option. Die berichten jetzt deutsche MS-Experten auf einer von Biogen Idec veranstalteten Pressekonferenz in Frankfurt.

Gemäß den Leitlinien, wie auch nach aktueller Datenlage, erläuterte PD Dr. Björn Tackenberg, Uniklinikum Marburg, sollte bei ungenügender Wirksamkeit der aktuellen Basistherapie nicht mehr zwischen einem Interferon und Glatirameracetat gewechselt werden. Vielmehr ist gleich eine Eskalation indiziert. Dies ist nicht zuletzt deshalb sinnvoll, weil jeder Schub das Risiko für irreversible Behinderungen birgt.

Für eine Eskalation steht mit Natalizumab das momentan wohl „bestwirksamste MS-Medikament zur Verfügung“, sagte Tackenberg. Dass eine Langzeitbehandlung mit Natalizumab sicher und effektiv ist, so der Experte weiter, belegen die kürzlich veröffentlichten Langzeitstudien mit einer Beobachtungsdauer von bis zu acht Jahren. Bei initial mit Natalizumab behandelten Patienten konnte die jährliche Schubrate

in der STRATA-Studie auf 0,13 Schübe pro Jahr reduziert werden, in der TOP-Studie auf 0,21 bis 0,25.

Die „Freiheit von klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität“ ist das mittlerweile etablierte Behandlungsziel nach Diagnosestellung einer MS, erläuterte Dr. med. Boris Kallmann

vom MS-Zentrum Bamberg. Damit Natalizumab seine Wirkung bestmöglich entfalten kann, ist es notwendig, die Therapie bei den entsprechenden Patienten noch innerhalb des therapeutischen Fensters zu eskalieren. „Es sollte also noch in der Phase der Entzündungsaktivität eingesetzt werden“, unterstrich Kallmann in Frankfurt, weil die Intervention danach, d. h. in der von der Degeneration dominierten Phase, keine Effekte mehr zeigt. Das therapeutische Fenster entspräche einem EDSS-Stadium bis 3, maximal 3,5.

Zur einfachen Identifizierung der Patienten, bei denen eine Therapieoptimierung notwendig ist, stellte Kallmann das vor kurzem publizierte Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM) vor: In vier Domänen, darunter Schubparameter und MRT-Befunde, werden Punkte vergeben, die jeweils eine Ampel von Grün auf Gelb oder Rot springen lassen. Ab einer bestimmten Ampelkonstellation wird im MSDM eine Modifikation der Behandlung empfohlen. **RF**

**P** Pressekonferenz „Multiple Sklerose: Von Therapieeinstellung bis Langzeitbehandlung – Effektives Therapiemanagement mit Natalizumab“, Frankfurt, 3. Juni 2014; Veranstalter: Biogen Idec  
Natalizumab: Tysabri®



66. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN)

# Neues zur Behandlung der RRMS mit Teriflunomid und Alemtuzumab

**Zur Therapie der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) existiert mit Teriflunomid (Aubagio®) ein orales Medikament zur einmal täglichen Einnahme und mit Alemtuzumab (Lemtrada®) ein lediglich in zwei mehrtägigen Behandlungsphasen im Jahresabstand verabreichtes, hoch wirksames Antikörper-Präparat. Auf der 66. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) wurden jüngst zu beiden Therapien neue Studienergebnisse bzw. -auswertungen vorgestellt.**

Teriflunomid ist zugelassen zur Therapie der RRMS bei Erwachsenen und sowohl für therapienaive Patienten geeignet, als auch für jene, die ihre bisherige Therapie nicht vertragen oder „spritzenmüde“ sind. Es besitzt ein gut evaluiertes, konsistentes Sicherheitsprofil; Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden in mehreren Studien belegt. Es ist bei der MS „wohl die bis heute am umfassendsten untersuchte Substanz“, erläuterte Prof. Mark S. Freedman, Ottawa/Kanada beim AAN.

## Teriflunomid-Studien

In der TEMSO-Studie<sup>1</sup> (über 108 Wochen) verringerten 14 mg/d Teriflunomid signifikant das relative Risiko (Hazard Ratio) für eine über drei Monate anhaltende Behinderungsprogression (Sustained Accumulation of Disability, SAD) nach EDSS vs. Placebo um 29,8% ( $p = 0,03$ ). Die adjustierte jährliche Schubrate (ARR) sank gegenüber Placebo um 31,5% ( $p < 0,001$ ).

Auch die Entzündungslast in der MRT, wie z. B. die Zahl Gadolinium (Gd) anreichender T1-Läsionen, wurde vs. Placebo um 80,4% reduziert ( $p < 0,001$ ).<sup>1</sup> Die klinische Wirksamkeit von Teriflunomid bestätigte sich in der TOWER-Studie<sup>2</sup> (variabel 48 bis 152 Wochen) mit einer vs. Placebo signifikanten Reduktion der ARR um 36,3% ( $p = 0,0001$ ) und der SAD um 31,5% ( $p = 0,0442$ ).

## Therapiedaten über bis zu 9 Jahre

Nun wurden beim AAN-Kongress anhand der TEMSO-Studie und ihrer Verlängerung die Daten zur Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit präsentiert.<sup>3</sup> Am Stichtag (Mai 2013) lag die kumulative Behandlungsdauer mit 14 mg/d Teriflunomid bei 1342 Patientenjahren. Die ARR (in der Kernstudie 0,37) blieb anhaltend sehr niedrig, sie betrug nach bis zu neun Jahren bei den kontinuierlich Behandelten 0,17, bei den von Placebo auf 14 mg umgestellten 0,18 (Abb. 1). Das Risiko einer nach 12 Wochen bestätigten SAD blieb ebenfalls dauerhaft gering.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid in den klinischen Studien – zumeist in den ersten sechs Monaten auftretend, danach zurückgehend und selten bleibend – bestehen in Übelkeit, Durchfall, reversibel verminderter Haardichte und erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten.<sup>4</sup>

## Frei von klinischer MS-Aktivität

Wie viele Patienten mit einer Freiheit von jeglicher klinischer MS-Aktivität (definiert als neuer Schub bzw. eine nach 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression um  $\geq 1,0$  bzw.  $\geq 0,5$  EDSS-Punkte bei Patienten mit Baseline-Wert  $> 5,5$ ) profitieren, wurde anhand der gepoolten TEMSO-/TOWER-Daten untersucht.<sup>5</sup> 728 Patienten hatten einmal täglich 14 mg Teriflunomid erhalten (ca. 1190 Patientenjahre), 751 Placebo. In der modifizierten Intent-to-treat-Population reduzierte Teriflunomid den Zeitraum bis zu einer klinischen MS-Aktivität vs. Placebo signifikant ( $p < 0,0001$ ). In Woche 108 betrug der Anteil an Patienten, die frei davon blieben, 50,8% (vs. 40,7% unter Placebo). Die korrespondierende relative Risikoreduktion vs. Placebo lag bei 29,2%. Dabei verringerte Teriflunomid die klinische MS-Aktivität bei einem breiten Spektrum von MS-Schweregraden (initialer EDSS-Wert, vorherige Schubrate etc.) und diversen Vorbehandlungen.

## Update zu Schwangerschaften

Bei eintretender Schwangerschaft oder aktuellem Kinderwunsch soll Teriflunomid abgesetzt und beschleunigt (mit Cholestyramin oder Aktivkohle) ausgewaschen werden, um Plasmakonzentrationen  $< 0,02$  mg/l zu erreichen. Nach einem Update<sup>6</sup> zu Spontanschwangerschaften während der Zulassungsstudien wurden bis Okt. 2013 unter Teriflunomid 70 Patientinnen schwanger (26 Lebendgeburten, 29 geplante und 13 spontane Aborte, 2 Fälle nicht ausgewertet). Die Spontanabort-Rate von 19% entspricht der Häufigkeit bei Frauen ohne MS. Bei den bis zu elf Wochen exponierten Neugeborenen fanden sich keine strukturellen Fehlbildungen und keine funktionellen Probleme. Dies war übrigens auch bei den 19 schwangeren Partnerinnen (16 gesunde Neugeborene, zwei geplante und ein Spontanabort) von mit Teriflunomid behandelten Männern der Fall.

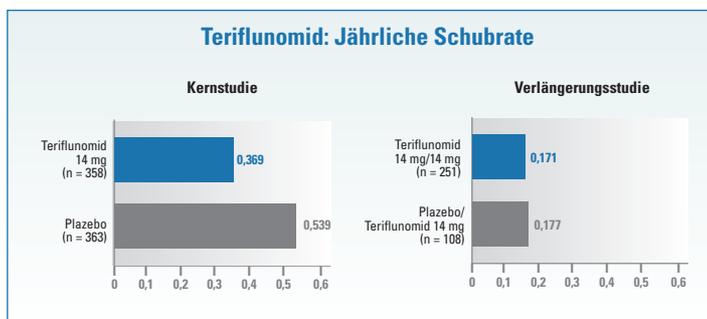


Abb. 1: In der zweijährigen Kernstudie TEMSO lag die jährliche Schubrate (ARR) unter 14 mg/d Teriflunomid bei 0,37. Am Ende der Verlängerung nach bis zu neun Jahren der kontinuierlichen Behandlung betrug die ARR 0,17, bei den von initialem Placebo auf 14 mg/d Teriflunomid umgestellten Patienten 0,18.<sup>3</sup>

## Alemtuzumab bei MS

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der selektiv zirkulierende CD52-tragende B- und T-Lymphozyten depletiert. Der innovative Wirkstoff ist seit Sept. 2013 EU-weit zugelassen zur Behandlung von erwachsenen RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder die Bildgebung. Alemtuzumab 12mg (i.v.) wird lediglich in zwei Behandlungsphasen verabreicht: die erste über fünf Folgetage, die zweite 12 Monate später über drei Tage. Das Medikament verfügt über ein konsistentes Sicherheitsprofil; erkennbare und therapierbare Nebenwirkungen werden mit einem speziellen Risiko-Management-Plan (über 48 Monate nach der letzten Infusion) erfasst. Die häufigsten Nebenwirkungen von Alemtuzumab sind infusionsbedingte Reaktionen wie Kopfschmerzen, Hautausschlag und Fieber. Zudem können sekundäre Autoimmunstörungen wie idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Nephropathien (einschließlich Goodpasture-Syndrom) und vor allem Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreose) auftreten.

In den Studien CAMMS223<sup>7</sup> und CARE-MS I<sup>8</sup> wurde die hohe Wirksamkeit von Alemtuzumab an nicht vorbehandelten und in CARE-MS II<sup>9</sup> an vorbehandelten RRMS-Patienten gegenüber 3 x wöchentl. 44 µg IFNβ-1a (s.c.) bewiesen. In CARE-MS I und II wurde die ARR vs. IFNβ-1a signifikant um 54,9% bzw. 49,4% gesenkt. Das Risiko einer über sechs Monate bestätigten Behinderungsprogression wurde vs. IFNβ-1a in CARE-MS II signifikant um 42% ( $p = 0,0084$ ) verringert.

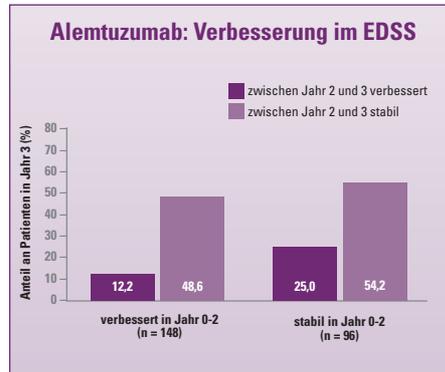


Abb. 2: Bei vielen Patienten, die sich in den ersten zwei Jahren unter Alemtuzumab im EDSS verbesserten (li.) oder stabil blieben (re.), war dies ohne erneute Alemtuzumab-Therapie auch im dritten Jahr der Fall.<sup>10</sup>

### Behinderung sogar gebessert

Eine Auswertung<sup>10</sup> der einjährigen Verlängerung von CARE-MS II belegt, dass der durchschnittliche EDSS-Wert von 2,6 auch im dritten Jahr in der Alemtuzumab-Gruppe unterhalb des Ursprungswertes (2,7) blieb. Er war gegenüber Baseline bei ca. 70% der Patienten stabil oder gebessert. Darüber hinaus wurde die anhaltende Reduktion des Behinderungsgrades (Sustained reduction in disability, SRD) [i.e. Abnahme um  $\geq 1$  EDSS-Punkt bei Baseline-EDSS  $\geq 2,0$ ] untersucht. Unter jenen Patienten, die im 3. Jahr keine weitere Alemtuzumab-Therapie benötigten, wurde eine über 3, 6 bzw. 12 Monate anhaltende SRD bei 43%, 35% bzw. 27% erreicht. Unter den nur zweimal mit Alemtuzumab behandelten Patienten, die in den ersten beiden Jahren im EDSS stabil blieben oder sich verbesserten, erreichten eine Stabilisierung/Verbesserung in der Verlängerung insgesamt 79% bzw. 61% (Abb. 2).<sup>10</sup>

### Auch als Ersttherapie sinnvoll

Die gepoolte Analyse<sup>11</sup> der Studien CAMMS223 und CARE-MS I zeigt, dass die 483 nicht vorbehandelten Patienten von Alemtuzumab in ähnlichem Ausmaß wie die Vorbehandelten der CARE-MS II-Studie profitierten: Gegenüber IFNβ-1a (s.c.) wurde die ARR um 56,4% ( $p <$

0,0001) reduziert und das Risiko einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogression um 50% ( $p = 0,0029$ ).

### Frei von MS-Aktivität im MRT

Nach der gemeinsamen Auswertung von 349 therapienaiven und 393 vorbehandelten Studienteilnehmern (CARE-MS I bzw. II), die in die einjährige Extension eintraten, erhielten etwa 80% der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im ersten Jahr der Verlängerung keine dritte Behandlungsphase. Es zeigte sich ein konstanter Behandlungseffekt in Bezug auf wichtige Messwerte der Krankheitsaktivität. Der zweijährige Behandlungseffekt hielt auch nach drei Jahren an, so bei Gd-anreichernden Läsionen (9,6% vs. 7,1%), neuen/vergrößerten hyperintensiven T2-Läsionen (27,4% vs. 23,1%) und neuen hypointensen T1-Läsionen (9,2% vs. 7,7%).<sup>12</sup> Nach zwei- bzw. dreijähriger Therapie frei von jeglicher MRT-Aktivität waren 77% bzw. 72% der Patienten (CARE-MS I) und 76% bzw. 68% der Patienten (CARE-MS II).

