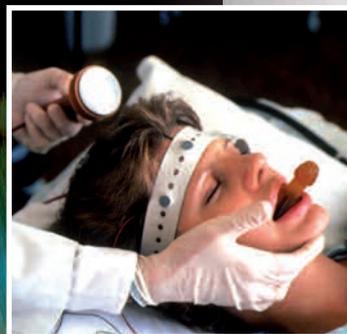


Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



EKT wirksamer als Psychopharmaka?

Welchen Stellenwert hat die Elektrokrampftherapie (EKT) bei Patienten mit therapieresistenter bipolarer Depression?

Am J Psychiatry

Seite 9



31. ECTRIMS 2015

In Barcelona traf sich Anfang Oktober die internationale Multiple-Sklerose-Community zum Austausch. Hier einige Highlights des viertägigen Kongresses.

Kongressbericht

Seite 18



Restless-Legs-Syndrom

Befragung: Hohe Belastung der Patienten und enorme ökonomische Folgen.

PLoS One

Seite 22

Vaskuläre Erkrankungen

Nicht übersehen! Nach Schlaganfall ist eine belastende Fatigue überaus häufig.

BMC Neurol

Seite 24

ADHS

Gewichtsverlauf: Sind Jungen mit ADHS oft übergewichtig? Ja, aber ...

Eur Child Adolesc Psychiatry

Seite 31

JETZT HANDELN. EFFEKTIV BEHANDELN.

TYSABRI®:

54%

Reduktion der Behinderungsprogression vs. Placebo^{1*}

68%

Reduktion der jährlichen Schubrate vs. Placebo¹

92%

Reduktion der mittleren Anzahl an Gd+-Läsionen vs. Placebo¹

TYSABRI[®]
(natalizumab)

DAS ZIEL IM BLICK

¹ Polman CH et al. NEJM 2006; 354: 899 - 910

* Anhaltend über 24 Wochen

TYSABRI® 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Wirkstoff:** Natalizumab. **Zusammensetzung:** Ein Milliliter Konzentrat enthält 20mg Natalizumab (300mg Natalizumab pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumhydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Natriumchlorid, Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** indiziert für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Patientengruppen: erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat oder erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML); Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind); Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat; Bekannte aktive Malignome (Ausnahme: Basalom); Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Nebenwirkungen:** Häufig: Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber, Abgeschlagenheit; Gelegentlich: Überempfindlichkeit; Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML); Selten: Opportunistische Infektionen; Einzelfälle; Leberbezogene Ereignisse. Wirkungen auf Labortests. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben:** siehe Fachinformation, Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Juli 2013.

TY GER 0410

Neues von „den Institutionen“

Liebe Leserin, lieber Leser,

das Jahr neigt sich dem Ende zu und die Gruselnachrichten werden nicht weniger. Gegen die Berichte über die faschistische Mörderbande „Islamischer Staat“, die eine Psychopathologie sondergleichen bietet, bilden die Tier- und Natur-Sendungen auf Arte schon lange kein ausreichendes Gegengewicht mehr – zumal auch hier immer häufiger über die Auswirkungen menschlicher Aktivitäten auf das Klima berichtet wird. Sind wir nicht eine liebenswerte Spezies?



Auch in der Dezember-Ausgabe der Neuro-Depesche finden Sie den bewährten Mix aus neurologischen und psychiatrischen Beiträgen. Aufmerksam machen möchten wir Sie auf die jüngsten Entwicklungen auf dem Feld der Pharmakotherapie, die das ärztliche Handeln spürbar beeinflussen. Ich meine die Situation, die sich durch die aktuellen frühen Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG ergeben. Mit dankenswerter Klarheit haben Neurologen auf der letzten DGN-Tagung im Rahmen eines (von der pharmazeutischen Industrie unabhängigen) „Mini-Symposiums“ über die Bilanz bei den geprüften Medikamenten zur Behandlung neurologischer Erkrankungen referiert und über die Methodik, die oft fern jeder Behandlungsrealität scheint. Auch einige letzte G-BA-Beschlüsse mit einem nicht einmal geringen Zusatznutzen betreffen die Neurologie (ein Parkinson-Medikament, S.26) und die Psychiatrie (ein Antidepressivum, S.9). Falls Sie sich näher informieren möchten, finden Sie „die Institutionen“ IQWiG, G-BA und GKV in unserer Rubrik SITE-SEEING (S. 22) mit ihren Webauftritten kurz dargestellt.

In diesen kürzesten und dunkelsten Tagen des Jahres wünscht Ihnen das Team der Neuro-Depesche offline wie online (www.neuro-depesche.de) eine interessante Lektüre – und natürlich wunderschön verbrachte Weihnachtstage und den legendären Guten Rutch!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

www.neuro-depesche.de



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

&



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

Hier registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

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





Bei Patienten mit erster psychotischer Episode ergab sich, dass die Defizite in der Gesichtererkennung mit den Störungen der exekutiven Funktionen korrelieren.

Seite 21

Yang C et al.: The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients ... BMC Psychiatry 2015; 15(1): 241 [Epub 8. Okt.; doi: 10.1186/s12888-015-0618-3]



CAVE: Die pränatale Exposition gegenüber diversen Antiepileptika kann den Apgar-Score der Neugeborenen senken. Welche Antiepileptika sind besonders riskant?

Seite 28

Christensen J et al.: Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. BMJ Open 2015; 5(9): e007425 [Epub: 10 Sept.; doi: 10.1136/bmjopen-2014-007425]

DIE DRITTE SEITE

Internationales Presseecho: German doctor will keine Ausländer behandeln

DGN-Minisympodium: Segen, oder doch eher Fluch? AMNOG-Auswirkungen auf die Neurologie

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Depression in der Schwangerschaft: Weibliche Föten stärker gefährdet als männliche

Therapieresistente bipolare Depression: EKT besser als Pharmakotherapie?

Multimodales Antidepressivum Vortioxetin: Trotz Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis kein Zusatznutzen?

MULTIPLE SKLEROSE

Gleichgewichtsstörungen bei MS-Patienten: e-Training genau so gut wie Reiten?

Klinisch isoliertes Syndrom: Frühtherapie mit GA verringert Hirnvolumenverlust

MS-Früherkennung? Atrophie im Putamen beginnt sehr früh

Fingolimod in der modernen MS-Therapie: Rechtzeitig und patientenbezogen optimieren

Randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie: Daclizumab HYP wirksamer als IFNβ-1α (i.m.)

Bewährte und aktuelle Therapieoption: IFNβ-1α (s.c.) auch langfristig sehr wirksam

KONGRESS

31.ECTRIMS-Kongress in Barcelona, 7. bis 10. Oktober 2015

SCHIZOPHRENIE

Soziale Netzwerke bei Psychose: Bindungen vor allem zu Familienmitgliedern

► **CME:** Erste psychotische Episode: Defizite in der Gesichtererkennung und den exekutiven Funktionen korrelieren

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

► **CME:** National Health and Wellness Survey: Hohe menschliche und ökonomische Lasten durch ein RLS 22

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Norwegische Multizenter-Studie: Fatigue nimmt nach Schlaganfall zu 24

PARKINSON-SYNDROME

Parkinson-Patienten im Krankenhaus: Auf Dysphagie untersuchen – Aspirationspneumonien verhüten 26

Innovatives, dual wirkendes Safinamid als Add-on: Symptomatik, Fluktuationen und die Lebensqualität gebessert 26

Mild Cognitive Impairment bei Parkinson: Kognition korreliert eng mit BDNF-Spiegeln 27

Morbus Parkinson oder nicht? ¹²³IFP-CIT-SPECT schafft Klarheit 27

EPILEPSIE

► **CME:** CAVE Intrauterine Antiepileptika-Exposition: Schlechterer Apgar-Score der Kinder 28

„Functional connectivity networks“: EEG-Tool erlaubt automatisierte Diagnose 28

SUCHT

Längsschnittstudie bei Jugendlichen: „Heavy drinking“ stört die Hirnentwicklung – bei Jungen und bei Mädchen 29

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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



In welchem Umfang können psychologische Therapien die eine Demenz häufig begleitende Angst und Depression verringern.