### Hirnatrophie-Rate verringert

Außerdem verringerte Alemtuzumab die Zunahme der Hirnatrophie: Die Atrophierate, gemessen anhand der Hirnparenchymfraktion (Brain Parenchymal Fraction), die sich bereits nach zwei Jahren verringert hatte, verlangsamte sich im dritten Jahr des Follow-up weiter. Sie lag am Ende mit -0,19 bzw. -0,10 nahezu auf dem Niveau des normalen Alterns. Dieser Therapieeffekt ist, erläuterte Studienautor Prof. Douglas Arnold, Montréal/Kanada, auf einer Emerging Science Platform Session (S65 am 30. April 2014) in Philadelphia, „in der derzeitigen Landschaft der MS-Therapeutika einzigartig“.

### Quellen

- 1 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303
- 2 Confavreux C et al: Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-256
- 3 Freedman MS et al., Poster P3.150, AAN 2014
- 4 Fachinformation Aubagio®, Stand November 2013
- 5 Olsson TP et al., Poster P3.164, AAN 2014
- 6 Jung Henson L et al., Poster P3.161, AAN 2014
- 7 Coles AJ et al., N Engl J Med 2012; 359: 1786-1801
- 8 Cohen JA et al., Lancet 2012; 380: 1819-1828
- 9 Coles AJ et al., Lancet 2012; 380: 1829-1839
- 10 Giovannoni G et al., Poster P3.165, AAN 2014
- 11 Kieseier BC et al., Poster P2.209, AAN 2014
- 12 Arnold D et al., Poster P008, AAN 2014

### IMPRESSUM

**Herausgeber:** GFI. Corporate Media

**V. i. S. d. P.:** Michael Himmelstoß

**Redaktion:** GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München

**Quelle u. a.:** Corporate Therapeutic Updates from Genzyme: „The Evolving Paradigm: Individualizing MS Care“, 29.4.2014 und diverse Poster und Sessions auf der 66. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) in Philadelphia/USA

**Layout:** vm-grafik, München

**Druck:** Vogel Druck, Höchberg

Mit freundl. Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu Isenburg, einem Unternehmen der Sanofi-Unternehmensgruppe

Medikamente, Bewegung, Edukation

## Was bessert die Fatigue am stärksten?

Der Alltag vieler MS-Patienten wird durch eine Fatigue stark beeinträchtigt. Häufig wird zuerst versucht, dem medikamentös entgegenzuwirken. Alternativ kommen Bewegungstraining oder auch kognitive Übungen zum Einsatz. Welche Intervention den größten Erfolg verspricht, wurde nun in einer Metaanalyse untersucht.

Ausgewertet wurden 25 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1499 Teilnehmern. Davon waren sieben pharmakologische Studien (fünf zu Amantadin und zwei zu Modafinil). 18 Studien beschäftigten sich mit rehabilitativen Maßnahmen: zehn Studien mit körperlichen Übungen (u. a. Yoga, Aerobic, Wassergymnastik) und acht mit Edukationsprogrammen (u. a. kognitive Verhaltenstherapie, Patientenaufklärung, Self-Management-Programme). Die Teilnehmerzahlen der einzelnen Studien schwanken zwischen sieben und 115 Patienten. Größtenteils handelte es sich um Frauen im Alter zwischen 25 und 56 Jahren. Bei den Edukationsstudien lag nach EDSS ein schwacher bis starker Grad der Behinderung vor, bei den beiden anderen Studientypen war die Behinderung leicht bis mittelgradig.

Die medikamentöse Behandlung ergab eine Effektgröße zwischen -0,59 (95%-Konfidenzintervall: -1,26–0,06) und 0,55 (95%-KI -0,06–1,16) – es war nur für eine Studie (14%) ein signifikanter Einfluss nachweisbar.

Die Effektgröße für körperliche Übungen lag zwischen -0,24 (95%-KI -1,15–0,64) und 2,05 (95%-KI: 1,00–3,11). Unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle zeigten drei Studien (30%) einen signifikanten Effekt auf die Fatigue.

Bei den edukativen Interventionen rangierte die Effektgröße zwischen -0,16 (95%-KI

-0,72–0,38) und 1,11 (95%-KI: 0,43–1,78) – hier konnte immerhin bei sechs Studien (75%) ein deutlicher Erfolg verzeichnet werden. **NW**

**M** Asano M et al.: Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* (2014) 798285 [Epub ahead of print: 14. Mai 2014; doi: 10.1155/2014/798285]

Original unter [www.neuro-depesche.de/140831](http://www.neuro-depesche.de/140831)

### Kurz- und langfristig wirksam und sicher

## Frühe Therapieoptimierung mit Fingolimod

Die einmal tägliche orale Einnahme von Fingolimod wirkt signifikant auf die wichtigsten Parameter der schubförmig-remittierenden MS (RRMS), berichten jetzt MS-Experten bei einem Pressegespräch. Sie begrüßten die Zulassungserweiterung der EMA, durch die Patienten mit RRMS und einer unzureichenden Behandlung nun von jeder verlaufsmodifizierenden Vortherapie auf Fingolimod umgestellt werden können.

Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS), die initial eine hohe Krankheitsaktivität haben oder trotz ihrer Basistherapie Schübe entwickeln, benötigen eine MS-Therapie mit einer kurz- und langfristigen Wirksamkeit auf die vier Hauptparameter der MS-Aktivität. Dies ist für Fingolimod der Fall: Studien zeigen, dass das jetzt seit drei Jahren zugelassene MS-Medikament Schubrate, Läsionslast in der MRT, Behinderungsprogression und die Hirnatrophie anhaltend positiv beeinflusst.

Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, betonte die rechtzeitige Umstellung auf Fingolimod: „Wie die Ergebnisse der Extensionsphasen der Studie FREEDOMS über 4,5 Jahre zeigen, profitieren Patienten nachweislich von einer rechtzeitigen Therapie mit Fingolimod.“ Gegenüber einer zwei Jahre später erfolgenden Umstellung zeigten von Anfang an und kontinuierlich mit Fingolimod behandelte Patienten eine niedrigere jährliche Schubrate (0,19 vs. 0,36;  $p < 0,001$ ) und eine um 27,6% geringere Hirnatrophie ( $p < 0,05$ ). Sie waren auch deutlich häufiger ohne MS-Aktivität in der MRT (69,3% vs. 55,1%;  $p < 0,001$ ) und ohne Behinderungsprogression (26% vs. 34%;  $p < 0,017$ ). Nach Ziemssen gilt das Schlaganfall-Motto „Time is Brain“ auch für die MS.

Die Wünsche der MS-Patienten an eine auf

### KOMMENTAR

Die körperlichen und die edukativen Maßnahmen waren vergleichsweise wirkungsvoller als die Einnahme der Medikamente. Meist wird in der Praxis zuerst eine medikamentöse Therapie verordnet, die dann bei ausbleibender Symptomlinderung durch Rehabilitationsmaßnahmen ergänzt wird. Diese Metaanalyse legt nahe, dass durchaus auch die umgekehrte Reihenfolge erfolgversprechend sein kann. Offen bleibt allerdings, welche der verschiedenen edukativen oder körperlichen Übungen am besten hilft. Eine Einschränkung besteht darin, dass bei dieser Auswertung nicht nach MS-Typ, Krankheitsstadium, Grad der Behinderung oder dem Geschlecht unterschieden wurde.

Dauer akzeptable Therapie schilderte Dr. Klaus Tiel-Wilck, Berlin. Der niedergelassene Neurologe hob eine gute Verträglichkeit als wesentlich hervor. Nach einer Zwischenauswertung der PANGAEA-Sicherheitsstudie beurteilten mehr als 97% der Patienten und Ärzte die Verträglichkeit von Fingolimod als „sehr gut“ oder „gut“. Dementsprechend war auch die Adhärenz mit 83,4% nach einem Jahr bei den in der Studie verbliebenen Patienten hoch, nur 4,7% waren nebenwirkungsbedingt ausgeschieden.

Nach seinen eigenen Erfahrungen an mehr als 160 über bis zu acht Jahre behandelten MS-Kranken „kommen die Patienten mit Gilenya sehr gut zurecht“, so Tiel-Wilck in Berlin. Die hohe Therapiezufriedenheit in der EPOC-Studie „entspricht der lebendigen Realität“.

Bis dato wurden weltweit mehr als 91 500 Patienten mit Fingolimod behandelt (> 135 000 Patientenjahre). „Nach drei Jahren in der Praxis“, so Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf, „liegen zu Fingolimod belastbare und konsistente Daten sowohl aus den klinischen Studien als auch aus der täglichen Routine-Anwendung vor, die das gut dokumentierte Sicherheitsprofil der Substanz bestätigen.“ **JL**

**P** Pressegespräch „MS-Therapie: Marathon oder Sprint?“ 4. Juni 2014 in Berlin. Veranstalter Novartis Fingolimod: Gilenya®



„IT WAS MORE OF A 'TRIPLE-BLIND' TEST. THE PATIENTS DIDN'T KNOW WHICH ONES WERE GETTING THE REAL DRUG, THE DOCTORS DIDN'T KNOW, AND, I'M AFRAID NOBODY KNEW.“

**KIOVIG**

**ZUSAMMENSETZUNG:** Der Wirkstoff ist normales Immunglobulin vom Menschen. 1 ml KIOVIG enthält 100 mg/ml humanes Protein, mit einem IgG-Gehalt von mindestens 98 %. Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerin und Wasser für Injektionszwecke.

**ANWENDUNGSGEBIETE:** KIOVIG dient zur Behandlung von Patienten, die über nicht genügend eigene Antikörper verfügen. Es gibt 5 verschiedene Gruppen: Patienten mit angeborenem Mangel der Antikörperproduktion (primäre Immundefektsyndrome); Patienten mit Blutkrebs (chronisch lymphatische Leukämie), der zu einem Mangel der Antikörperproduktion und wiederkehrenden Infektionen führt, wenn prophylaktisch verabreichte Antibiotika nicht angeschlagen haben; Patienten mit Knochenmarkkrebs (multiples Myelom) und Mangel der Antikörperproduktion, mit wiederkehrenden Infektionen, die nicht auf einen Impfstoff gegen bestimmte Bakterien (Pneumokokken) reagiert haben; Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre) mit angeborenem AIDS und wiederkehrenden bakteriellen Infektionen; Patienten mit geringer Antikörperproduktion nach einer Transplantation von Knochenmarkzellen eines anderen Menschen;

**Behandlung von Patienten mit bestimmten entzündlichen Erkrankungen (Immunmodulation). Es gibt 4 Gruppen:** Patienten, die nicht genügend Blutplättchen haben (primäre Immnthrombozytopenie, ITP) und bei denen ein hohes Blutungsrisiko besteht bzw. in naher Zukunft eine Operation vorgenommen wird; Patienten mit einer Erkrankung, die zu mannigfachen Entzündungen der Nerven im gesamten Körper führt (Guillain-Barré-Syndrom); Patienten mit einer Erkrankung, die zu vielfachen Entzündungen mehrerer Organe im Körper führt (Kawasaki Syndrom); Patienten, die an einer seltenen Krankheit leiden, die durch eine langsam fortschreitende asymmetrische Schwäche der Gliedmaßen ohne Gefühlsverlust (Multifokale motorische Neuropathie (MMN)) gekennzeichnet ist.

**GEGENANZEIGEN:** Bei Allergie gegen Immunglobuline oder einen der sonstigen Bestandteile von KIOVIG; z. B. bei einem Immunglobulin-A-Mangel, könnten Antikörper gegen Immunglobulin A in im Blut sein. Da KIOVIG Spuren an Immunglobulin A enthält (maximal 0,14 mg/ml), könnte sich eine allergische Reaktion entwickeln.

**NEBENWIRKUNGEN:** laufende oder verstopfte Nase; Schnupfen; chronische Naseninfektion; Husten; Giemen (Asthma); rauher Hals; Bronchitis; grippeähnliche Symptome; verschiedene Infekte (Entzündung des Naserachenraums, der Niere oder Blase); Pilzinfektionen; Schüttelfrost; peripheres Kältegefühl; kalter Schweiß; übermäßiges Schwitzen (auch im Schlaf); Fieber oder erhöhte Körpertemperatur; Hitzegefühl; Hitzewallungen; Kopfschmerzen; Migräne; Schwindel oder Schwindelgefühl; eingeschränktes Erinnerungsvermögen; Sprachstörungen; Geschmacksstörungen; vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns; vorübergehender Schlaganfall; nicht-infektiöse Entzündung der Hirnhäute; übermäßige Reaktion auf Stimuli; Gleichgewichtsstörungen; Müdigkeit; Kraftlosigkeit oder Schwächegefühl; Schlafstörungen; Unwohlsein; Übelkeit; Erbrechen; Durchfall; Bauchschmerzen; erhöhter Herzschlag; hoher oder niedriger Blutdruck; Schmerzen oder Beschwerden in der Brust; Kurzatmigkeit; Juckreiz; Brennen; Ausschlag und Quaddeln; Schmerzen, Juckreiz und Schwellungen an der Infusionsstelle; geschwollene Lymphdrüsen; Muskelschmerzen; Muskelkrämpfe; Muskelzucken; Muskelschwäche; Schmerzen in Armen und Beinen; Rückenschmerzen; schnelles Anschwellen der Haut; akute Hautentzündung; Taubheitsgefühl oder Kribbeln auf der Haut oder in den Gliedmaßen; erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht; vermindertes Tastvermögen; Erkrankungen der Schilddrüse; Angstzustände; unwillkürliches Zittern; Augenentzündung; Augenschmerzen; Augenschwellungen; Schwellungen im Ohr und Rachenraum; Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr; Flüssigkeitsansammlung in der Lunge; transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz; Flüssigkeitsansammlung unter der Haut in den unteren Gliedmaßen; Quetschungen; Überschuss an Serumprotein im Urin; Beeinflussung des Ergebnisses von Bluttests; positive Ergebnisse beim Coombs-Test; erniedrigte Erythrozytenzahl; erniedrigte Leukozytenzahl; Alaninaminotransferase (ein Leberenzym) erhöht; Venenentzündung; tiefe Venenthrombose; erniedrigte Sauerstoffsättigung im Blut; schwere allergische Reaktionen einschließlich lebensbedrohlichem anaphylaktischem Schock; Verschreibungspflichtig

**PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Baxter AG, Industriestraße 72, A-1221-Wien/Österreich. Örtlicher Vertreter: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstraße 4, 85716 Unterschleißheim

www.immundefekt.com

**Kiovig**  
Normales Immunglobulin  
vom Menschen (IVIg), 10%ige Lösung

# Mit KIOVIG in der MMN-Therapie auf dem richtigen Weg

Einzige Zulassung für die Multifokale Motorische Neuropathie in Deutschland.

- KIOVIG ist das einzige für die MMN zugelassene IVIG.<sup>1</sup>
- KIOVIG ist die Therapie der 1. Wahl bei der MMN.<sup>2</sup>
- KIOVIG bietet bei hohen Dosen mehr Sicherheit durch die einzigartige 30 g Flasche.<sup>1</sup>
- KIOVIG bringt Verordnungssicherheit für Klinik und Praxis.<sup>1</sup>

**Baxter**



## Ebola außer Kontrolle?

**05-08-2014** Die Ebola-Epidemie in Afrika hat nach Guinea, Sierra Leone und Liberia nun auch Nigeria erreicht. Bislang sind in diesen vier Ländern 729 Menschen an dem Virus gestorben, darunter 60 Mitarbeiter von Gesundheitsdiensten. Zahlreiche Hilfsorganisationen haben ihre Mitarbeiter aus den betroffenen Regionen schon abgezogen. Infiziert und mutmaßlich infiziert sind inzwischen mehr als 1603 Menschen. Nun will die Weltbank in Abstimmung mit der WHO den Kampf gegen die „außer Kontrolle“ geratene Ebola-Epidemie mit einem Notfallplan und Mitteln von fast 150 Millionen Euro unterstützen.

## Radioaktives Fukushima

**05-08-2014** Der Reaktor-GAU in Fukushima 2011 macht weiter Schlagzeilen. Durch den Bruch einer künstlich errichteten unterirdischen Grenzschiicht strömt jetzt stark kontaminiertes Grundwasser ins Meer. Erneut entschuldigt sich die Betreiberfirma Tepco, gibt aber an, dass die bis jetzt ausgetretene kumulative Strahlenmenge von radioaktivem Tritium von 20 bis 40 Trillionen noch innerhalb akzeptabler Grenzen liegt. Allerdings wurde die Strahlenmenge des gefährlicheren Cäsiums und Strontiums noch nicht veröffentlicht.

## US-Kliniken profitieren

**01-08-2014** Durch Barak Obamas Medicaid-Initiative sind zusätzliche 10,3 Millionen US-Bürger krankenversichert. Dies betrifft viele Menschen mit niedrigem Einkommen und schlägt sich jetzt offenbar auch auf die Belegung der Krankenhäuser nieder. So vermeldet u. a. der größte Verband privater Kliniken, die HCA Holdings Inc. ein deutliches Umsatzplus.

## Mädchenmangel in Indien

**23-07-2014** Nach UN-Berichten schlägt sich der Mädchenmangel in Indien langsam in einer Zunahme der Kriminalität durch, insbesondere auf Vergewaltigungen, Entführungen und Menschenhandel. Bedingt ist die Problematik unter anderem durch die illegale gezielte Abtreibung weiblicher Föten, die sich trotz des generellen Verbots einer intrauterinen Geschlechterbestimmung immer stärker ausbreitet. Im Mai 2011 ergab eine Studienschätzung, dass in den letzten drei Dekaden bis zu 12 Millionen Mädchen abgetrieben wurden. Dies hat dazu geführt, dass die Geschlechterrate von 962 Mädchen auf 1000 Jungen im Jahre 1981 auf 918 Mädchen in 2011 gesunken ist. Wegen eines „female feticide“ wurden 2012 nur 210 Personen verurteilt und auch 2013 nur 221.

## Bevölkerungsbasierte Studie im UK

# Intellekt und Verhalten bei Kindern mit Epilepsie

**Viele epilepsiekranke Kinder zeigen zusätzlich zu den Krampfanfällen ein breites Spektrum an psychischen, kognitiven und Verhaltensauffälligkeiten. Im United Kingdom (UK) wurden nun in einer bevölkerungsbasierten Studie deren Häufigkeit und Art näher erfasst.**

In der prospektiven Studie Children with Epilepsy in Sussex Schools wurden im Bezirk Sussex alle Kinder im schulpflichtigen Alter (5 bis 15 Jahre) mit aktiver Epilepsie, definiert als  $\geq 1$  Antiepileptikum-Verordnung und/oder ein Anfall im letzte Jahr, eingeschlossen. Alle Kinder wurden umfassend neuropsychologisch auf Kognition, Verhalten, motorische Fähigkeiten etc. untersucht, etwaige Störungen wurden nach den Forschungskriterien des DSM-IV diagnostiziert.

Insgesamt wurden 85 Kinder (74% der 115 geeigneten Personen) untersucht und ausgewertet. Davon zeigten den Tests zufolge 51 (80%) eine nach DSM-IV-TR kategorisierte Verhaltensstörung und/oder kognitive Beeinträchtigungen ( $IQ \leq 85$ ). 34% wiesen kognitive Störungen plus mindestens eine Verhaltensstörung auf, 26% erfüllten die Kriterien für mindestens zwei DSM-IV-TR-Diagnosen. Am häufigsten fanden sich dabei eine geistige Behinderung ( $IQ < 70$ ) bei 40%, eine ADHS bei 33% und eine Erkrankung aus dem autistischen Formenkreis (autism spectrum disorder, ASD) bei 21%. Interessanterweise waren diese Diagnosen zuvor nur bei einem Drittel der Kinder gestellt worden.

Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio, OR) für eine geistige Behinderung – unabhängig von anderen Variablen – bei Kindern mit Krampfanfällen in den ersten 24 Lebensmonaten (gegenüber ersten Anfällen in den Monaten 24 bis 60 bzw. nach dem 60. Monat) 13-fach bzw. 21-fach erhöht war (OR: 13; 95%-KI: 2,2–76,9 bzw. OR: 21,3; 95%-KI: 3,2–148,9). Dies traf mit einem Faktor von 7,7 auch auf eine medikamentöse Mehrfachtherapie zu (OR: 7,7; 95%-KI: 1,6–36,3), die ja als Indiz auf eine schwerere Epilepsie gelten kann. Andere klassische epilepsiebezogene Faktoren hatten auf die Zusammenhänge keinen wesentlichen unabhängigen Einfluss, sie prädizierten das Vorliegen einer psychischen oder Verhaltensstörung nicht. Ein Nebenbefund: Eine geistige Behinderung war nach Bonferroni-Adjustierung unabhängig korreliert mit einer



Autismus-Diagnose (OR: 14,1; 95%-KI: 2,3–87,1). **JL**

**Reilly C et al.: Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 133 (2014) e1586-1593 [Epub ahead of print: 26. Mai 2014; doi: 10.1542/peds.2013-3787]**

Original: [www.neuro-depesche.de/140941](http://www.neuro-depesche.de/140941)

## Zertifizierungsfrage 2: Welche Aussage zu diesem Patienten-Kollektiv trifft nicht(!) zu?

- A** jegliche Auffälligkeit in Kognition oder Verhalten bei 80%
- B** kognitive Störung plus  $\geq 1$  Verhaltensstörung bei 74%
- C** geistige Behinderung bei 40%
- D** ADHS bei 33%
- E** autistische Erkrankung bei 21%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.

## KOMMENTAR

Im britischen Sussex lag bei 80% der Kinder mit aktiver Epilepsie eine Verhaltensstörung, geistige Behinderung oder eine autistische Erkrankung vor, die bei zwei Dritteln der Betroffenen zuvor nicht diagnostiziert worden war. Interessanterweise waren diese von den klassischen Epilepsie-Parametern praktisch unabhängig. Bei epilepsiekranken Kindern sollte das Screening auf komorbide Verhaltensauffälligkeiten/-störungen also integraler Teil der Standardbetreuung sein. Nun sollten in weiteren Studien sowohl die zugrunde liegenden neurobiologischen Pathomechanismen als auch die Behandlungsmöglichkeiten näher untersucht werden.

## Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

**Kann die tDCS den Schmerz lindern?**

Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie leiden konstant unter neuropathischen Schmerzen, die ihre Lebensqualität oft massiv verschlechtert. Koreanische Ärzte prüften nun in einer randomisierten Studie die analgetische Wirksamkeit der transkraniellen Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS).

Rekrutiert wurden 60 Patienten (durchschnittl. 60–63 Jahre) mit seit mehreren Jahren bestehenden ausgeprägten Schmerzen, die auf Tramadol, Antidepressiva, Antiepileptika, Opiode etc. nicht angesprochen hatten.

Nach Randomisierung erhielten je 20 Patienten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eine tDCS über 20 Min. mit 2 mA, bei der die Anode über dem linken primären Motorkortex (M1) bzw. über dem dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) platziert war. Bei weiteren 20 Patienten erfolgte eine Scheinstimulation (30 Sek über M1). Nach der Serie bewerteten die Prüfarzte die Wirkungen anhand der Skala Clinical Global Impression (CGI) und testeten die Druckschmerz-Schwelle mittels Algometer. Die Anal-

gesie wurde anhand der vom Patienten berichteten Schmerzstärke auf einer Visuell-Analogskala (VAS) unmittelbar nach jeder tDCS-Sitzung erfasst. Die bisherigen Medikamente wurden unverändert beibehalten.

In der M1-Gruppe kam es zu einer signifikant stärkeren Reduktion der VAS-Werte (von 5,75 auf 3,80; -33,91%) als in der DLPFC- und Scheinstimulations-Gruppe mit -13,51% bzw. -21,93% (je  $p < 0,001$ ). Dazu stieg auch die Schmerzschwelle deutlich stärker an (von 3,19 auf 3,41 lb). Eine Schmerzreduktion  $\geq 30\%$  erlebten 13 Patienten (65%) in der M1-Gruppe, sieben (35%) in der DLPFC-Gruppe und nur einer (5%) in der Scheinstimulationsgruppe ( $p < 0,001$ ). Die gegenüber der Scheinstimulation si-

## KOMMENTAR

Fünf Sitzungen der nicht-invasiven und schmerzlosen tDCS über M1 bewirkten bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie eine unmittelbare Schmerzlinderung, die über vier Wochen anhielt und gut vertragen wurde. Nach diesem ersten aktiv-kontrollierten Wirksamkeitsnachweis in dieser Indikation sollten größere Studien bei diesen Patienten durchgeführt werden.

gnifikant stärkere Schmerzlinderung nach VAS hielt über zwei und vier Wochen an. Sie war von allen Baseline-Merkmalen unabhängig.

Schlafqualität und Depressivität unterschieden sich zwischen den drei Gruppen erst nicht signifikant. In der M1-Gruppe kam es aber nach zwei und vier Wochen zu einem signifikant stärkeren Rückgang der Angst (nach einem speziellen Angst-Score) ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,03$ ). **JL**

**R** Kim YJ et al.: Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med* 37 (2013) 766-776  
Original unter [www.neuro-depesche.de/140942](http://www.neuro-depesche.de/140942)

## IVIG bei multifokaler motorischer Neuropathie

**Auch die Behinderung wurde gebessert**

Bei Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) kommt es zu starken funktionellen Beeinträchtigungen zumeist der oberen Extremität. Intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIG) gelten als leitliniengerechte Standardbehandlung. Nun wurden deren Wirksamkeit und Sicherheit bei vorbehandelten MMN-Patienten in einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Nicht nur die Greifkraft, auch die MMN-bedingte Behinderung wurde signifikant verringert.

In die Cross-over-Studie in den USA, Kanada und Dänemark eingeschlossen wurden 44 überwiegend männliche Erwachsene im Alter zwischen 31 und 72 Jahren, deren MMN seit mindestens drei Monaten mit IVIG behandelt worden war. Alle Teilnehmer erhielten nach Randomisierung entweder erst 12 Wochen lang 10%-ige Infusionen eines polyvalenten, hochreinen IVIG (Zyklus von max. fünf Tagen) und im Anschluss Plazebo-Infusionen oder umgekehrt. Schon vor Studienbeginn und nach Studienende sowie zwischen den beiden Doppelblindphasen wurden alle Patienten zur Stabilisierung 12 Wochen lang mit IVIG behandelt. Koprimary Studienendpunkte waren die mittels Dynamometer erfasste maximale Greifkraft der stärker betroffenen Hand sowie die Beeinträchtigung der oberen Gliedmaßen nach dem entsprechenden Score der Guy's Neurological Disability Scale

(GNDS) am Ende der jeweiligen zwölfwöchigen Doppelblindphase.

Die Patienten wurden median 335 Tage mit einer medianen monatlichen Dosis von 1,2 g/kgKG behandelt. Die maximale Greifstärke nahm gegenüber den Baseline-Werten unter Plazebo um durchschnittlich 31,38% ab und stieg unter IVIG um 3,75% an; der Unterschied war signifikant ( $p = 0,005$ ). Eine Verschlechterung der oberen Gliedmaßenfunktion nach GNDS unter Plazebo, aber nicht unter IVIG, stellte sich bei 35,7% der Teilnehmer ein. Das Umgekehrte, also eine Verschlechterung unter IVIG, aber nicht unter Plazebo, betraf nur 11,9% der Patienten ( $p = 0,021$ ). Ein ähnliches Muster zeigten auch verschiedene sekundäre Endpunkte. Vorzeitig auf (offen verabreichtes) IVIG als „Rescue“-Medikation wechselten während der doppelblinden Behandlungsphasen 69,0% der Pa-



tienten unter Plazebo, aber nur 2,4% unter IVIG ( $p < 0,001$ ).