Seite 30

Orgeta V et al.: Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2015; 207(4): 293-8

DEMENZIELLE SYNDROME

- ▶ **CME:** Metaanalyse bei Demenzkranken: Helfen Psychotherapien gegen Angst und Depression? 30
- ▶ **CME:** Neuropsychologische Tests und MRT-Befunde: Resilienz-Faktoren gegen Kognitionsabbau 30

ADHS

- ▶ **CME:** Erwachsene mit ADHS: Tagesmüdigkeit und Unfallrisiko 31
- ▶ **CME:** Gewichtsentwicklung nach der Geburt: Jungen häufiger übergewichtig, aber nicht adipös 31
- Therapie von Erwachsenen mit ADHS: MPH bessert nicht nur die Kernsymptome 32

-
- STENO 8
 - IM FOKUS 10
 - SITE-SEEING 22
 - FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 24
 - BESTELLCOUPON 29
 - IMPRESSUM 32
 - MED-INFO 34
 - ▶ **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen 35

Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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

größte deutschsprachige Datenbank

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



Ja, ich möchte 10 Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 64,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

**Fax-Coupon:
oder online:**

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

Internationales Presseecho

German doctor will keine Ausländer behandeln

Dass „seine Tür für Ausländer geschlossen sei und er, wenn er sie behandeln wollen würde, zu Ärzten ohne Grenzen gegangen wäre“, soll ein Internist bei einer Einwohnerversammlung in Elfeld im sächsischen Vogtland am 19. Nov. gesagt haben. Diese und andere Aussagen des für die AfD/DSU-Fraktion im Kreistag sitzenden Arztes haben ein internationales Presseecho ausgelöst, auch das British Medical Journal berichtete.

„Außerdem müssen Allgemeinmediziner wegen hoher Auslastung schon jetzt auch viele Deutsche wegschicken“, ist eine weitere, von der Bild-Zeitung kolportierte und vom BMJ zitierte tendenziöse Aussage des Kreisrates. Er schwächte dann ab: „Mir geht es nur um die Grundversorgung, im Notfall behandle ich natürlich jeden.“ Interessanterweise fand die Versammlung in einem leestehenden Hotel statt, das zur Unterkunft für 80 Flüchtlinge umgebaut werden soll.



Der Hotelbesitzer hat den Berichten zufolge bei der sächsischen Landesärztekammer interveniert, die mit dem Arzt nun Kontakt aufnehmen will. Echte Konsequenzen könnte aber nur eine tatsächlich verweigerte Behandlung haben, so ein Sprecher der SLAEK. Entgegen der Ansicht des sächsischen Arztes, dass es keinen Vertrag zwischen Kassenärztlicher Vereinigung und niedergelassenen Ärzten für die Behandlung von Flüchtlingen und damit keine Rechtssicherheit gebe, stellt die

SLAEK klar, dass die Behandlung in Sachsen sehr wohl im gesicherten rechtlichen Rahmen erfolgt. „Alle Fragen rund um die Behandlung von Flüchtlingen wurden eindeutig mit der Landesdirektion geregelt und ausführlich auch so im Ärzteblatt veröffentlicht“, so die SLAEK. **JL**

E Stafford N: German doctor is criticised for saying he would refuse to treat refugees. *BMJ* 2015; 351: h6441 [Epub 27. Nov; doi: 10.1136/bmj.h6441] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151486

NOTIZ

Der United Nations Population Fund (www.unfpa.org) hat aktuell den Bericht „The state of world population 2015: Shelter from the storm“ veröffentlicht. Danach hat sich die Zahl an Flüchtlingen weltweit gegenüber 2010 verdoppelt. 2014 waren 59,5 Millionen Menschen auf der Flucht, die höchste Anzahl seit dem zweiten Weltkrieg. Mehr als die Hälfte aller neuen Flüchtlinge (2014), die ihr Land verlassen haben, stammen aus Syrien, Afghanistan, Somalia und dem Sudan.

Segen, oder doch eher Fluch?

AMNOG-Auswirkungen auf die Neurologie

Das erklärte Ziel des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) von 2011 ist die Senkung der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Kassen. Dies führt sehr häufig zu Entscheidungen, die in der Fachwelt äußerst umstritten sind: In 135 Beschlüssen attestierte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei der frühen Nutzenbewertung nur 64 einen erheblichen, beträchtlichen oder zumindest geringen Zusatznutzen. Von der Quote von 47,4% kann die Neurologie nur träumen: Hier erhielten von acht Medikamenten nur zwei (25%) einen (geringen) Zusatznutzen, wurde auf einem DGN-Symposium berichtet.

Gerade die Definition der geforderten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist ein Problem. Laut Prof. Hajo M. Hamer ist diese bei der individuellen Therapie der Epilepsie gar nicht festzulegen, insbesondere angesichts der therapierefraktären Patienten. Dennoch wurde bei der Prüfung von Retigabin als ZVT das Erstliniemedikament Lamotrigin bestimmt. „Dies geht diametral an der Wirklichkeit vorbei“, konstatierte Hamer. Vorgesehen war als Add-on dann noch Topiramate, das Hamers Andeutungen zufolge vermutlich vor allem wegen seines geringen Festbetrags einbezogen wurde. Fazit: Zusatznutzen nicht belegt. Beim Verfahren des neuen Antiepileptikums Perampanel definierte der G-BA zwar mehrere ZVT, es war aber von vorneherein klar, dass es dazu keine entsprechenden Studien gebe, so Hamer. Trotz „fehlenden Zusatznutzens“ scheint sich das Präparat langsam

durchzusetzen. In Deutschland gelten bis zu 150 000 Epilepsie-Kranke als therapierefraktär.

Wie Prof. Sven Meuth, Münster, ausführte, ist bei der MS ein erheblicher Zusatznutzen eines Wirkstoffs gar nicht möglich. Dafür wird nämlich eine Heilung oder deutliche Lebensverlängerung gefordert. Dass die Einführung oraler MS-Therapien z. B. angesichts von Arbeitsunfähigkeit aufgrund grippeähnlicher Nebenwirkungen unter Interferonen oder Spritzenphobien nicht funktioniert, wird vom G-BA nicht berücksichtigt, sagte Meuth auf der DGN-Veranstaltung.

Die Probleme räumt Dr. Wiebke Löbker vom G-BA durchaus ein. Viele resultieren aus den unterschiedlichen Vorgaben für die Zulassung einerseits und die Nutzenbewertung andererseits. So prüft die EMA Wirksamkeit und Sicherheit einer Substanz insbesondere anhand einer Placebokontrolle. Ein Zusatznutzen gegenüber eta-

blierten Therapien lässt sich so natürlich nicht belegen. Die Zulassungsstudien sind häufig weder darauf ausgelegt noch lang genug, um die geforderten patientenorientierten Endpunkte – Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Lebensqualität – dazustellen. So wird ein Zusatznutzen oft schlicht aus formalen Gründen verweigert. Löbker hofft auf die Lernfähigkeit des Systems, andere setzen auf die Medikamentenverfügbarkeit per Internet und Reimporte.

Für die Pharmaunternehmen bedeutet die Praxis von G-BA (und IQWiG) am Ende einen Erstattungspreis, der Entwicklungskosten und Unternehmensrisiken nicht adäquat abbildet. So wurden – nachdem der G-BA keinen Zusatznutzen konstatiert hatte – bereits 15 (wohlgemerkt, nach umfangreicher klinischer Prüfung zugelassene) neue Arzneimittel vom jeweiligen Unternehmen vom Markt genommen. Es besteht die Gefahr, dass die Unternehmen sich auch aus der Forschung zurückziehen. Damit werden den Patienten hierzulande potenziell innovative Behandlungsmöglichkeiten regelhaft vorenthalten – offenbar gerade im Bereich ZNS. Jüngstes Beispiel ist ein Parkinson-Medikament. **FK/JL**

DGN-MINISYMPOSIUM

„AMNOG in der Neurologie – Fluch oder Segen?“, 25.09.2015, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151487



Bei fortschreitender Multipler Sklerose:
Wann geht die nächste Verbindung
verloren?