IVIG wurde generell gut vertragen. An nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden unter Verum – meist vorübergehend – 100 Ereignisse verzeichnet, davon 69 leichter, 20 mittelschwerer und 11 schwererer Ausprägung (zumeist Kopfschmerz, Übelkeit). Nur in einem Fall kam es unter IVIG im Gesamtzeitraum zu einer schwerwiegenden Nebenwirkung (Lungenembolie bei einem 71-Jährigen).

Die Autoren ziehen das Fazit, dass sich dieses IVIG-Präparat bei MMN-Patienten wirksam, sicher und gut verträglich einsetzen lässt. **JL**

**R** Hahn AF et al.: A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 18 (2013) 321-330 Die Studie wurde unterstützt von Baxter  
Intravenöse 10%-ige Immunglobulinlösung: Kiovig®  
Original: [www.neuro-depesche.de/140923](http://www.neuro-depesche.de/140923)



## Pathomechanismen des RLS

### Periphere Hypoxie im Fokus

Über die eigentlichen Ursachen eines RLS gibt es zahlreiche Hypothesen. Verschiedene Studien hatten auf Perfusionsveränderungen beim RLS hingewiesen. Die Ergebnisse einer aktuellen Fall-Kontrollstudie legen nun nahe, dass eine periphere Hypoxie an der Entstehung dieser neurologischen Erkrankung entscheidend beteiligt sein könnte.

Für die Durchführung eines Suggested immobilization test (SIT) wurden 15 Patienten mit kürzlich diagnostiziertem idiopathischen RLS und 14 Probanden ohne RLS oder familiäre RLS-Belastung rekrutiert. Sieben bzw. sechs waren Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 57,1 bzw. 56,6 Jahre. Die RLS-Schwere wurde mit dem Standardfragebogen, der Skala International RLS Study Group (IRLSSG) bestimmt. Die Ferritin-Plasmaspiegel lagen bei allen Patienten > 15 mg/l.

Die Patienten wurden mit dem Dopaminagonisten Pramipexol (0,25–0,50 mg/d) behandelt, die Kontrollen nahmen keinerlei dopaminergen Medikamente ein. Mindestens zwei Wochen vor dem SIT wurde die Medikation der Patienten abgesetzt, am Ende betrug ihr durchschnittlicher IRLSSG-Wert 23,7 Punkte, dies entspricht einem mindestens mittelschweren, behandlungsbedürftigen RLS.

#### KOMMENTAR

Die meisten bisherigen Pathophysiologie-Studien zum RLS waren auf das ZNS gerichtet. Nun zeigt diese Studie, dass periphere Mechanismen eine große Rolle spielen könnten. In dieser Studie gingen RLS-Symptome mit einer deutlichen peripheren Hypoxie einher. Die strenge Korrelation mit der RLS-Schwere und die Verringerung sowie die klinische Besserung unter einem RLS-Medikament sprechen für eine pathophysiologische Rolle mikrovaskulärer Veränderungen. Die Hypoxie spezifisch der unteren Extremität könnte ein primärer Trigger sein, indem sie die peripheren afferenten Nerven irritiert. Sie könnte aber auch ein eng begleitendes sekundäres Phänomen sein, das evtl. auf Störungen des Eisenstoffwechsels beruht. Zu beachten ist, dass Dopamin ein potenter arterieller Vasodilatator ist und die Perfusion u. a. in peripheren Muskeln erhöht.

Eine zentrale Rolle der Hypoxie beim RLS könnte einige der bislang nicht erklärten Phänomene erklären, so die RLS-Häufung bei obstruktiver Schlafapnoe oder COPD und die therapeutischen Effekte von Kompressionsstrümpfen. Schließlich bietet die Hypoxie-Beseitigung möglicherweise einen vielversprechenden Therapieansatz.

Alle Teilnehmer unterzogen sich im Schlaflabor jetzt zwei bis vier Stunden vor der Bettzeit dem SIT (60 Minuten). Nach zwei Tagen wurden bei den Patienten Pramipexol in der vorherigen Dosierung wieder angesetzt. Dann wurde der Test wiederholt. Während des SIT wurden die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) am Zeh bestimmt und die peripheren Partialdrücke von Sauerstoff (paO<sub>2</sub>) und Kohlendioxid (paCO<sub>2</sub>) alle fünf Minuten transkutan mittels Sensoren an Fußsohle und Brust gemessen. Daraus wurde ein Brust-Fuß-Gradient (paO<sub>2</sub> [Brust] - {paO<sub>2</sub> [Fuß]}) für Sauerstoff und für Kohlendioxid berechnet. Zu den gleichen Fünfminuten-Messpunkten wurden die RLS-Beschwerden der Teilnehmer mit einer numerischen Diskomfort-Skala (0–10 Punkte) erfasst.

Während des SIT wiesen RLS-Patienten und Kontrollen in der Bestimmung des paO<sub>2</sub> an der Brust keine signifikant unterschiedlichen Werte auf (8,75 vs. 8,20 kPa,  $p = 0,355$ ). Im Gegensatz dazu wurden bei den Patienten in den Beinen signifikant niedrigere paO<sub>2</sub>-Werte gemessen (5,54 vs. 7,19 kPa,  $p < 0,01$ ). Auch der Brust-Fuß-Gradient unterschied sich signifikant (3,22 vs. 0,93;  $p < 0,01$ ). Dabei war eine schwerere RLS-Symptomatik hochsignifikant mit diesem Sauerstoff-Gradienten korreliert (Spearman Koeffizient  $\rho = 0,692$ ;  $p < 0,01$ ).

#### Besserung unter Dopaminergikum

Interessanterweise kam es im letzten SIT nach wieder eingesetzter Pramipexol-Gabe zu einem signifikanten Anstieg der Sauerstoffdrücke (nur am Fuß, nicht an der Brust) von 5,54 auf 6,65 kPa ( $p < 0,05$ ), also auf das Niveau der Kontrollgruppe. Auch die Werte der Discomfort-Skala veränderten sich zum Positiven: sie betrugen ursprünglich 4,2 vs. 0,1 ( $p < 0,001$ ) und fielen nun bei den Patienten deutlich auf 1,6 ab ( $p < 0,001$ ).

Die Kohlendioxid-Partialdrücke an Brust und Fuß sowie der entsprechende Gradient unterschieden sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant. Dies war auch für den SaO<sub>2</sub> der Fall. Eine Ausnahme stellte die Gruppe der drei schwer betroffenen RLS-Pa-

tienten (IRRLS: 28 bis 31 Punkte) dar: Bei ihnen fielen sowohl die die paCO<sub>2</sub>-Drücke im Fuß ( $\rho = 0,624$ ;  $p < 0,05$ ) als auch der Brust-Fuß-Gradient für die Kohlendioxid-Partialdrücke signifikant ungünstiger aus ( $\rho = 0,624$ ;  $p < 0,05$ ). Nur bei diesen Patienten wurde außerdem das Phänomen beobachtet, dass der paO<sub>2</sub> mit Bewegung der Beine sofort anstieg und nach Bewegungsende wieder absank. JL

█ Salminen AV et al.: Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology* 82 (2014) 1856-1861

Original: [www.neuro-depesche.de/140943](http://www.neuro-depesche.de/140943)

#### Zertifizierungsfrage 3: Die paO<sub>2</sub>-Werte am Fuß fielen bei den Patienten (vs. Kontrollen)

- A signifikant niedriger aus
- B tendenziell niedriger aus
- C praktisch gleich aus
- D signifikant höher aus
- E tendenziell höher aus

#### Zertifizierungsfrage 4: Nach Wiederansetzen des Dopaminagonisten kam es bei den Patienten zu einer

- A Abnahme der Sauerstoffdrücke am Fuß
- B Zunahme der Sauerstoffdrücke an der Brust
- C Zunahme der Kohlendioxiddrücke am Fuß
- D Verbesserung nach der Diskomfort-Skala
- E keine Antwort ist richtig

#### Zertifizierungsfrage 5: Welche Aussage zum Patienten- und Probanden-Kollektiv stimmt nicht(!)?

- A Die paCO<sub>2</sub>-Werte unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant
- B Die paO<sub>2</sub>-Werte am Fuß waren bei den Patienten niedriger
- C Die paO<sub>2</sub>-Werte an der Brust waren bei den Patienten niedriger
- D Die paO<sub>2</sub>-Werte am Fuß verbesserten sich bei Patienten unter Pramipexol
- E Die Schwere der RLS-Symptomatik korrelierte bei den Patienten hochsignifikant mit dem Sauerstoff-Gradienten am Fuß

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.

# Mensch **Maintena** – kontrollierte Freiheit von Anfang an.



**NEU bei Schizophrenie**

## Abilify Maintena<sup>®</sup>, das Monats-Depot!

ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Durchstechfl. ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Extrapyramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, Muskuloskeletale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht **Gelegentlich:** Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zähneknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, Häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, Anomaler Leberfunktionstest, Erhöhtes Leberenzym, Erhöhte Alaninaminotransferase, Erhöhte Gammaglutamyltransferase, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Erhöhte Aspartataminotransferase, Alopezie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brust schmerzempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbbeschwerden, Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Taillenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. **Häufigkeit nicht bekannt:** Leukopenie, Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsoedem, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, Vollendeter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Nervosität, Malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, Serotoninsyndrom, Sprachstörung, Unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers.

**Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framwood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. Stand: November 2013. **Weitere Informationen siehe Fachinformation.** **Verschreibungspflichtig.**

NEU  **Abilify Maintena<sup>®</sup>** 400mc  
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

ENMAL MONATLICH

**Ein ganzer Monat voller Leben**

 **Otsuka**

 **Lundbeck**

## 18. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 8. – 12. Juni 2014 in Stockholm

# Ätiologie und Diagnose im Fokus

Mehr als 4000 Ärzte und andere medizinische Fachleute aus mehr als 80 Ländern kamen in den Mitsommertagen Anfang Juni in Stockholm zusammen. Die Vorträge, Poster und Diskussionen befassten sich sehr häufig mit der Ätiologie und Diagnose des Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms und den übrigen Bewegungsstörungen. Insgesamt waren aus aller Welt mehr als 1600 Abstracts eingereicht worden.

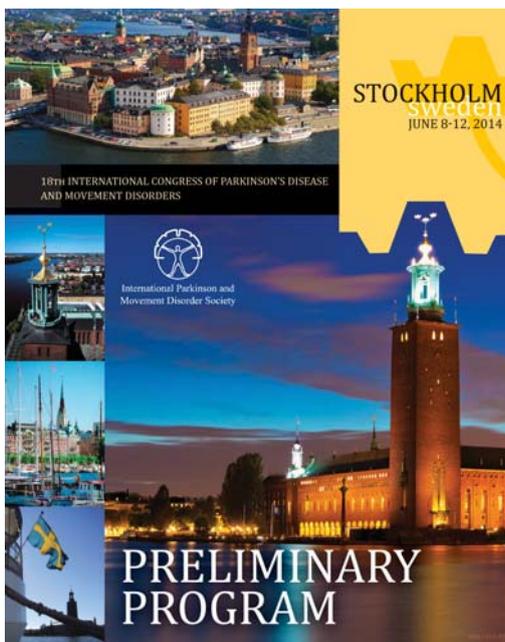
Hier eine kleine Auswahl der von der MDS selbst hervorgehobenen Arbeiten – mit Schwerpunkt auf der (Früh-)Diagnose des Morbus Parkinson.

### Behandlung durch Neurologen deutlich überlegen

Peter Schmidt, National Parkinson Foundation, und Allison Willis, University of Pennsylvania, werteten die Daten der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und die Medicare-Akten zu Parkinson-Kranken in den USA aus. Basierend auf Schätzungsmodellen (nach Bayes) kamen die beiden Forscher zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung durch einen Neurologen im Jahre 2011 in den USA gegenüber einer hausärztlichen Behandlung 4645 Todesfälle verhindert hat. Die Ausweitung der Betreuung auf die maximale Zahl an Parkinson-Patienten hätte nach diesem Modell die Sterblichkeit um zusätzliche 6967 Fälle reduziert. Dazu merkte Prof. Christopher G. Goetz, Direktor des Parkinson's Disease and Movement Disorder Program am Rush University Medical Center in Chicago an, dass „die Daten dieser Studie hinsichtlich der Auswertungsdetails wohl diskutiert werden könnten, diese dennoch deutlich zeigen, dass die neurologische Betreuung und Expertise zu einem günstigen Outcome der Patienten mit Morbus Parkinson beitragen.“

### Auf Biomarker-Suche

Forscher der Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI) sind auf der Suche nach Biomarkern für eine möglichst frühe und zuverlässige Diagnose. In einer jetzt beim MDS präsentierten Studie stellten sie die Basisdaten und einige vorläufige Ergebnisse vor. Bislang wurden von ihnen 400 Parkinson-Patienten und 200 alters- und geschlechtsgemachte gesunde Kontrollen rekrutiert sowie 100 Personen, die aufgrund eines auffälligen Riechtests oder einer REM Sleep Behaviour Disorder (RBD) ein erhöhtes



Parkinson-Risiko haben. Außerdem wurden 70 Personen mit Parkinson-Symptomen eingeschlossen, bei denen die typischen, als pathognomonisch geltenden Befunde in der Dopamintransporter-Bildgebung fehlen (Scans without evidence of dopaminergic deficit, SWEDD). Wie schon in zwei anderen kleinen Studien zuvor ergab sich auch hier, dass die – bei Alzheimer-Patienten erhöhten und als Marker einer Neurodegeneration geltenden – Werte an tau bei den Parkinson-Kranken deutlich verringert sind.

### Frühd Diagnose: Riechtest und DAT-Scan kombinieren

Um Menschen zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben, an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken, haben Danna Jennings vom Institute for Neurodegenerative Disorders in New Haven und Kollegen an der University of Pennsylvania eine Studie zum Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) durchgeführt. Dabei unterzogen sich 303 Teilnehmer einmal zu Baseline und dann nach zwei und nach vier Jahren einem Riechtest (University of Pennsylvania Smell Iden-

tification Test, UPSIT) sowie einer DAT-Bildgebung mittels 123I-β-CIT/SPECT. Die geblindete Auswertung ergab, dass unter den Personen mit reduzierter Riechfähigkeit (< 10. Perzentile) und auffälligen DAT-Befunden ohne initiale Parkinson-Symptomatik nach zwei Jahren 28% und nach vier Jahren 46% die Kriterien einer klinischen Parkinson-Diagnose erfüllten. Anthony Lang, Direktor der Movement Disorders Clinic am Toronto Western Hospital geht davon aus, dass dieser Prozentsatz in den nächsten beiden Jahren noch zunehmen wird. Diese Erkenntnisse können u. a. der adäquaten Rekrutierung von Personen für Neuroprotektionsstudien dienen, in denen Interventionen möglichst frühzeitig, d. h. bei Personen in präklinischen Stadien geprüft werden sollten.