Weitere Informationen erhalten
Sie unter msdiseaseactivity.com.

© 2015 F. Hoffmann-La Roche LTD Mai 2015





Suizidgedanken schon bei Dreijährigen?

24-11-2015: Eine US-amerikanische Studie an 306 Kindern im Alter zwischen drei und sieben Jahren ergab, dass etwa jedes zehnte Vorschulkind (11%) schon einmal Suizidvorstellungen hatte. Jungen waren häufiger betroffen als Mädchen, und es fiel eine Häufung von ADHS und oppositioneller Verhaltensstörung auf. Das Phänomen setze sich außerdem bei der Mehrheit der Betroffenen fort: Bei der Nachuntersuchung durchschnittlich etwa vier Jahre später gaben 75% der jetzt Sieben- bis Zwölfjährigen Suizidgedanken an.

Pharmariese kauft Allergan

24-11-2015: Die US-amerikanische Pfizer Inc. will das Unternehmen Allergan Plc. (Botox®) kaufen – zu der Rekordsumme von 160 Milliarden US-Dollar. Die in diesem Zusammenhang geplante Verlegung des Firmensitzes ins steuerlich günstige Irland lässt nun die US-Behörden aufgrund drohender gigantischer Verluste an Steuereinnahmen nervös werden. Die Umorganisation soll in der zweiten Jahreshälfte 2016 abgeschlossen sein.

Nepals Kinder in Not

02-12-2015: Nepal hat eine neue Verfassung, mit der die Volksgruppe der Madhesi nicht einverstanden ist und aufbegehrt. Durch Blockaden kommt es nun zu Engpässen in der Versorgung mit Nahrungsmitteln, Benzin und Medikamenten. Die UNICEF warnt, dass bis zu drei Millionen Kinder im kommenden Winter erheblichen Risiken ausgesetzt sind – insbesondere die Neugeborenen. Antibiotika und TB-Vakzine sind schon Mangelware. Die Bevölkerung ist schon traumatisiert: Im April und Mai hatten schwere Erdbeben 900 000 Häuser zerstört.

Müttersterblichkeit ist zurückgegangen

04-12-2015: Eine gute Nachricht: Die Müttersterblichkeit ist in den letzten 25 Jahren um 44% gesunken – von 385 pro 100 000 Lebendgeburten im Jahre 1990 auf 216 pro 100 000 in 2015. In den Entwicklungsländern sterben noch die meisten Frauen, die Spanne reicht von 12 in den reichsten Ländern bis 546 pro 100 000 in der Subsahara. Häufigste Todesursachen sind u. a. schwere Blutungen und Infektionen. Dabei sind bis zu zwei Drittel der Todesfälle verhinderbar. Von der WHO angestrebtes Ziel ist eine Senkung der Gesamrate auf 70 pro 100 000 Lebendgeburten im Jahre 2030 – dazu muss die Entwicklung aber noch an Fahrt aufnehmen.

Depression in der Schwangerschaft

Weibliche Föten stärker gefährdet als männliche

Eine Depression der Mutter in der Schwangerschaft kann die Entwicklung des Ungeborenen in mehreren Aspekten negativ beeinflussen. Britische Mediziner verschiedener Disziplinen prüften nun, inwieweit sich die prä- oder postnatale mütterliche Depression auf das Depressionsrisiko der Kinder auswirkt. Sie fanden in der Vulnerabilität gegenüber einer Depression Schwangerer deutliche Geschlechterunterschiede.

Das Kollektiv bestand aus 7959 Mutter-Kind-Paaren, Teilnehmer der in Südwestengland durchgeführten Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eine mütterliche Depression vor und nach der Geburt wurde mit der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) erfasst, zusätzlich wurden die Kinder im Alter von 12 und 18 Jahren mittels Mood and Feelings Questionnaire-Short Version (MFQ) bzw. mit dem Clinical Interview Schedule – Revised (CIS-R) auf depressive Symptome untersucht.

In der logistischen Regressionsanalyse fanden sich keine Hinweise auf eine signifikante Interaktion zwischen prä- oder postnataler Depression der Mütter und dem Geschlecht der Kinder mit einer Depression im Alter von 12 Jahren ($p = 0,559$ bzw. $p = 0,780$). Hinsichtlich der Depression der Kinder mit 18 Jahren jedoch bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen prä- und postnataler De-

pression der Mutter und dem kindlichen Geschlecht ($p = 0,027$ bzw. $p = 0,027$).

Unter den 4566 Teilnehmern mit kompletten Daten erfüllten im Alter von 18 Jahren 360 (8%) die ICD-10-Kriterien für eine Depression, 10,6% der Mädchen, aber nur 4,3% der Jungen. Somit war – im Einklang mit der Studienhypothese einer höheren Vulnerabilität der weiblichen Föten – bei pränatal depressiven Müttern die Wahrscheinlichkeit einer Depression bei den Mädchen im Alter von 18 Jahren deutlich um 55% erhöht (Odds

Ratio: 1,55; 95%-KI: 1,03–2,34), bei den Jungen im Alter von 18 dagegen nicht (OR: 0,54; 95%-KI: 0,23–1,26).

Bei postnatal depressiven Müttern war die Depressionswahrscheinlichkeit der Kinder im Alter von 18 dagegen bei den Mädchen kaum erhöht (um 15%; OR: 1,15; 95%-KI: 0,70–1,89), bei den Jungen aber massiv um 213% (OR: 3,13; 95%-KI: 1,52–6,45). **JL**

K Quarini C et al.: Are female children more vulnerable to the long-term effects of maternal depression during pregnancy? *J Affect Disord* 2016; 189: 329-35

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151476

Zertifizierungsfrage 1: Bei pränataler mütterlicher Depression war das Depressionsrisiko der 18-jährigen Mädchen erhöht

- A um 4,3%
- B um 10,6%
- C um 15%
- D um 55%
- E um 213% erhöht

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de



KOMMENTAR

Eine Depression geht im Rahmen der Stress-Response mit hohen Glukokortikoid-Spiegeln einher – und Tiermodellen zufolge sind weibliche Föten diesem hormonellen Einfluss gegenüber vulnerabler als männliche. Nun wurde erstmals nachgewiesen, dass ein depressogener Effekt bis in spätere Lebensalter nachwirken kann. Den Unterschied einer fehlenden Auswirkung im Lebensalter von 12 Jahren und einem Effekt im Lebensalter von 18 Jahren erklären die Autoren u. a. damit, dass die Depressionsneigung bei Ersteren eher genetisch bedingt ist und bei Letzteren eher durch eine „fötale Programmierung“ (z. B. der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) zustande kommen könnte, für die weibliche Föten offenbar empfänglicher sind.

Therapieresistente bipolare Depression

EKT besser als Pharmakotherapie?

In Leitlinien wird die Elektrokrampftherapie (EKT) bei schwerer bipolarer Depression oft als Second-line-Option genannt. Norwegische Forscher überprüften in einer randomisiert-kontrollierten Studie nun, ob die EKT der medikamentösen Therapie bei therapieresistenter bipolarer Depression über- oder unterlegen ist.

Die Ärzte an sieben psychiatrischen Zentren rekrutierten insgesamt 73 Personen im Alter zwischen 26 und 79 Jahren mit einer therapieresistenten bipolaren Depression (Montgomery-

Åsberg Depression Rating Scale > 25). Die Teilnehmer wurden entweder einer EKT oder einer algorithmusbasierten Pharmakotherapie (nach *Goodwin und Jamison*) zugeführt. Letztere bestand aus Antipsychotika, Antikonvulsiva, Lithium und Antidepressiva in diversen Kombinationen (Monotherapie nur in einem Fall).

Nach sechswöchiger Behandlung mit je drei EKT-Sitzungen pro Woche (rechts unilateral, kurze Impulsstimulation) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit: In allen verwendeten Rating-Skalen waren die Ergebnisse nach sechswöchiger EKT signifikant besser als nach medikamentöser Behandlung. Der MADRS-Wert ging um 6,6 Punkte zurück (SE 2,05; 95%-KI 2,5–10,6), die Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician-Rated um 9,4 Punkte (SE 2,49;



95%-KI 4,6–14,3) und die Clinical Global Impression for Bipolar Disorder um 0,7 Punkte (SE 0,31; 95%-KI 0,13–1,36).

Rund drei Viertel der Patienten sprachen gut auf die EKT an, die Responderaten waren mit rund 74% deutlich höher als in der Pharmakotherapiegruppe mit 35%. Die Remissionsraten waren allerdings deutlich ähnlicher (35% vs. 30%). **NW**

U Schoeyen HK et al.: Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 41-51

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151471

KOMMENTAR

Die algorithmusbasierte Pharmakotherapie ist eine evidenzbasiert wirksame Behandlung von Patienten mit bipolaren Depression. Obwohl schwere Fälle von Depression, die erfahrungsgemäß eher gut auf eine EKT ansprechen, in dieser Studie ausgeschlossen waren, war das Resultat positiv. Kritisch anzumerken bleibt die hohe Drop-out-Rate von 13 (EKT) bzw. 10 (Pharmakotherapie) Patienten sowie das kleine, heterogene Kollektiv (Bipolarstörungen vom Typ I und II).

Multimodales Antidepressivum Vortioxetin

Trotz Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis kein Zusatznutzen?

Die breite Wirksamkeit des multimodal wirkenden Antidepressivums Vortioxetin und sein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil sind durch viele klinische Studien belegt, erläuterten namhafte Psychiater auf einem Satellitensymposium beim DGPPN-Kongress 2015. Sie diskutierten auch den aktuellen, problematischen Stand des AMNOG-Prozesses.

Die Wirksamkeit von Vortioxetin auf die depressiven Kernsymptome zeigt das umfangreiche Studienprogramm: U. a. war Vortioxetin ab der zweiten Behandlungswoche wirksam, senkte die MADRS-Werte in Woche 8 versus Agomelatin signifikant und halbierte das Rückfallrisiko vs. Placebo über 24 Wochen.

Wie Prof. Christian Otte, Berlin, berichtete, werden die – oft trotz Remission persistierenden – kognitiven Dysfunktionen depressiver Patienten trotz ihrer schweren, prognoserelevanten Konsequenzen unterschätzt. „Drei Studien haben die Wirksamkeit von Vortioxetin auf [im Rahmen der Depression bestehende] kognitive Dysfunktion gezeigt“, sagte Otte. Dies wurde auch in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt.

Dass Vortioxetin über zusätzliche Vorteile im Bereich der Sicherheit und Verträglichkeit ver-

fügt, schilderte Prof. Hans-Peter Volz, Werneck. Es ist im Gegensatz zu vielen anderen Antidepressiva „eine gewichtsneutrale Substanz“, so Volz in Berlin. Zudem sind sexuelle Störungen selten, u. a. werden SSRI-induzierte sexuelle Dysfunktionen durch Vortioxetin stärker gebessert als durch Escitalopram – „ohne einen Verlust der antidepressiven Wirksamkeit“, so Volz in Berlin. Schließlich weist das interaktionsarme Vortioxetin eine gute kardiale Verträglichkeit ohne relevante Anstiege der QTc-Zeit auf.

Trotz dieser Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweise entschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) jüngst, dass Vortioxetin (gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram – andere Daten wurden nicht berücksichtigt) aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen zuerkannt bekam – trotz

zahlreicher Einwände, darunter auch von Patientenvertretern.

Für das seit Ende 2013 zugelassene Medikament laufen jetzt die Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der GKV. Dabei besteht das Risiko, keine Einigung über den Erstattungspreis zu erreichen. Denn während das Unternehmen zurzeit Apothekenabgabepreise auf dem Niveau von Agomelatin (ca. 2 €/Tag) veranschlagt, liegen die Preise für generisches Citalopram bei ca. 27 Cent/Tag. In vielen EU-Ländern (u. a. UK, NL, PL, DK) wurde die Bedeutung von Brintellix® für die Versorgung depressiver Patienten anerkannt, und es sind tragfähige Preis-Kompromisse im Bereich um 1,40 €/Tag gelungen.

Lundbeck führt die Preisverhandlung mit dem Ziel, die Versorgung der Patienten langfristig sicher zu stellen. Aktuell wurden bisher ca. 40 000 Patienten mit Vortioxetin behandelt. Wie das Unternehmen mitteilt, ist die Versorgung mit dem Antidepressivum hierzulande in jedem Fall bis Mai 2016 gesichert. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Brintellix®: Innovation in der Psychopharmakotherapie“, DGPPN-Kongress, Berlin, 26. Nov. 2015. Veranstalter: Lundbeck

Vortioxetin: Brintellix®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151475

**PTBS: Veteranen-Sterblichkeit verdoppelt**

– Eine Untersuchung in den USA zeigte, dass im April 2011 16% aller ca. 2300 im Jahre 1980 erfassten Veteranen verstorben waren. Die männlichen Veteranen des „Vietnam-Theater“ (große PTBS-Wahrscheinlichkeit) wiesen eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit auf, verstorben zu sein, als jene ohne PTBS. Darüber hinaus war eine stärkere Exposition gegenüber Kampfgebietsstress bei Männern und Frauen unabhängig mit der Mortalität korreliert, auch nach Adjustierung auf eine PTBS und andere komorbide Krankheiten. Veteranen mit starker Kampfgebietsexposition und PTBS wiesen das höchste Mortalitätsrisiko auf.

■ *Schlenger WE et al.: A prospective study of mortality and trauma-related risk factors among a nationally representative sample of Vietnam veterans. Am J Epidemiol 2015 (Epub 2. Dez; doi: 10.1093/aje/kwv217)*

Polypharmazie Ursache für SUDEP?

In einer koreanischen Fallkontroll-Studie wurde versucht, Risikofaktoren für einen Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) zu identifizieren. Dafür wurden 26 SUDEP-Patienten je drei gematchten Kontrollen mit einer Epilepsie gegenübergestellt. Die SUDEP-Patienten wiesen eine höhere Anfallshäufigkeit auf ($p = 0,035$). Die univariate Auswertung ergab für zwei Variablen einen signifikanten Zusammenhang mit dem SUDEP (höherer Anfallsrate; Zahl der Antiepileptika, AED). In der multivariaten Analyse verblieb nur die Zahl der AED als signifikanter Faktor. Somit scheint eher die Schwere der Epilepsie (Anfallsfrequenz, AED-Zahl) zu einem SUDEP zu führen als einzelne AED.

■ *Ryu HU et al.: Seizure Frequencies and Number of Anti-epileptic Drugs as Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. J Korean Med Sci 2015;30(6): 788-92*

Augmentation mit Ziprasidon erfolgreich

– In einer Doppelblindstudie erhielten 139 Patienten, die acht Wochen lang ohne wesentliche Besserungen Escitalopram erhalten hatten, weitere acht Wochen zusätzlich entweder Ziprasidon oder Placebo. Unter Escitalopram plus Ziprasidon sprachen vs. Escitalopram plus Placebo signifikant mehr Patienten an (35,2% vs. 20,5%), die durchschnittliche Besserung des HAM-D-Gesamtwerts betrug -6,4 vs. -3,3. Zudem fielen auch verschiedene sekundäre Endpunkte (z. B. Angst) vorteilhafter aus, nicht aber die Schmerzen. Allerdings brachen 14% vs. 0% die Therapie aus Verträglichkeitsgründen ab.

■ *Papakostas GI et al.: Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: efficacy results Am J Psychiatry 2015 [Epub 18. Juni; doi: appi.ajp.2015.1514101251]*

Gleichgewichtsstörungen bei MS-Patienten

Ist das e-Training genau so gut wie Reiten?

Neurologen aus Bad Mergentheim verglichen die Hippotherapie mit einem spezifischen Internet-basierten Heimtraining (e-Training) zur Verbesserung des Gleichgewichts.

Von 18 MS Patienten (im Durchschnitt 45,5 Jahre alt, MS seit 19 Jahren, EDSS: 3,8) erhielten nach Randomisierung über zwölf Wochen je 9 das e-Training (Balance, Haltungskontrolle und Muskelkraft) oder ein therapeutisches Reiten (je zwei „Sitzungen“ á 45 bzw. 30 Min./Woche).