### Bienengift-Akupunktur als Zusatztherapie wirksam

Sowohl eine klassische als auch eine Bienengift-Akupunktur (Bee venom acupuncture, BVA) von zehn Punkten könnten sich für Parkinson-Patienten als hilfreich erweisen. Dies geht aus einer koreanischen Studie hervor, die Seung-Yeon Cho und Kollegen am Kyung Hee University Hospital in Seoul durchführten. Bei 43 Erwachsenen mit stabiler Parkinson-Medikation, die über acht Wochen zu zwei wöchentlichen Sitzungen oder aber zur Kontrollgruppe ohne Akupunktur randomisiert wurden, hatten die beiden Nadeltechniken einen Zusatznutzen: In der BVA-Gruppe hatten sich sowohl die UPDRS-Werte als auch die Scores der Berg Balance Scale (BBS) und die Gehgeschwindigkeit in einem 30-Meter-Gehtest nach acht Wochen signifikant stärker gebessert als bei den Kontrollen. Dabei war die BVA der herkömmlichen Akupunktur-Technik überlegen, der UPDRS-Gesamtwert ging um 8 bzw. 7 Punkte zurück (Plazebo: 0 Punkte). Zusätzlich hatten sich auch die Werte des Beck Depression Inventory (BDI) bei der herkömmlichen Akupunktur um 5 Punkte (BVA und Kontrollen nur jeweils -1 Punkt): signifikant zum Positiven verändert. Es wird spekuliert, dass das lokal applizierte (verdünnte) Bienengift die Freisetzung und den Stoffwechsel des Transmitters Dopamin anregt, aber auch vorwiegend antiinflammatorisch wirken könnte. Damit könnte gerade die BVA eine vorteilhafte komplementäre Maßnahme zur medikamentösen Standardtherapie sein.

**JL**

Eine offenbar komplexe Beziehung

# Blutdruck und die Kognition im Alter



Ein internationales Forscherteam untersuchte die Zusammenhänge zwischen Blutdruck, Hirnveränderungen und einem kognitiven Abbau im Alter. Die Studienhypothese lautete, dass die Kombination eines Bluthochdrucks im mittleren Alter und eines niedrigen Blutdrucks im Alter das Gehirn schädigt und die Kognition verschlechtert.

Im Rahmen der Studie Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik wurden bei 4057 älteren, initial nicht dementen Männern (41%) und Frauen im mittleren Lebensalter (durchschnittl. 50 ± 6 Jahren) und im Alter (durchschnittl. 76 ± 5 Jahren) ein vaskuläres Screening inkl. Blutdruckmessung durchgeführt, die Kognition geprüft und MRT-Aufnahmen des Gehirn angefertigt.

Das Vorliegen eines Bluthochdrucks wurde ab Messwerten > 140/90 mm Hg systolisch bzw. bei Einnahme eines Antihypertensivums konstatiert. Die MRT-Untersuchungen umfassen T1-, T2- und Protonengewichtete Aufnahmen sowie FLAIR-Sequenzen. Es wurden u. a. die Volumina des Gesamthirns (TBV) und der grauen/weißen Substanz (GM, WM) berechnet und prozentual zum intrakraniellen Gesamtvolumen (ICV) ausgewertet. Aus sechs etablierten kognitiven Tests (California Verbal Learning Test, Digits Backward etc.) wurden drei zusammengesetzte Scores für Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen generiert und in so genannte z-Scores transformiert.

**KOMMENTAR**

Trotz unbestrittener zerebrovaskulärer Präventiveffekte scheint die Kognition durch einen niedrigeren Blutdruck im Alter nicht geschützt zu werden. Dieser bevölkerungsbasierten Kohortenstudie zufolge kann dafür das Vorhandensein oder Fehlen einer Hypertonie im mittleren Alter ausschlaggebend sein. Danach haben ältere Menschen ohne anamnestischen Bluthochdruck, die aktuell unter einem hohen Blutdruck leiden, ein hohes Risiko für zerebrovaskuläre Läsionen, so dass eine Senkung des Blutdrucks bei ihnen vorteilhaft sein könnte. Im Gegensatz dazu zeigen Ältere mit anamnestischen Bluthochdruck und aktuell niedrigem Blutdruck offenbar ausgeprägtere Organschäden und eine Hirnatrophie sowie kognitive Beeinträchtigungen. Zukünftige Studien sollten klären, ob eine weniger stringente Blutdrucksenkung als derzeit empfohlen, bei diesen Menschen einer weiteren Schädigung des Gehirns vorbeugen könnte.

## Blutdruck im mittleren Alter

Teilnehmer mit Bluthochdruck im mittleren Alter hatten gegenüber jenen ohne im Alter eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für schwere WM-Läsionen (Odds Ratio: 1,3), Hirninfarkte (OR: 1,2) und mehrfache Mikroblutungen (OR: 1,4). Außerdem waren ihre Hirnvolumina signifikant niedriger (TBV: -0,5%; GMV: -0,4% und WMV:0,2% des ICV). Schließlich wies diese Gruppe niedrigere kognitive Scores auf, wenngleich diese nur für die exekutiven Funktionen (-0,041) signifikant waren.

## Blutdruck im höheren Alter

Ein höherer systolischer Blutdruck (SBP) im Alter ging einher mit einem erhöhten Risiko für Läsionen der weißen Substanz, für Hirninfarkte und Mikroblutungen – allerdings nur bei Teilnehmern ohne Bluthochdruck im mittleren Alter. Ein höherer diastolischer Blutdruck (DBP) im Alter stand im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für schwere WML (unabhängig vom früheren Blutdruck) sowie für mehrfache Mikroblutungen (erneut nur bei jenen ohne Bluthochdruck in mittleren Jahren); das Risiko für Hirninfarkte war nicht erhöht.

## Interaktionen des Blutdruck-Verlaufs

Ein höherer SBP und DBP im Alter waren assoziiert mit kleineren WMV, besonders bei jenen Teilnehmern ohne Bluthochdruck im mittleren Alter. Dieser Zusammenhang war zum größten Teil erklärt durch das Vorliegen von Läsionen der weißen Substanz, Hirninfarkte und Mikroblutungen. Im Gegensatz dazu ging ein niedriger DBP (und weniger ausgeprägt ein niedriger SBP) im Alter bei Teilnehmern mit Bluthochdruck in mittleren Jahren – direkt und unabhängig von anderen Variablen – mit einem kleineren TBV und GMV einher; die p-Interaktionen zwischen beiden Beziehungen betragen 0,01 bzw. 0,009. So lagen bei diesen Personen die Unterschiede zwischen einem niedrigen und einem hohen Blutdruck für das TBV bei -0,59% und das GMV bei

-0,55% des ICV. Jene Teilnehmer mit den niedrigsten DBP-Werten im Alter (< 70 mm Hg) wiesen auch die kleinsten TBV und GMV auf

## Effekte auf die Kognition

Bei höherem SBP im Alter zeigten sich (trotz dessen Auswirkungen auf zerebrovaskuläre Läsionen bei Teilnehmern ohne Bluthochdruck in mittleren Jahren, s.o.) keine Effekte auf die kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Effekte eines erhöhten DBP im Alter, der sich wie oben geschildert auf das Hirnvolumen ausgewirkt hatte, betrafen auch die Gedächtnisleistung – am stärksten bei Teilnehmern ohne Hypertonie im mittleren Alter. Dagegen hatten Teilnehmer mit Bluthochdruck in mittleren Jahren und aktuell niedrigem DBP die kleinsten TBV und GMV, und auch interessanterweise auch das schlechteste Gedächtnis; die p-Interaktion [zwischen Bluthochdruck im mittleren Alter und DBP im Alter] für das Gedächtnis betrug 0,01. Mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit oder den exekutiven Funktionen stand der Blutdruck im Alter in keinem Zusammenhang. **JL**

**K** Muller M et al.: Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology* 82 (2014) 2187-2195  
Original: [www.neuro-depesche.de/140944](http://www.neuro-depesche.de/140944)

### Zertifizierungsfrage 6: Was stimmt nicht(!)? Teilnehmer mit Bluthochdruck in mittleren Jahren hatten (vs. ohne) vermehrt

- A schwere WM-Läsionen
- B Hirninfarkte
- C mehrfache Mikroblutungen
- D größere Hirnvolumina
- E schlechtere exekutive Funktionen

### Zertifizierungsfrage 7: Teilnehmer mit Bluthochdruck in mittleren Jahren und niedrigem DBP im Alter zeigten

- A nur die stärksten Gedächtniseinbußen
- B nur die kleinsten TBV und GMV
- C nur die geringste Verarbeitungsgeschwindigkeit
- D die stärksten Gedächtniseinbußen und die kleinsten TBV und GMV
- E die kleinsten TBV und GMV und die geringste Verarbeitungsgeschwindigkeit

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.



Große Unterschiede?

## Gewichtszunahmen unter Antidepressiva

**Psychiater untersuchten anhand elektronischer Krankenakten die Gewichtszunahmen unter einer anhaltenden Antidepressiva-Therapie. Sie stellten in einer großen und klinisch unterschiedlichen Population zwischen den Wirkstoffen relevante Unterschiede fest.**

Ausgewertet wurden die Akten von 22 610 Erwachsenen mit verschiedenen Erkrankungen, die ambulant oder stationär behandelt worden waren. Die Verschreibungsdaten und die alle drei Monate erfassten Gewichtsveränderungen wurden über einen Zeitraum von einem Jahr analysiert. Die Antidepressiva umfassten die Trizyklika Amitriptylin und Nortriptylin, die SSRI Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin sowie Bupropion, Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin.

Mit Citalopram als Referenz kam es – unter Adjustierung auf verschiedene soziodemographische und klinische Variablen – in einem Mixed-Effects-Modell zu folgenden Ergebnissen: Die mit signifikantem Unterschied geringsten Gewichtszunahmen wurden – in dieser Reihenfolge – beobachtet unter Nortriptylin ( $\beta$ : -0,147;  $p < 0,001$ ), Amitriptylin ( $\beta$ : -0,081;  $p = 0,001$ ) und Bupropion ( $\beta$ : -0,063;  $p = 0,02$ ).

Die nächst geringere Rate wurde unter Duloxetin festgestellt ( $\beta$ : -0,093), doch der Unterschied gegenüber Citalopram verfehlte die Signifikanz ( $p = 0,06$ ). Die SSRI als Gruppe unterschieden sich trotz gewisser Differenzen nicht signifikant voneinander.

Patienten mit einem Behandlungsende vor Ende der zwölf Monate nahmen wie erwartet weniger an Gewicht zu, doch gegenüber jenen Patienten, die über den vollen Zeitraum behandelt wurden, unterschied sich das Muster der Gewichtsveränderungen unter den einzelnen Antidepressiva im Wesentlichen nicht voneinander. Übrigens hatten die Diagnose, zusätzlich eingenommene Antipsychotika etc. auf das Gewicht keinen wesentlichen Einfluss. **JL**

**Blumenthal SR et al.:** An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014 [Epub ahead of print 4. Juni 2014; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.414] **Original:** [www.neuro-depesche.de/140945](http://www.neuro-depesche.de/140945)

### KOMMENTAR

Bisher existierten zu dieser Thematik nur Akuttherapie-, also Kurzzeitstudien, die eine mittelgradige Gewichtszunahme unter verschiedenen Antidepressiva aufzeigten. Diese Längsschnittstudie über zwölf Monate belegt, dass sich die verschiedenen Antidepressiva in der induzierten Gewichtszunahme, die im Übrigen meist eher moderat ausgefallen war, unterschieden. Angesichts der vielen Patienten, die über längere Zeiträume mit Antidepressiva behandelt werden müssen, könnte dies bei der Therapiewahl für Patienten mit Risikofaktoren hilfreich sein.

### Zertifizierungsfrage 8: Unter welchem Antidepressivum war die Gewichtszunahme vs. Citalopram am geringsten?

- A** Nortriptylin
- B** Amitriptylin
- C** Bupropion
- D** Duloxetin
- E** keine Antwort ist richtig

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.

... 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.

Sie können die Originalarbeiten direkt online anfordern, oder mit diesem Formular per Post bestellen:

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

**Bestellnummer** (Nummer am Ende der Beiträge hinter URL, Bsp. [www.neuro-depesche.de/1403092](http://www.neuro-depesche.de/1403092))

**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)

Name, Anschrift

... 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](mailto:info@gfi-online.de)

Neue Studiendaten zu Vortioxetin bei Major Depression

## Auch die kognitive Funktion verbessert

**Kognitive Beeinträchtigungen sind bei Patienten mit depressiven Erkrankungen häufig, persistieren oft in Remission und verschlechtern meist die Prognose. Bisher wurden Veränderungen der Kognition in klinischen Studien meist nur am Rande untersucht. Jetzt ergab eine jüngst als „Late breaking“-Poster beim 29. CINP-Kongress vorgestellte Studie mit explizitem Fokus auf kognitiven Dysfunktionen erneut Hinweise, dass das neue Antidepressivum Vortioxetin (Brintellix®, Lundbeck) auch wichtige Aspekte der Kognition objektiv bessern kann.**

Kognitive Dysfunktionen sind bei depressiven Patienten aller Altersgruppen weit verbreitet – nicht nur während akuter Episoden, sondern in fast der Hälfte der Fälle als Residualsymptome auch in der Remission (s. Abb.).<sup>1,2</sup> Die Lebensqualität bleibt in der Regel vermindert.<sup>3</sup> Die Depressionsforschung zeigt, dass kognitive Dysfunktionen ein wichtiger Mediator für den funktionellen Status, u. a. auch am Arbeitsplatz, und die Alltagskompetenz sind, so dass heute davon ausgegangen wird, dass die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit depressiver Patienten signifikante Bedeutung für das Erreichen einer funktionellen „Recovery“ besitzt.<sup>4</sup> Daher sollte die Kognition bei einer Depression als Outcome-Faktor besser adressiert werden.