In beiden Gruppen schied ein Patient aus. Beide Interventionen ergaben im primären Endpunkt, den statischen und dynamischen Gleichgewichtsparametern nach Berg Balance Scale (BBS) und Dynamic Gait Index (DGI), eine sehr ähnliche, hoch signifikante Verbesserung.

Fatigue und Lebensqualität (nach Hamburg Quality of life Questionnaire in Multiple Sclerosis) als sekundäre Endpunkte wurden allerdings nur in der Hippotherapie-Gruppe signifikant verbessert.

In der isometrischen Muskelkraft und Gehfähigkeit besserten sich beide Gruppen kaum. **JL**

■ *Frevel D, Mäurer M: Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med 2015; 51(1): 23-30*

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151488

KOMMENTAR

Da dieses e-Training eine ähnlich starke Verbesserung des Gleichgewichts der MS-Patienten bewirkte wie die etablierte Hippotherapie, sehen die Autoren ihren Einsatz positiv. An der sozialen Komponente, die bei der Hippotherapie wohl die Fatigue und Lebensqualität verbesserte, muss beim e-Training offenbar noch gearbeitet werden.

Klinisch isoliertes Syndrom

GA-Frühtherapie: Weniger Hirnvolumenverlust

Schon im Frühstadium der MS, bei klinisch isoliertem Syndrom (KIS), werden neben entzündlichen Prozessen irreversible degenerative Veränderungen wie eine Hirnatrophie beobachtet. Dies ist die Rationale für eine frühe Diagnose und Therapie. Bei KIS-Patienten hat sich Glatirameracetat (GA) in mehrerer Hinsicht als vorteilhaft erwiesen, erläuterten Experten auf einem Satellitensymposium von TEVA beim 88. DGN-Kongress.

Obwohl die diagnostischen Kriterien heute eine sehr frühe Diagnose erlauben, wird die MS immer noch oft mit starker Verzögerung festgestellt. Kognitive Funktionsstörungen treten bereits bei Patienten mit KIS signifikant häufiger auf als in einer vergleichbaren Population Gesunder – und korrelieren mit den zunehmenden Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität.

Auch die erhöhte Hirnatrophie-Rate ist in diesem frühen Stadium nicht geringer als später, erklärte *Prof. Uwe Klaus Zettl*, Rostock. Sie kann bei KIS-Patienten durch eine Therapie mit GA verringert werden, wie die offene Verlängerung der PreCISE-Studie über fünf Jahre zeigt: Der Hirnvolumenverlust war bei den von Beginn an mit GA Behandelten um 28% geringer als bei jenen, die GA erst nach drei Jahren bzw. nach Konversion in eine definitive MS erhielten.

Entscheidend für die Adhärenz und den langfristigen Erfolg ist eine enge und vertrauensvolle Kommunikation mit den Patienten, betonte

Prof. Friedmann Paul, Berlin. Gerade kurz nach der Diagnose müssen die Patienten Entscheidungen treffen, die ihr Leben nachhaltig beeinflussen. Durch Aufklärung über Nutzen und Risiken der MS-Medikamente muss der Patient in die Lage versetzt werden, die Therapieentscheidung gemeinsam mit dem Arzt zu fällen.

Die Adhärenz der Patienten wird auch durch die neue Formulierung von dreimal wöchentlich 40 mg GA unterstützt, mit der 60% der Injektionen eingespart werden können. Injektionsbedingte Nebenwirkungen traten um 50% seltener auf als unter 20 mg GA täglich, wie aus der GLACIER-Studie hervorgeht. Dabei senkt auch GA 40 die jährliche Schubrate hochsignifikant, in der GALA-Studie um 34,4% ($p < 0,0001$). **AB**

SATELLITENSYMPOSIUM

„MS-Therapie im Wandel: Die Qual der Wahl?, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 25.09.2015. Unterstützt von TEVA Glatirameracetat: Copaxone®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151229

MS-Früherkennung?

Atrophie im Putamen beginnt sehr früh

Bei MS-Patienten ist auch das Putamen von der Hirnatrophie betroffen. Diese wurde nun von Forschern aus Münster genauer bestimmt. Ist eine Frühdiagnose per MRT in Sicht?

Bei 68 Patienten mit schubförmiger MS wurde retrospektiv das Volumen des Putamen mittels 3-Tesla-MRT als prozentualer Anteil des intrakraniellen Volumens (Relatives Putamen-Volumen, RPV) bestimmt. Es war gegenüber den 26 gesunden Kontrollen signifikant um 19% geringer (0,63% vs. 0,78%).

Alterskorrigiert hing das RPV logarithmisch von der MS-Dauer ab: Schon mit Beginn der ersten MS-Symptome lässt sich eine Atrophie im Putamen feststellen, meist gefolgt von einer weiteren, aber degressiven Volumenabnahme. So zeigt ein seit zehn Jahren an MS erkrankter Patient gegenüber der Kontrollgruppe ein um 17% kleineres Putamen; in den darauffolgenden zehn Jahren beträgt die Atrophie jedoch nur noch 3%. Geschlecht und Lebensalter hatten auf den Zu-

KOMMENTAR

Das Putamen spielt bei Motorik, Koordination und Kognition eine wichtige Rolle. Anscheinend beginnt dessen Degeneration schon Jahre vor den ersten MS-Symptomen und ist anfänglich am stärksten. Mittels hochauflösender MRTs lässt sich die MS anhand der Putamen-Atrophie womöglich schon in einem Vorstadium diagnostizieren. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, die degenerativen MS-Prozesse zu monitoren – und ggf. mit geeigneten Therapien zu bremsen.

sammenhang keinen relevanten Einfluss. **NW**

K Krämer J et al.: Early and degressive putamen atrophy in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23195-209

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151472

Fingolimod in der modernen MS-Therapie

Rechtzeitig und patientenbezogen optimieren

Die moderne MS-Behandlung bietet angesichts von derzeit elf zugelassenen Medikamenten viele Ein- und Umstellmöglichkeiten. Wie wichtig die auf den Patienten zugeschnittene Therapiewahl und die rechtzeitige Behandlungsoptimierung mit einem wirksamen Medikament wie Fingolimod sein kann, wurde auf einem Pressegespräch von Novartis beim 88. DGN-Kongress von führenden Neurologen aus Klinik und Praxis geschildert.

Unter praktischen Aspekten wichtige Kriterien für das therapeutische Vorgehen sind, so *Antonios Bayas*, Augsburg, die klinische Stabilität und der individuelle Krankheitsverlauf: „Wenn der Patient einen Schub erleidet oder die Behinderung zunimmt, muss man über die Wirksamkeit der Therapie nachdenken und baldmöglichst handeln.“ Im neuen Stufenplan „wurde betont, dass effektive Wirkstoffe, wie z. B. Fingolimod, bei (hoch)aktiven Verläufen auch first-line eingesetzt werden können, und dass bei Patienten, die auf eine vorangegangene immunmodulierende Behandlungen nicht gut ansprechen, die Therapie rechtzeitig optimiert werden soll“, so der Neurologe. Den Vorteil einer rechtzeitigen Umstellung auf Fingolimod belegen Daten der Verlängerungen der Zulassungsstudien TRANSFORMS und FREEDOMS.

Mit dem einmal täglich oral einzunehmenden Fingolimod können die vier MS-Schlüsselparameter Schubrate, Behinderungsprogression,

MRT-Aktivität und Hirnatrophie-Zunahme bei vielen Patienten kontrolliert werden (No evidence of disease activity, NEDA-4). So zeigt u. a. eine post-hoc-Analyse der zweijährigen FREEDOMS-Studie, dass die Wahrscheinlichkeit für einen NEDA-4-Status sechsmal höher war als unter Placebo (Odds Ratio: 6,35; $p < 0,0001$).