### Multimodales Vortioxetin

Das neue Vortioxetin wird als multimodales Antidepressivum bezeichnet und besitzt ein derzeit einzigartiges pharmakologisches Profil: Es wirkt antagonistisch an den Rezeptor-Subtypen 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> sowie agonistisch am 5-HT<sub>1A</sub> und partiell-agonistisch am 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor, es hemmt zusätzlich den Serotonin-Transporter (SERT). Dadurch wird nicht nur die serotonerge, sondern auch die noradrenerge, dopaminerge, cholinerge, histaminerge und glutamaterge Neurotransmission verstärkt und die GABA-erge Transmission reduziert.<sup>5</sup>

### CONNECT: Kognition im Fokus

Nach ersten positiven Ergebnissen in vergangenen Studien<sup>6,7</sup> wurde die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo jetzt in der Studie CONNECT nach validen neuropsychologischen Testparametern (zu exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsge-

schwindigkeit) nachgewiesen.<sup>8</sup> In dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 602 Patienten

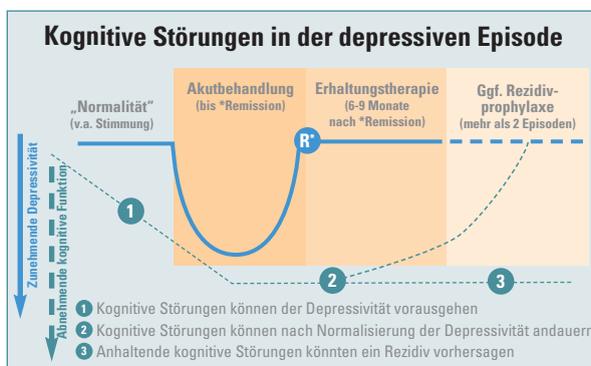


Abb. Bei depressiven Patienten liegen häufig kognitive Störungen vor, die trotz einer Teil- oder Vollremission persistieren. Ihr Verlauf wurde in Studien bisher zumeist in den akuten Phasen der Depression untersucht. Schematische Darstellung modifiziert nach (2) und (9).

(im Alter zwischen 18 und 65 Jahren) mit Major Depression ( $\geq 26$  Punkte auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) und selbstberichteten kognitiven Problemen wurde die Veränderung kognitiver Dysfunktionen als primärer Endpunkt mittels Digit Symbol Substitution Test (DSST) erhoben.

### DSST-Werte signifikant gebessert

Es zeigte sich, dass Vortioxetin (10 - 20 mg/d; n = 198) der Placebo-Gabe (n = 194) in den DSST-Veränderungen nach acht Wochen signifikant überlegen war ( $p < 0,05$ ). Sowohl in der Patienteneinschätzung von kognitiven Defiziten nach dem Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) als auch im klinischen Gesamteindruck nach Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) als sekundäre Endpunkte ergab sich ebenfalls eine signifikant höhere Wirksamkeit ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,05$ ). Zudem wurde die antidepressive Wirksamkeit durch die signifikant stärkere Reduzierung der depressiven Sympto-

me nach MADRS bestätigt ( $p < 0,05$  vs. Placebo). Einer Pfadanalyse zufolge waren die prokognitiven Effekte überwiegend direkt, also nicht indirekt durch eine Besserung der Depression, bedingt. Auch das Funktionsniveau nach dem University of San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) wurde unter Vortioxetin verbessert ( $p < 0,001$ ).

Dem gegenüber konnte sich der SNRI Duloxetine (n = 210) als Aktivreferenz in dieser Studie zwar im PDQ, MADRS und CGI-I signifikant von Placebo differenzieren, nicht aber im primären Endpunkt DSST oder in den UPSA-Werten. Vortioxetin wurde im Übrigen generell gut vertragen, häufigste Nebenwirkungen ( $> 5\%$ ) waren in dieser Studie Übelkeit, Kopfschmerz und Diarrhö.

### Fazit: Vorteilhafte Therapie der Depression

Bei depressiven Patienten sollte die Kognition stärker beachtet werden. Die jüngsten Studienergebnisse zu Vortioxetin unterstreichen – neben der antidepressiven Wirkung nach etablierten Skalen – eindrucksvoll die mögliche Besserung von kognitiven Dysfunktionen, die im Rahmen einer Depression bestehen.

Nach seiner Zulassung durch die FDA im September 2013 wurde das neue multimodal wirkende Antidepressivum als Brintellix® im Dezember 2013 von der EMA zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen.

#### Literatur

- 1) Jaeger J et al., *Psychiatry Research* 2006; 145(1): 39-48
- 2) Hammar A, Ardal G, *Frontiers in Human Neuroscience* 2009; 3: 26
- 3) Angermeyer MC et al., *Int J Soc Psychiatry* 2002; 48(3): 189-199
- 4) Kennedy N et al., *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2): 25-37
- 5) Fachinformation Brintellix® Stand März 2014
- 6) Katona C et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(4): 215-223
- 7) McIntyre RS et al., *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: S380-S381 [Konferenz Abstract T160].
- 8) Mahableshwarkar AR, Poster beim 29. International College of Neuropsychopharmacology (CINP) in Vancouver, Kanada am 24.06.2014 [Abstract]
- 9) Kupfer DJ, *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl 5): 28-34

#### IMPRESSUM

**Herausgeber:** GFI. Corporate Media  
**v.i.S.d.P.:** Michael Himmelstoß  
**Redaktion:** GFI. Ges. für med. Information mbH, Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München  
**Grafik/Layout:** vm-grafik, München  
**Druck:** Vogel Druck, Höchberg  
 Mit freundlicher Unterstützung der Lundbeck GmbH



### Ponesimod bei RRMS

Zu dem selektiven S1P1-Rezeptormodulator Ponesimod wurde eine doppelblinde Phase-IIb-Studie an 464 RRMS-Patienten durchgeführt. 10, 20 und 40 mg/d Ponesimod oral verringerte die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen in den Wochen 12 bis 24 vs. Placebo (6,2) signifikant, besonders stark 20 mg (1,1; Rate Ratio: 0,17;  $p < 0,0001$ ) und 40 mg (1,4; RR: 0,23;  $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus wurde auch die durchschnittliche Schubrate signifikant reduziert, unter 40 mg/d um 52% (0,25 vs. 0,53;  $p = 0,0363$ ). Häufigste Nebenwirkungen unter Ponesimod waren u. a. Angst, Schwindel, Dyspnoe, ALT-Erhöhungen, Insomnien und periphere Ödeme.

*Olsson T et al.: Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2014) [Epub ahead of print: 8. April 2014; doi: 10.1136/jnnp-2013-307282]*

### AT2R-Antagonist lindert Schmerz

Die Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor (AT2R)-Antagonisten EMA200 und EMA300 wurden erfolgreich im Tiermodell der antiretroviral (durch Dideoxycytidin, ddC) induzierten toxischen Neuropathie getestet: Sowohl die einmalige intraperitoneale Bolus-Injektion von EMA200 (0,3–10 mg/kgKG) als auch die zweimal tägliche Infusion von EMA300 (30 mg/kgKG über drei Tage) führte zu einer signifikanten Schmerzlinderung. Diese und andere AT2R-Antagonisten sollten für den Einsatz bei HIV-Patienten mit antiretroviral induzierter toxischer Neuropathie weiter geprüft werden..

*Smith MT et al.: Analgesic efficacy of small-molecule angiotensin II type 2 receptor antagonists in a rat model of antiretroviral toxic polyneuropathy. Behav Pharmacol 25 (2014) 137-146*

### Lorediplon ohne Hangover

Das neue Nicht-Benzodiazepin-Hypnotikum Lorediplon wurde bei 35 Gesunden im Modell der Insomnie mit Phasenverschiebung im Cross-over-Design untersucht. Die Einzelgabe von 5 und 10 mg führte in der Polysomnographie zu einer dosisabhängigen Verbesserung der nächtlichen Wachzeit (Wake after sleep onset, WASO) und erhöhte die Gesamtschlafzeit. Unter Lorediplon traten am nächsten Tage keine Hangover-Effekte auf. Nun sollte die Substanz bei Insomnien getestet werden.

*Horoszok L et al.: A single-dose, randomized, double-blind, double dummy, placebo and positive-controlled, five-way cross-over study to assess the pharmacodynamic effects of lorediplon in a phase advance model of insomnia in healthy Caucasian adult male subjects. Hum Psychopharmacol 29 (2014) 266-27*

Metaanalyse zeigt:

## Aerobes Training bessert Motorik, Gang und Gleichgewicht

Obwohl die Wirksamkeit eines aeroben Trainings bei Parkinson-Patienten in einigen Studien gezeigt wurde, wird dessen Rolle im Management des Morbus Parkinson noch kontrovers diskutiert. Eine systematische Übersichtsarbeit aus China sollte nun die Evidenz eines aeroben Trainings klären.

Seit einigen Jahren werden aerobische Übungen zusätzlich zur pharmakologischen Therapie eingesetzt. Es dürfte die Funktion des Gehirns unter anderem durch Reduktion von Entzündungsprozessen und oxidativem Stress sowie durch Stabilisierung der Kalziumhomöostase begünstigen.

In früheren Übersichtsarbeiten ist es aufgrund der häufigen Anwendung verschiedener Trainingstherapien schwer, exakte Informationen über die Rolle aerober Übungen bei Parkinson-Patienten zu extrahieren.

Mithilfe von sieben elektronischen Datenbanken wurden die relevanten Studien (bis Dezember 2013) identifiziert. Zwei Prüfer extrahierten unabhängig voneinander die Daten. 18 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 901 Patienten wurden ausgewählt. Die meisten dieser Studien wiesen eine mittelgradige methodologische Qualität auf.

Das aerobe Training beinhaltete Laufband, Tanzen, Gehen und Tai Chi, abgestimmt auf die

Kondition der Patienten. Der Erfolg des Trainings wurde in den Studien insbesondere anhand der UPDRS-Skala nach der durchschnittlichen Differenz (Standardised mean difference, SMD) bewertet.

Während sich die UPDRS-Teile I, II, und IV sowie der Gesamtwert nicht signifikant besserten, ergab sich für die motorischen Funktionen nach Teil III ein signifikanter Therapieeffekt (SMD: -0,57; 95%-iges KI: -0,94 bis -0,19;  $p = 0,003$ ). Zusätzlich zeigte sich eine überlegene Wirkung hinsichtlich des Gleichgewichts ( $p = 0,01$ ) und des Gangs ( $p < 0,0001$ ), nicht jedoch der Lebensqualität ( $p = 0,52$ ). Zudem ergab die Metaanalyse keine valide Evidenz für Langzeiteffekte des Trainings.

GS



**Shu HF et al.: Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS one 9 (2014) e100503**

Original: [www.neuro-depesche.de/140946](http://www.neuro-depesche.de/140946)

### KOMMENTAR

In dieser systematischen Übersicht zeigte ein aerobes Training unmittelbare Effekte bezüglich einer Verbesserung der Bewegungsabläufe: Neben der Motorik wurden auch das Gleichgewicht und der Gang der Patienten positiv beeinflusst. Dass dabei keine Langzeiteffekte nachgewiesen wurden, reicht für eine abschließende Beurteilung des Trainings nicht aus, da eine Follow-up-Phase nur in wenigen Studien evaluiert worden war.

### Zertifizierungsfrage 9: Aerobes Training besserte in der UPDRS signifikant

- A Teil I
- B Teil II
- C Teil III
- D Teil IV
- E Gesamtscore

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.

## CAVE bei SJS und TEN

## Hohe Rezidivrate und Sterblichkeit

Patienten mit einem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) haben ein hohes Rezidivrisiko und versterben auch sehr häufig daran. Dies geht aus einem aktuellen Research Letter kanadischer Ärzte hervor, die diese potenziell tödliche Komplikation über zehn Jahre beobachteten.

Sie werteten die Daten aller 708 Personen aus, die zwischen April 2002 und März 2011 in Ontario wegen einer ersten Episode eines SJS (n = 567, 80%) oder TEN (n = 141, 20%) stationär behandelt wurden, davon 187 (26%) auf einer Intensivstation. 127 Betroffene (17,9%) waren unter 18 Jahre alt.

Alle wurden bis März 2012 bzw. bis zu ihrem Tod nachbeobachtet. 127 Patienten (17,9%) verstarben während des Krankenhausaufenthalts (n = 84) oder in den 60 Tagen nach der Entlassung (n = 43). Dies entspricht einer 60-Tage-Sterblichkeit von 9,0% für das SJS und 23,4% für die TEN. Die verbleibenden 581 Patienten wurden median 1283 Tage nachbeobachtet, die kumulative Follow-up-Dauer betrug 2621 Patientenjahre.

Von den 708 Patienten wurden – nach median 315 Tagen – 42 (7,2%) wegen einer weiteren SJS- oder TEN-Episode erneut stationär auf-

genommen. Die Inzidenz für ein Rezidiv beträgt demnach 16 pro 1000 Patientenjahre. Acht Patienten (1,4%) erlebten mehr als zwei Episoden. Als Risikofaktoren fanden sich männliches Geschlecht (Hazard Ratio: 1,94), Leben auf dem Lande (HR: 2,28) und Betreuung in einem akademischen Lehrkrankenhaus (HR: 4,00). Zudem waren Patienten mit Rezidiven zum Zeitpunkt der Indexepisode im Durchschnitt signifikant jünger als jene ohne Rezidiv (44 vs. 53 Jahre;  $p = 0,03$ ).