Dass die Patienten von einer frühen Gabe von Fingolimod profitieren, ergab auch die aktuelle Interimsauswertung der PANGAEA-Registerstudie. Wie *Prof. Tjalf Ziemssen*, Dresden, erläuterte, sind – bei hoher Adhärenz und guter Verträglichkeit – 70% der Patienten nach drei Jahren schubfrei und 80% ohne EDSS-Progress. **JL**

FACHPRESSEGESPRÄCH

„Wann umstellen, wie optimieren? – Schlüsselfragen in der Therapie der (hoch)aktiven MS“, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. Sept. 2015. Veranstalter: Novartis . Fingolimod: Gilelya®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151494



Sie lesen **Qualität**

Damit das auch so bleibt, befragen wir Sie in Kooperation mit **ifak** in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig. **Bitte nehmen Sie teil!**



Die Hirnatrophie im Fokus

Für Patienten mit verschiedenen Aktivitätsgraden der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) existieren mit dem Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) und dem einmal täglichen oralen Teriflunomid (Aubagio®) zwei individuelle Therapieoptionen, die sich gegen die T- und die B-Zellen richten. Jetzt belegen beim ECTRIMS-Kongress präsentierte Daten, dass zwei initiale Behandlungsphasen von Alemtuzumab den Großteil der Patienten auch über fünf Jahre frei von jeglicher MS-Aktivität halten. Sowohl der Antikörper als auch Teriflunomid können die Hirnatrophie-Zunahme der Patienten reduzieren.

Alemtuzumab

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab bindet selektiv an CD52-exprimierenden T- und B-Zellen und depletiert diese. Anschließend erfolgt eine Repopulation und eine Art „Reset des Immunsystems“. Er wird in zwei Behandlungsphasen (über 5 bzw. 3 Tage) im Jahresabstand verabreicht. Alemtuzumab ist indiziert für Patienten mit einer „aktiven“ RRMS.¹

Langzeitwirksamkeit belegt

Die beim ECTRIMS-Kongress vorgestellten Daten belegen, dass die in den zweijährigen Phase-III-Zulassungsstudien CARE-MS I² und CARE-MS II³ (vs. hochdosiertes Interferon-beta 1a s.c.) mit Alemtuzumab erzielten Therapieerfolge auch in Jahr 3, 4 und 5 anhielten – obwohl 68% bzw. 60% bis einschließlich Monat 60 keine weitere Alemtuzumab-Therapie erhielten.⁴ Die Langzeiteffekte umfassen die Hirnatrophie, Schubrate, MRT-Aktivität und Behinderungszunahme sowie jegliche Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA).

Hirnatrophie-Zunahme verringert

So zeigen die in Barcelona präsentierten Fünfjahresdaten unter Alemtuzumab eine Verlangsamung des Hirnvolumenverlustes auf die Rate der alterungsbedingten Atrophie Gesunder.^{4,5} Die Abnahme vs. IFNβ-1a s.c. nach zwei Jahren hatte 42% bzw. 24% in CARE MS-I und II betragen.^{2,3} Nach den Werten der Hirnparenchymfraktion (BPF) im MRT lag der mediane jährliche Hirnvolumenverlust in Jahr 3, 4 und 5 zwischen 0,07% und maximal 0,20% (Abb. 1) – er war damit niedriger als während der zweijährigen Studien CARE-MS I und II.^{2,3,4}

menverlustes auf die Rate der alterungsbedingten Atrophie Gesunder.^{4,5} Die Abnahme vs. IFNβ-1a s.c. nach zwei Jahren hatte 42% bzw. 24% in CARE MS-I und II betragen.^{2,3} Nach den Werten der Hirnparenchymfraktion (BPF) im MRT lag der mediane jährliche Hirnvolumenverlust in Jahr 3, 4 und 5 zwischen 0,07% und maximal 0,20% (Abb. 1) – er war damit niedriger als während der zweijährigen Studien CARE-MS I und II.^{2,3,4}

Schubrate anhaltend niedrig

Die niedrige jährliche Schubrate in der zweijährigen Zulassungsstudie CARE-MS II (0,27)³ nahm in den folgenden Jahren weiter ab. Sie lag in Jahr 3 bei 0,22 und in Jahr 5 bei 0,18.⁶ Schubfrei (über Jahr 3 bis 5) blieben 58% der Patienten.⁶

Beim Großteil der Studienteilnehmer fand sich unter Alemtuzumab in Jahr 3, 4 und 5 der Verlängerungsstudie eine Freiheit von jeglicher MS-Aktivität im MRT: bei 54%⁷ und 49%⁸ in CARE-MS I bzw. II.

EDSS stabilisiert und gebessert

Bis einschließlich Jahr 5 trat bei 80%⁹ bzw. 76%⁶ der Patienten in der Verlängerung von CARE-MS I und II keine über sechs Monate bestätigte Behinderungsprogression nach EDSS ein. Eine weitere Analyse über vier Jahre zeigt, dass eine Verringerung vorbestehender Behinderungen mit einer andauernden Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist.¹⁰

No Evidence of Disease Activity

Frei von jeglicher erkennbarer Krankheitsaktivität (NEDA) waren zwischen Jahr 3 und Jahr 5 in beiden Verlängerungsstudien 40%⁸ bzw. 27%⁷ der mit Alemtuzumab behandelten Patienten.

Sicherheitsprofil bestätigt

Gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil von Alemtuzumab mit erkenn- und behandelbaren Nebenwirkungen fanden sich über fünf Jahre keine neuen Sicherheitssignale. So war die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse (UE) ähnlich wie in den Zulassungsstudien oder sogar niedriger.¹¹ Zu achten ist bei der Behandlung auf Infusionsreaktionen und auf ein in den ersten Monaten nach der Therapie leicht bis moderat erhöhtes Infektionsrisiko.

Im weiteren Verlauf besteht ferner ein erhöhtes Risiko für das Auftreten sekundärer Autoimmunerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Nephropathien), die jedoch bei frühzeitiger Diagnose meist gut behandelbar sind.¹

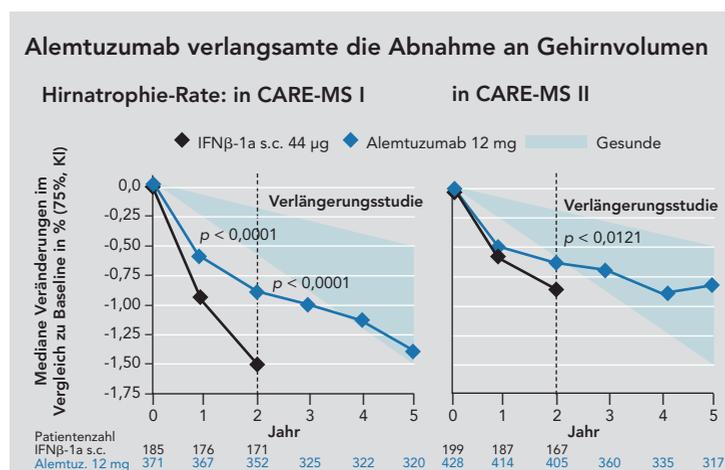


Abb. 1: Die Studien CARE-MS I und II und ihre Verlängerungen zeigen unter Alemtuzumab über fünf Jahre eine anhaltend niedrige Hirnatrophie-Rate bei den RRMS-Patienten, obwohl 68% bzw. 60% nach den ersten beiden Phasen keine weitere Alemtuzumab-Behandlungsphasen erhielten. Mod. nach 2,3,4,5

Teriflunomid

Das einmal täglich oral eingenommene Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der nach derzeitigem Wissensstand u. a. über eine Senkung der Zahl aktivierter T- und B-Lymphozyten im ZNS wirkt.¹² Die gepoolten Daten der beiden Phase-III-Zulassungsstudien TEMSO¹³ und TOWER¹⁴ zeigten in einer post-hoc-Analyse unter Teriflunomid vs. Placebo* einen signifikanten Rückgang der Schübe mit Residuen um 53%.¹⁵ In einer Subgruppenanalyse wurde die Behinderungsprogression bei Patienten mit aktiverer MS (≥ 2 Schübe/Jahr vor Studieneinschluss) vs. Placebo** signifikant um 46% reduziert.¹⁶ Zudem wurde auch die Gesamt-Läsionslast in der MRT verringert, die Zahl Gd-anreichernder T1-Läsionen reduzierte sich in TEMSO vs. Placebo signifikant um 80%.¹³