Die Rezidiv-Inzidenz von > 7% ist den Autoren zufolge vieltausendfach höher als es die Inzidenz in der Bevölkerung von 1,0–7,2 Fälle pro eine Million Personenjahre erwarten ließe. Daraus folgt, den Therapienutzen bestimmter Medikamente bei Patienten, die schon einmal ein SJS oder eine TEN entwickelt haben, gegen dieses Risiko sorgfältig abzuwägen. Dabei ist zu beachten, dass diese Komplikationen auch bei der



## INFO

Primär entwickelt sich ein SJS, das durch Erytheme der Haut/Schleimhaut und schwerste Allgemeinreaktionen mit Fieber gekennzeichnet ist, als idiosynkratische, T-Zell-vermittelte Reaktion auf diverse Medikamente wie Sulfonamide, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Allopurinol, Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Fluorchinolon-Antibiotika (Moxifloxacin). Eine in der Neurologie wichtige Gruppe sind die als Antikonvulsiva eingesetzten Hydantoine wie Phenytoin. Auch unter Carbamazepin und Lamotrigin wird die Komplikation gesehen. Die Sterblichkeitsrate beträgt etwa 6%. Eine TEN als schwerste Ausprägung ist das (medikamentös induzierte) Lyell-Syndrom, das sich als blasige Ablösungen der Epidermis zeigt; die Letalität soll in schweren Fällen bis zu 70% betragen.

Gabe strukturell verschiedener Medikamente rezidivieren kann.

Die Autoren räumen ein, dass sie keinen Zugang zu den Krankenakten hatten und somit aufgrund falscher Kodierungen die Gefahr besteht, die Inzidenz zu hoch eingeschätzt zu haben. **JL**

**S** Finkelstein Y: Recurrence and mortality following severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 311 (2014) 2231-2232  
Original: [www.neuro-depesche.de/140946](http://www.neuro-depesche.de/140946)

## CAVE Anxiolytika/Hypnotika

## Besser schlafen, eher sterben?

Hypnotisch und anxiolytisch wirkende Medikamente werden in großem Umfang verschrieben. Schon öfter kam der Verdacht auf, dass solche Substanzen die Lebenserwartung schmälern.

In Großbritannien handelt es sich bei 62% derartiger Pharmaka um Benzodiazepine, bei 32% um sog. Z-Substanzen (Zolpidem etc.). Pro Jahr werden für Verschreibungen dieser Kategorie in Allgemeinpraxen 73 Millionen Euro ausgegeben. Zunehmende Besorgnis lösten Angaben über Risiken der Hypnotika-Anxiolytika aus (Demenz, psychomotorische Störungen, Krebs, Pneumonie und andere Infektionen). Das könnte auch eine Erhöhung der Mortalität bedeuten.

Nun wurde das Thema mit einer Kohortenstudie aufgegriffen, die sich auf Praxis-Daten stützte und 34 727 Patienten umfasste, denen erstmals solche Substanzen verschrieben wurden, sowie 69 418 Patienten ohne eine solche Medikation. Das Follow-up betrug im Mittel 7,6 Jahre.

Bei den Fall-Patienten waren körperliche und psychiatrische Komorbiditäten sowie Verschreibungen anderer Medikamente häufiger als bei Kontrollen. Wer die Studienmedikamente mindestens ein Jahr nahm, hatte im Follow-up eine Hazard Ratio für Tod von 3,46 bzw. von 3,32 nach Korrektur um Einflussfaktoren. Dosis-Response-Zusammenhänge wurden für Benzodiazepine, Z-Substanzen und andere Pharmaka der Kategorie gefunden. Schloss man die Todesfälle im ersten Jahr aus, verblieben noch vier zusätzliche Todesfälle pro 100 Teilnehmer während im Schnitt 7,6 Jahren nach der ersten Verschreibung der angeschuldigten Mittel.

Insgesamt fand sich nach Adjustierung auf jegliche Variablen mit Dosis-Response-Beziehung

## KOMMENTAR

Anxiolytika/Hypnotika gehen mit kognitiven and psychomotorischen Beeinträchtigungen, mit Stürzen und Verletzungen einher – eine erhöhte Sterblichkeit wird seit langer Zeit vermutet, die Studienlage dazu ist jedoch uneinheitlich. Diese Studie zeigt nun – nach Adjustierung auf eine Vielzahl von Variablen – eine dosisabhängige Beziehung mit einer praktisch verdoppelten Sterblichkeit für alle drei Klassen dieser Medikamente. Die Zusammenhänge sind erst zu nehmen, doch Vorsicht: Da es sich nur um eine Beobachtungsstudie handelt, lassen sich Verfälschungen, z. B. durch einen Indikations-Bias, nicht ausschließen. Zudem erfolgte keine Analyse der Todesursachen.

eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für einen Tod (HR: 2,08) **WE**

**K** Weich S et al.: Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 348 (29 March 2014) 13  
Original: [www.neuro-depesche.de/140804](http://www.neuro-depesche.de/140804)



Fibromyalgie-Patienten scheinen unabhängig von etwaigen depressiven Symptomen unter relevanten kognitiven Defiziten zu leiden, die mit ihren beruflichen und Freizeitaktivitäten interferieren. Turiner Forscher berichten, dass Aufmerksamkeit, Arbeits- und Langzeitgedächtnis sowie exekutive Funktionen bei 30 Patienten gegenüber 30 Gesunden jeweils signifikant stärker beeinträchtigt waren. Sie regen an, bei Fibromyalgie-Patienten einen einfachen Screening-Fragebogen anzuwenden und erst bei Hinweisen auf kognitive Defizite eine Testbatterie einzusetzen.

**S** Tesio V et al.: Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 [Epub ahead of print 21. Juli 2014; doi: 10.1002/acr.22403]

In einer Studie an 638 Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) wurde eine längere Überlebenszeit signifikant und dosisabhängig prädiagnostiziert durch höhere Serumwerte von Albumin (> 4,3 mg/dl) und Kreatinin (Männer: > 0,82 mg/dl; Frauen: > 0,05 mg/dl) sowie durch höhere Lymphozyten-Zahlen (> 1700/ $\mu$ l). Nur Albumin und Kreatinin waren unabhängige Prädiktoren, die Hazard Ratios (HR) für Männer bzw. Frauen betragen 1,39 bzw. 1,73 und 1,47 bzw. 1,49. Ihre Konzentrationen korrelierten auch mit der Krankheitschwere (nach der Skala ALSFRS-R). Kein anderer Blutwert hatte eine Aussagekraft.

**K** Chiò A et al.: Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study. *JAMA Neurol* (2014) [Epub ahead of print 21. Juli 2014; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1129]

Nach belegten Kurzzeiteffekten einer kognitiven Stimulation bei Demenzkranken wurde jetzt die Langzeitanwendung bei 236 Patienten geprüft. Die wöchentliche Maintenance cognitive stimulation therapy (mCST) über 24 Wochen führte nach drei Monaten gegenüber Kontrollen mit üblicher Behandlung zu signifikanten Effekten auf die Lebensqualität (nach Quality of Life in Alzheimer's Disease, QoL-AD und Dementia Quality of Life Scale, DEM-QOL) ( $p = 0,01$  bzw.  $0,03$ ) und die Aktivitäten des täglichen Lebens ( $p = 0,04$ ). Nach sechs Monaten war noch die subjektive Lebensqualität signifikant höher ( $p = 0,03$ ). Nur zugleich mit AChE-Hemmern Behandelte zeigten auch eine kognitive Besserung (nach Mini-Mental State Test) – sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten (je  $p = 0,03$ ).

**R** Orrell M et al.: Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 204 (2014) 454-461

## Patienten nach Schlaganfall

### Training in die Therapie integrieren

**Kann körperliche Bewegung das Outcome von Überlebenden eines Schlaganfalls verbessern? Experten der American Heart Association (AHA) und American Stroke Association (ASA) untersuchten die Evidenz dafür anhand der Studienlage und sprachen dazu nun Empfehlungen für die Rehabilitation aus .**

Die von der AHA und der ASA bestellten Autoren prüften systematisch die wissenschaftliche Literatur inkl. der Quellenangaben, die auf entsprechende Veröffentlichungen hinweisen, Expertenmeinungen, Therapieempfehlungen etc.

Nach einem Schlaganfall weisen die allermeisten Überlebenden einen hohen Grad an körperlicher Inaktivität und sitzender Lebensweise auf. Die Studienlage spricht eindeutig für eine körperliche Betätigung, sowohl in Form aerober Übungen als auch in Form eines Krafttrainings. Die wichtigsten Empfehlungen sind:

**Aerobisches Training:** 3–5 pro Woche Sitzungen mit 20–60 Min oder wiederholte 10-Min-Sitzungen. Die Übung der großen Muskeln durch Gehen, Ergometer-Training etc. verbessert die Lungenkapazität, Gehgeschwindigkeit und -effizienz, erhöht die Unabhängigkeit im Alltag, reduziert die motorische Beeinträchtigung und verbessert die Kognition. Es resultieren ein allgemeiner Nutzen für das Gefäßsystem und kardioprotektive Effekte.

**Muskeltraining:** 2–3 Sitzungen/Woche mit 8–10 Übungen der wichtigsten Muskeln (10–15 Wiederholungen) wie Resistenzübungen der Gliedmaßen und des Rumpfes mittels Gewichten oder elastischer Bänder, Springseil, Zirkeltraining etc. erhöhen zunehmend die Muskelstärke und -ausdauer sowie die Fähigkeiten zu Ausübung von Berufs-, Alltags- und Freizeitaktivitäten und reduzieren die Belastungen des Herzens.

Außerdem werden zur Steigerung der Beweglichkeit noch Dehnungsübungen empfohlen. Als neuromuskuläre Übungen zur Verbesserung von



Gleichgewicht und Koordination werden Tai Chi, Yoga und Übungen mit Ball/Stangen genannt sowie die immer häufiger untersuchten interaktiven Video-/Computerspiele. **JL**

**K** Billinger SA et al.: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45 (2014) 2532-2553  
Original: [www.neuro-depesche.de/140948](http://www.neuro-depesche.de/140948)

#### KOMMENTAR

Körperliche Bewegung stellt nicht nur einen Schutz gegen Schlaganfälle dar, sie kann bei Überlebenden auch das Outcome verbessern. Wie andere sekundärprophylaktische Maßnahmen sollte die körperliche Aktivierung – aerobes und Krafttraining in angemessener Intensität, Verringerung der sitzenden Lebensweise etc. – zur Routine-Betreuung von Schlaganfallpatienten gehören. Um eine Langzeitadhärenz mit dem körperlichen Training zu erreichen, sollten deren Ziele und praktische Umsetzung individuell auf den Patienten zugeschnitten werden.

#### Zertifizierungsfrage 10: Welche Interventionen werden von der AHA/ASA empfohlen?

- A** nur aerobisches Training
- B** nur Muskeltraining
- C** nur neuromuskuläre Übungen
- D** nur aerobisches und Muskeltraining
- E** alle genannten Interventionen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27.

## Impressum

**Herausgeber:** GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

**Anschrift des Verlages:**  
Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

**Telefon:** 089/43 66 30 - 0

**Telefax:** 089/43 66 30 - 210

**E-Mail:** info@gfi-online.de

**Internet:** www.neuro-depesche.de

**Geschäftsführung:** Michael Himmelstoß

### Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellingner

### Mediaberatung:

Klaus Bombös 0177 / 7 31 12 54

bomboes@gfi-online.de

Peter Verhülsdonk 0 89 / 43 66 30 - 203

verhuelsonk@gfi-online.de

**Anzeigenverwaltung:** Alfred Neudert

089 / 43 66 30 - 293, neudert@gfi-online.de

**Anzeigenpreisliste:** Nr.15 vom 1. Januar 2014

**Erscheinungsweise:** 10 Ausgaben pro Jahr

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

**Druckerei:** Vogel Druck und Medien-service 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



## Schwedische Studie über 38 Jahre

# Häufiger Gewalt, Suizid und frühzeitiger Tod

Das Leben von Menschen mit Schizophrenie nimmt oft einen ungünstigen Lauf. In Schweden wurden nun die Kriminalitäts-, Suizid- und Mortalitätsraten über 38 Jahre erfasst.

In die Kohortenstudie wurden 24 297 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1972 und Dez. 2009 wegen einer Schizophrenie (ca. 35%) oder verwandten Erkrankung (ca. 65%) behandelt worden waren.

Innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose erfüllten 13,9% der Männer und 4,7% der Frauen den Endpunkt: 10,7% der Männer und 2,7% der Frauen wurden wegen einer Gewaltstraftat verurteilt, 3,3% der Männer und 2,0% der Frauen verstarben (aus jeglichem Grund) vorzeitig, 2,3% bzw. 1,5% durch einen Suizid.

Die adjustierte Odds Ratio für ein negatives Outcome war bei den männlichen bzw. weibli-

chen Patienten um das 7,5-fache bzw. 11,1-fache (95%-KI: 10,2–12,1) höher als in der Bevölkerungsstichprobe (n = 485 940)

Drei vor Erkrankungsbeginn bestehende Risikofaktoren wurden identifiziert: Substanzabhängigkeit/-missbrauch (Hazard Ratio: 1,3 bis 2,8), Kriminalität (HR: 1,4 bis 5,1) und Selbstverletzungen (HR: 1,3 bis 2,3). Dies waren die gleichen wie in der Bevölkerung und bei den nicht erkrankten Geschwistern (n = 26 357). **JL**

**K** Fazel S et al.: Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry* 1 (2014) 44–54

Original: [www.neuro-depesche.de/140949](http://www.neuro-depesche.de/140949)

## Aripiprazol jetzt in Depotform

# Rezidivrisiko und Hospitalisierungen verringert

Die meisten an Schizophrenie erkrankten Patienten benötigen eine dauerhafte antipsychotische Therapie – und bei Nicht-Adhärenz kommt es zu Rückfällen. Mit dem einmal monatlich i.m. zu injizierenden Aripiprazol steht jetzt für die Erhaltungstherapie ein atypisches Depot-Antipsychotikum zur Verfügung, das das Rezidivrisiko und die Hospitalisierungsrate reduziert und die notwendige Behandlungskontinuität fördert.

Als einzige Depot-Zubereitung weist Aripiprazol einen partiellen Agonismus am D2-Rezeptor und eine zusätzliche Bindung an Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>) auf, erläuterte *Prof. Christoph U. Correll*, New York. Die D2-agonistische Wirkung scheint für die geringe Häufigkeit von extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPS) und den praktisch fehlenden Prolaktin-Anstieg verantwortlich zu sein.