Hirnparenchymverlust verringert

Beim ECTRIMS präsentierte Neuauswertungen der MRT-Daten aus TEMSO zeigen, dass Teriflunomid bei den RRMS-Patienten den krankheitsbedingten Verlust an Hirnvolumen signifikant verringert.¹⁷ Anders als zuvor anhand der Parenchymfraktion mittels MRI Image Analysis Package (MRIAP) gemessenen Veränderungen zeigte die mittels Structural Image

Evaluation using Normalization of Atrophy (SIENA) gemessene Hirnatrophie-Zunahme über zwei Jahre eine signifikante Verlangsamung versus Placebo.¹⁷

In Monat 12 betrug die mediane prozentuale Abnahme des Hirnvolumens in TEMSO gegenüber dem Ausgangswert 0,39 unter Teriflunomid (14 mg) versus 0,61 unter Placebo (Abb. 2). Damit war der Hirnvolumen-Verlust unter Teriflunomid um 36,9% ($p = 0,0001$) geringer als in der Placebo-Gruppe. Der signifikante Unterschied bestand auch in Monat 24 fort: Die mediane prozentuale Hirnvolumen-Abnahme gegenüber dem Ausgangswert lag jetzt bei 0,90 vs. 1,29 unter Placebo – dies entspricht einer Reduktion vs. Placebo um 30,6% ($p = 0,0001$) (Abb. 2).

Häufigste Nebenwirkungen unter Teriflunomid (14 mg) in klinischen Studien sind eine leichte Erhöhung der Leberwerte, eine meist reversibel verminderte Haardichte (Rückbildung in 87,1%, Behandlungsabbruch in 1,3% der Fälle) sowie Übelkeit und Diarrhöen.¹²

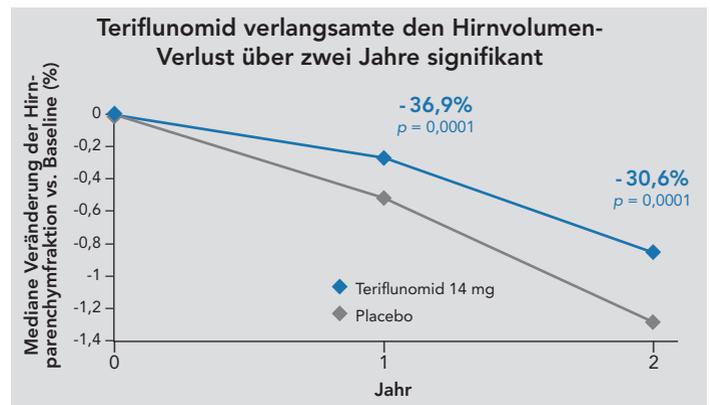


Abb. 2: Neuauswertung der TEMSO-Studie: Teriflunomid (14 mg) verringert die Hirnatrophie-Zunahme (nach der SIENA-Methode) über zwei Jahre gegenüber Placebo signifikant.¹⁷

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

Literatur

- 1 Fachinformation Lemtrada®, Stand Dezember 2013
- 2 Cohen JA et al., Lancet 2012; 380(9856): 1819-1828
- 3 Coles AJ et al., Lancet 2012; 380(9856): 1829-1839
- 4 Barkhof F et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116687/frederik.barkhof.alemtuzumab.slows.brain.volume.loss.over.5.years.in.patients.html>
- 5 De Stefano N et al., CNS Drugs 2014; 28: 147-156
- 6 Fox EJ et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1102, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116149/durable.efficacy.of.alemtuzumab.on.clinical.outcomes.over.5.years.in.care.ms.html>
- 7 Traboulsee A et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1103, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116156/anthony.traboulsee.alemtuzumab.demonstrates.durable.reduction.of.mri.activity.html>
- 8 Arnold DL et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1100; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116062/douglas.arnold.alemtuzumab.demonstrates.durable.reduction.of.mri.activity.over.html>
- 9 Havrdova E et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform; <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116625/eva.havrdova.durable.efficacy.of.alemtuzumab.on.clinical.outcomes.over.5.years.html>
- 10 Moreau T et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, P1095, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63751/moreau.thibault.alemtuzumab.improves.quality.of.life.in.relapsing.remitting.html>
- 11 Wiendl H et al., 31. ECTRIMS-Kongress 2015, Barcelona, Platform, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116938/heinz.wiendl.ectrims.highlights.basic.research.html>
- 12 Fachinformation Aubagio®, Stand Juni 2015
- 13 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303
- 14 Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-256
- 15 Macdonell et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P1095
- 16 Kappos L et al., Mult Scler 2013; 19: (S1) 74-558, P618
- 17 Radue EW et al., 31. ECTRIMS 2015, Barcelona, Late breaking news, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116702/ernst.wilhelm.radue.teriflunomide.slows.brain.volume.loss.in.relapsing.ms.a.html>

Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
 Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Quelle: Satellitensymposium Genzyme, Scientific Sessions und diverse Poster präsentiert auf dem 31. ECTRIMS, 7.-10. Okt. 2015, Barcelona
 Druck: Vogel Druck, Hötting
 © 2015 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH

Mike Panzara, M.D., Therapeutic Area Head of MS & Neurology, Genzyme

„Bei der zugrunde liegenden Pathophysiologie ansetzen“

Mr. Panzara, wie bewerten Sie die auf dem ECTRIMS-Kongress vorgestellten Studienergebnisse zur MS-Therapie mit Alemtuzumab und Teriflunomid?

Das sind bemerkenswerte Daten. Wir stellten die Fünf-Jahres-Daten zu den klinischen und MRT-Outcomes unter Alemtuzumab vor. Obwohl 60% bzw. 68% der Patienten in diesem Zeitraum nur zwei Therapiephasen erhielten, waren über 5 Jahre bei sehr vielen Patienten keine Krankheitsprogression, keine Schübe und auch keine MRT-Aktivität zu beobachten. Die Hirnatrophie hat sich sogar den Normalwerten angenähert. Das ist faszinierend. Alemtuzumab ist eine Klasse für sich – diese Substanz stellt eine Art Paradigmenwechsel

dar. Sie könnte einige der MS zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und das Langzeit-Outcome der Patienten von Grund auf verändern. Und hinter den Daten zu Teriflunomid steht eine echte Erfolgsstory. Haben die Zulassungsstudien die Reduktion von Schubaktivität und Verlangsamung der Behinderungsprogression und gute MRT-Outcomes belegt, zeigt die SIENA-Analyse, dass diese positiven Effekte mit einer signifikanten Verlangsamung der Hirnatrophie einhergehen. Beide Produkte – Teriflunomid und Alemtuzumab – zeigen diese positive Auswirkung auf den neurodegenerativen Prozess, bei dem wir ansetzen müssen. Das ist eine faszinierende Beobachtung von großer Tragweite.

Randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie

Daclizumab HYP wirksamer als IFNβ-1a (i.m.)

Daclizumab high-yield process (HYP) ist eine Antikörperpräparat zur Behandlung der schubförmigen MS, das noch nicht zugelassen ist. In der großen randomisierten Doppelblindstudie DECIDE war es Interferon beta-1a (i.m.) im primären Studienendpunkt signifikant überlegen. Schwere unerwünschte Ereignisse und nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche waren allerdings häufiger.

Daclizumab HYP ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an der alpha-Untereinheit (CD25) des Interleukin-2-Rezeptors bindet und die nachfolgende Signalkaskade moduliert. In der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie an 1841 Patienten mit schubförmiger MS wurde Daclizumab HYP (150 mg s.c. alle vier Wochen) mit IFNβ-1a (30 µg i.m. pro Woche) über bis zu 144 Wochen miteinander verglichen.