„Studien zeigen“, berichtete *Prof. Hans-Jürgen Möller*, München, „dass der frühe Therapiebeginn mit einem atypischen Depot-Antipsychotikum im Vergleich zu oralen Antipsychotika zu einem besseren Outcome führt.“ In klinischen Studien wurde die Rezidivrate unter Aripiprazol gesenkt (z. B. um 10% vs. 39,6% vs. Placebo über 52 Wochen) und die Notwendigkeit einer stationären Behandlung signifikant verringert (z. B. um 14,2% vs. 41,5% vs. orale Antipsychotika über 6 Monate). Das Sicherheitsprofil ist vorteilhaft, häufigste Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren Gewichtszunahme (9%), Akathisie (7,9%), Schlaflosigkeit (5,8%) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1%). Das Depot-Atypikum bietet u. a. den

Vorteil, dass eine prognoseverschlechternde Nicht-Adhärenz sofort erkannt wird, sobald ein Patient den Injektionstermin versäumt.

Nach der intraglutealen Injektion (Standarddosierung 400 mg, ggf. reduzierbar auf 300 mg) wird Aripiprazol langsam freigesetzt, so dass nebenwirkungsträchtige Plasmaspitzen vermieden werden. Es resultieren konstante Blutspiegel, in der Höhe vergleichbar denen nach oraler Gabe von 10–30 mg/d Aripiprazol. Vor der ersten Injektion ist eine Stabilisierung des Patienten unter oralem Aripiprazol erforderlich, danach sollten einmal täglich 10–20 mg oral über 14 Tage überlappend weitergegeben werden.

„Unsere bisherigen Erfahrungen mit Aripiprazol-Depot sind sehr gut und spiegeln die Ergebnisse der klinischen Studien wider“, fasste *Correll* zusammen. Der Wirkstoff eignet sich „ganz besonders auch für die Behandlung von Patienten in der frühen Phase der Schizophrenie“. **JL**

**P** Launch-Pressekonferenz Abilify Maintena® „Erhaltungstherapie der Schizophrenie: Mit Kontinuität zur Kompetenz im Alltag“. Berlin, 13. Juni 2014. Veranstalter: Otsuka Pharma/Lundbeck

Aripiprazol in Depotformulierung: Abilify Maintena®

**THERAPIEOPTIONEN**

**Identisches LCE-Generikum bei Parkinson**

■ Originalidentische Generika bieten die Möglichkeit einer einfachen Umstellung, ohne die Behandlungssicherheit und den Therapieerfolg zu gefährden. Gerade in der Parkinson-Therapie, bei der eine punktgenaue, individuelle Medikamenteneinstellung wichtig ist, kann ein medizinisch nicht induzierter Wechsel auf ein anderes Präparat mit unterschiedlichen Eigenschaften Probleme bereiten; u. a. weil die Bioäquivalenz angesichts erlaubter Bioverfügbarkeits-Schwankungen (80%-125% gegenüber dem Original) nicht unbedingt gegeben ist. Als Originalhersteller des pharmakokinetisch optimierten L-Dopa Stalevo® (Levodopa/Carbidopa/Entacapone, LCE) hat Orion Pharma schon im Dezember 2013 ein originalidentisches Generikum für eine kostengünstigere Versorgung der Patienten eingeführt, das dieselben Inhaltsstoffe, galenischen und pharmakologischen Eigenschaften sowie eine identische Tabletten-Optik aufweist. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion® liegt wie das Original in allen sieben Wirkstärken und allen Packungsgrößen vor. Damit bietet es eine einfache Ein- und Umstellung von Parkinson-Patienten unter Gewährleistung einer unveränderten Therapiesicherheit und weiterhin guten Compliance.

**NEUE STUDIEN**

**Duodenale Levodopa-Infusionen**

■ L-Dopa ist nach wie vor das wirksamste Medikament gegen die Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms, doch die orale Langzeitbehandlung geht regelmäßig mit der Entwicklung motorischer Komplikationen wie Dyskinesien, Off-Zuständen und Wirkfluktuationen einher. Mit Fort-

schreiten der Erkrankung sprechen viele Patienten nicht mehr ausreichend auf die oralen Medikamente an. Für die Betroffenen stellt eine Eskalationstherapie mit duodenalen Levodopa-/Carbidopa-Infusionen (Duodopa®, Abbvie) eine Alternative dar. Nun wurde in The Lancet Neurology eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie über 12 Wochen veröffentlicht, in der diese kontinuierliche Verabreichung per JET-PEG-Sonde sich als sehr wirksam und gut verträglich erwies: Gegenüber Levodopa/Carbidopa-Tabletten mit sofortiger Freisetzung wurden die täglichen OFF-Zeiten mit durchschnittlich -4,04 vs. -2,14 Std./Tag signifikant stärker reduziert und die Zeit im ON ohne beeinträchtigende Dyskinesien mit +4,11 vs. +2,24 Std./Tag signifikant stärker verlängert. Zudem wurden u. a. die Aktivitäten des täglichen Lebens nach UPDRS Teil II und die Lebensqualität (nach PDQ-39) signifikant stärker gebessert als unter den Tabletten. Nebenwirkungen traten größtenteils in den ersten beiden Wochen im Zusammenhang mit der Operation bzw. der Anlage des Pumpensystems auf und waren überwiegend von leichtem bis moderatem Schweregrad. Im Anschluss war die Nebenwirkungsinzidenz gering. Duodopa® ist zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien bereits zugelassen.

**Neue Daten zu MS-Basistherapeutikum**

■ Die einmal tägliche subkutane Injektion von 20 mg Glatiramerace-

tat (Copaxone®, TEVA) stellt eine etablierte Basistherapie der schubförmigen MS mit einer über 20 Jahre anhaltenden Wirksamkeit und guten Verträglichkeit dar. Jetzt ergeben sich neue Perspektiven durch Studienresultate, die auf dem 66. AAN-Kongress in Philadelphia/USA Ende April vorgestellt wurden: In der Studie Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) an 943 eingeschlossenen Patienten wurde die Wirksamkeit von dreimal wöchentlich 40 mg Glatirameracetat gegenüber Placebo nachgewiesen. U. a. fiel die jährliche Schubrate um 34% geringer aus. Die in den USA bereits zugelassene Therapie ging in der zwölfmonatigen offenen Studie Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience (GLACIER) mit einer um die Hälfte reduzierten Inzidenz von Injektions-assoziierten Nebenwirkungen wie Rötung, Schwellung oder Schmerzen einher.

**SERVICE**

**Neue MS-Broschüre**

■ Im passwortgeschützten Bereich von [www.leben-mit-ms.de](http://www.leben-mit-ms.de) können Patienten, die mit Rebif® (IFNβ-1a s.c.) von Merck Serono behandelt werden, die neue Broschüre „RebiSTAR: Gemeinsam durch Licht und Schatten – Mein Service bei Multipler Sklerose“ bestellen. Sie informiert über alle Leistungen des kostenfreien Begleitprogramms, das u. a. auch persönliche Besuche einer RebiSTAR-Schwester umfasst. Unter der kostenfreien Service-Nummer 0800-7324344 beant-

wortet ein RebiSTAR-Coach an fünf Tagen pro Woche Fragen der Patienten. Eine übergeordnete Funktion nimmt der RebiSTAR-Koordinator ein: Er ist zentraler Ansprechpartner und stellt für jeden registrierten Patienten ein individuelles Unterstützungspaket zusammen. Daneben finden Ihre Patienten auf der Website aktuelle Informationen zur MS, die Patientenzeitschrift RebiSTAR Magazin und den SMS-Erinnerungsservice RebiSTAR Memo.

**Bipolar-Diagnose**

■ Neben vielen Kontroversen um den Nutzen des neuen DSM-5 sind die Neuerungen im Bereich der bipolaren Störungen vorteilhaft. Die Einführung des „Mixed Features Specifier“, mit dem für Manie, Hypomanie und Depression unterschiedliche, nicht überlappende Symptome des jeweils entgegengesetzten Stimmungspols beschrieben werden, kann die Diagnose von Mischzuständen erleichtern. Aktuelle Post-hoc-Analysen zeigen, dass das Atypikum Asenapin (Sycrest®, Lundbeck) nach diesen DSM-5-Definitionen während gemischter Episoden neben den manischen auch die depressiven Symptome bessern kann, die bei bis zu 40% der Bipolar-I-Patienten während einer manischen Episode in unterschiedlichen Schweregraden vorliegen. Asenapin ist das einzige tetrazyklische Antipsychotikum und seit 2010 in allen 27-EU-Ländern für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden im Rahmen einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen. Speziell zur Beurteilung der depressiven Symptome im Rahmen der Manie anhand der aktuellen DSM-5-Kriterien wurde das Diagnose-Tool Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) entwickelt, bei dem der Patient neun einfache Fragen zu depressiven Symptomen beantwortet. MINI kann kostenlos bei der Lundbeck GmbH angefordert werden.

**Die nächste Neuro-Depesche**

- CME: Große dänische Studie: **ADHS** durch rauchende Eltern?
- CME: Suizidgefahr bei **schizophrener Erstpsychose**
- Affektive Erkrankungen:** Was bringen Internet-basierte Psychotherapien?
- CME: **Alkoholabhängigkeit:** Test erlaubt Risiko-Vorhersage
- CME: Aktuelle Bildgebungsverfahren beim **Schlaganfall**

# Zertifizierte Fortbildung

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

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: **ND072014**

### 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 **27. September 2014**)

	A	B	C	D	E
1. S. 7 Was trifft auf den ...	<input type="checkbox"/>				
2. S. 14 Welche Aussage zu diesem ...	<input type="checkbox"/>				
3. S. 16 Die $paO_2$ -Werte am Fuß ...	<input type="checkbox"/>				
4. S. 16 Nach Wiederansetzen des ...	<input type="checkbox"/>				
5. S. 16 Welche Aussage zum ...	<input type="checkbox"/>				
6. S. 19 Was stimmt nicht(!) ...	<input type="checkbox"/>				
7. S. 19 Teilnehmer mit Bluthochdruck ...	<input type="checkbox"/>				
8. S. 20 Unter welchem Antidepressivum ...	<input type="checkbox"/>				
9. S. 22 Aerobes Training besserte ...	<input type="checkbox"/>				
10. S. 24 Welche Interventionen werden ...	<input type="checkbox"/>				

Ich habe alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet.

Ihre Zustellnummer (wenn vorhanden)

(die fettgedruckte auf dem Adresseticket)

7

EFN-Barcode-Aufkleber

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

### Neuro-Depesche

Nr. 7-8 / 2014

VNR: 2760909005267630018

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

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.

Bei schubförmiger MS:

# AKTIV LEBEN. GESTERN. HEUTE. MORGEN.



TEVA

Specialty Medicines

ÜBER 2 MILLIONEN  
PATIENTENJAHRE ERFAHRUNG



**Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Wirkstoff:** Glatirameracetat – Verschreibungspfl. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslg. enth. 20 mg Glatirameracetat entspr. 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze. Weite Bestandt.: Mannitol (Ph.Eur.), Wasser f. Injektionszw. **Anwend.:** Behandl. v. Pat. mit einer klar def. ersten f. Injektionszw. u. einem hohen Risiko, eine klin. ges. Multiple Sklerose (MS) zu entwickeln. Red. d. Schubfrequenz b. ambulant. Pat. mit schubförmig remittierender MS. In klin. Studien war dies gekennz. durch mind. zwei Schübe m. neurolog. Funktionsstör. während d. letzten 2 J. Copaxone® ist nicht ind. bei prim. od. sek. progredienter MS. **Geg.-anz.:** Überempf. gg. Glatirameracetat od. Mannitol; Schwangerschaft. Die in begrenzt. Umfang veröffentl. Daten b. Kind. u. Jugendl. weisen darauf hin, dass das Sicherheitsprofil b. Jugendl. v. 12-18 J., die tgl. 20 mg Copaxone® s.c. erh., mit dem v. Erw. vglb. ist. Z. Anwend. v. Copaxone® bei Kind. unter 12 J. liegen nicht genüg. Daten vor, um eine Empf. z. Anwend. geben z. können. Daher ist Copaxone® bei dieser Pat.-gruppe nicht anzuw. Copaxone® ist ausschl. s.c. z. inj. Copaxone® darf nicht i.v. o. i.m. angew. werden. **Nebenw.:** Am häufigsten sind Reakt. a. d. Inj.stelle: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entz. u. Überempf. Post-Inj.-Reakt.: Gefäßweiterung, Brustschm., Dyspnoe, Herzklappen, Tachykardie. Reakt. kann innerh.

v. Min. nach e. Injekt. v. Copaxone® aufr. Sehr häufig: Infektionen, grippeähnl. Nebenw., Angst, Depression, Kopfschm., Vasodilatation, Dyspnoe, Übelkeit, Rash, Arthralgie, Rückenschm., Asthenie, Brustschm., Reakt. an d. Inj.stelle, Schmerz. Häufig: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, vag. Candida-Mykose, benignes Hautneoplasma, Neoplasma, Lymphadenopathie, Überempf.reakt., Anorexie, Gewichtszun., Nervosität, Dysgeusie, erh. Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor, Stör. d. Haut, Urtikaria, Nackenschm., Harndrang, Pollakisurie, Harnretention, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Atrophie an der Inj.stelle einsch. lokalisierter Lipodystrophie, lok. Reakt., peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie. Gelegentl.: Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis, Hautkrebs, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie, Struma, Hyperthyreose, Alkohohlntol., Gicht, Hyperlipidämie, erh. Blutnatrium, verr. Serumferritin, abnorme Träume, Verwirrth., Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch, Kar-

paltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromusk. Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstör., Katarakt, Schädigung d. Hornhaut, trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophy, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie, Krampfadern, Apnoe, Gefühl des Erstickens, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. d. Lunge, Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophagales Geschwür, Parodontitis, rekt. Blutung, Vergröß. d. Speicheldrüse, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Angioödem, Kontakt-Dermatitis, Erythema nodosum, Haut-Knötchen, Arthritis, Bursitis, Flankenschm., Muskelatrophie, Osteoarthritis, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegsgerkrank., Hamanomalie, Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblutung, Stör. v. Vulva u. Vagina, Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, Entzündung, Nekrose an d. Inj.stelle, Schleimhautstör., Post-Implfungs-Syndrom. Anaphylaktoide Reakt. Weite Inf. siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer: Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Postanschrift: Waldecker Straße 7, 64546 Mörfelden-Walldorf. Mitvertreter: Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm.** Stand April 2013