Die annualisierte Schubrate (aRR) als primärer Wirksamkeitsendpunkt fiel unter Daclizumab HYP um 45% niedriger aus als unter IFNβ-1a (0,22 vs. 0,39; $p < 0,001$). Die Zahl neuer oder vergrößerter hyperintenser T2-Läsionen im MRT über 96 Wochen war in der Daclizumab-HYP-Gruppe mit 4,3 vs. 9,4 um 54% und damit signifikant niedriger ($p < 0,001$). In Woche 144 lag der Anteil an Patienten mit einer (nach 12 Wochen bestätigten) Behinderungsprogression bei 16% – dies war allerdings nur tendenziell geringer als unter IFNβ-1a mit 20% ($p = 0,16$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (Schübe aufgenommen) traten bei 15% und 10% der beiden Studienarme auf. Infektionen (Atemwege, Harnwege, Herpes zoster) waren unter dem Antikörperpräparat ebenso häufiger als unter IFNβ-1a (65% vs. 57%) wie schwere Infektionen (4% vs. 2%). Dies traf auch auf Nebenwirkungen der Haut wie Ausschlag oder Ekzeme (37% vs. 19%

bzw. 2% vs. < 1%) sowie Leberenzymanstiege (ALT) auf mehr als das Fünffache der oberen Normspanne (6% vs. 3%) zu. Die Rate an nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen betrug 14% vs. 9%. Es wurde kein Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) oder einer infektiösen Enzephalitis beobachtet. JL

KOMMENTAR

Daclizumab HYP war IFNβ-1a (i.m.) über zwei bis drei Jahre in der Reduktion der Schubrate und der entzündlichen MS-Aktivität in der MRT überlegen, nicht aber in der Verringerung der Behinderungsprogression. Da die stärkere Wirksamkeit mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einhergeht, bedarf es, wie die Autoren anmerken, bei der Therapieentscheidung (nach einer Zulassung von Daclizumab HYP) einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Bewertung.

Kappos L et al.: Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2015; 373(15): 1418-28
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151489

Bewährte, aktuelle Therapieoption

IFNβ-1a (s.c.) auch langfristig sehr wirksam

Ein Blick auf Patienten mit schubförmiger MS, die über 15 Jahre mit hochdosiertem, hochfrequent verabreichtem Interferon beta-1a (IFNβ-1a) s.c behandelt wurden, zeigt, dass diese auch im Langzeitverlauf ihre Erkrankung gut im Griff haben können, schilderten MS-Experten bei einem Fachpressegespräch von Merck Serono beim DGN-Kongresses 2015. Mit IFNβ-1a (s.c.) besteht außerdem eine Therapieoption, die auch die NEDA-Parameter erfüllen kann.

Die kürzlich publizierte PRISMS-15-Studie belegt die Langzeitwirksamkeit von IFNβ-1a (s.c.) erläuterte Antonios Bayas, Augsburg. Aus der zulassungsrelevanten Zweijahresstudie PRISMS (3 x wöchentl. 22 oder 44 µg IFNβ-1a s.c. oder aber Placebo) konnten von damals 560 Patienten noch 290 ausgewertet werden. Nach zwei Jahren wurden die Patienten der Placebogruppe neu zu 22 oder 44 µg randomisiert. Nach nunmehr 15 Jahren wurden 118 der 290 Patienten noch mit einem IFNβ-Präparat behandelt, 36 Patienten haben durchgängig eine Therapie mit 3 x wöchentl. IFNβ-1a (s.c.) erhalten.

Gegenüber der niedriger dosierten Gruppe profitierten Patienten mit einer Zieldosierung von 3 x 44 µg (höchste kumulative Dosis) im Durchschnitt von einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate (0,5 vs. 0,37), einer geringeren Behinderungsprogression (50% vs. 38%) und einem niedrigen EDSS-Score (2,53 vs. 1,15). Somit hat sich die hohe kumulierte Dosierung an IFNβ-1a s.c. sehr positiv ausgewirkt, so Bayas' Fazit

Wegen praktisch fehlender Therapieoptionen bezeichnete Bayas die sekundär

progrediente MS (SPMS) als „Sorgenkind“. Einen Übergang von der schubförmigen MS in eine SPMS konnte unter der höheren Dosierung von IFNβ-1a (s.c.) deutlich häufiger vermieden werden (79% vs. 48%). Zudem wurde das bekannte Sicherheitsprofil des Medikamentes über 15 Jahre bestätigt, unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Gegenüber der Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten ist auch der Monitoring-Aufwand deutlich geringer, betonte der Experte .

In einer post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie erreichten unter 3 x 44 µg IFNβ-1a (s.c.) mit 61% vs. 42% in Woche 24 ($p < 0,001$) signifikant mehr Patienten den Status „keine feststellbare Krankheitsaktivität“ (NEDA) als unter 1 x 30 µg IFNβ-1a (i.m.) „Die Studie belegt, dass 3 x 44 µg IFNβ-1a (s.c.) die im klinischen Alltag bestimmten NEDA-Anforderungen bei vielen Patienten erfüllt“, hob Bayas hervor. Mb

FACHPRESSEGESPRÄCH

„Schnelle Wirksamkeit, langfristige Erfolge: Die richtige Therapiestrategie entscheidet“, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 25. Sept. 2015. Veranstalter: Merck Serono Interferon beta-1a (s.c.): Rebif®
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151244



“NEVER HAVE THERE BEEN SO MANY OPPORTUNITIES FOR OUR GRADUATES... RESEARCH, GENETIC ENGINEERING, MEDICAL PHYSICS... AND, I HOPE, SOME OF YOU ACTUALLY PRACTICING MEDICINE.”

Das erste melatonerge Antidepressivum

Zurück ins Leben.

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



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

Valdoxan® 25 mg Filmtabletten Wirkstoff: Agomelatin **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; eingeschränkte Leberfunktion (d. h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs; gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). **Nebenwirkungen:** Erkrankungen des Nervensystems: häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne; gelegentlich: Parästhesie, Restless leg Syndrom. Psychiatrische Erkrankungen: häufig: Angst; gelegentlich: Agitiertheit und damit verbundene Symptome (Gereiztheit, Unruhe), Aggression, Alpträume, ungewöhnliche Träume; selten: Manie/Hypomanie (können auch durch Grunderkrankung bedingt sein), Halluzinationen; m. nicht bekannter Häufigkeit: Suizidgedanken od. suizidales Verhalten. Augenerkrankungen: gelegentlich: verschwommenes Sehen. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: gelegentlich: Tinnitus. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: häufig: vermehrtes Schwitzen; gelegentlich: Ekzem, Pruritus, Urtikaria; selten: erythematöser Ausschlag, Gesichtsoedem und Angioödem. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: häufig: Rückenschmerzen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: häufig: Müdigkeit. Leber- und Gallenerkrankungen: häufig: erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen > 3-fach höher als der obere Normbereich [$> 3 \times \text{ULN}$] bei 1,4% der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,5% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,6% unter Placebo beobachtet); selten: Hepatitis, erhöhte $\gamma\text{-GT}$ ($> 3 \times \text{ULN}$), erhöhte alkalische Phosphatase ($> 3 \times \text{ULN}$), Leberinsuffizienz (wenige Ausnahmefälle mit töd. Ausgang od. Lebertransplant. bei Pat. mit Risikofaktoren für Leberschädigung), Ikterus. Untersuchungen: selten: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. **Warnhinweise:** Transaminasenkontrolle (ALT/AST) vor Beginn der Behandlung, sowie während der Behandlung nach ca. 3, 6, 12 und 24 Wochen und danach, wenn klinisch indiziert. Abbruch der Behandlung, wenn Transaminasen $> 3 \times \text{ULN}$. Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können. Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Eisenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel. +49 (0)89 57095 01

Stand: November 2014



ECTRIMS-Update

Dimethylfumarat – wirksame Option für die Langzeittherapie der RRMS

Intensive Forschung und erweiterte Therapieerfahrungen haben das Verständnis der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) erheblich vertieft. Möglichst frühzeitig eingesetzte innovative Wirkstoffe erlauben eine immer effektivere Behandlung, so dass die Freiheit von klinischer und messbarer Krankheitsaktivität inzwischen ein realistisches Ziel geworden ist. Mit dem oralen Dimethylfumarat (DMF; Tecfidera®) steht ein Medikament zur Verfügung, das für die Langzeitbehandlung therapienaiver wie vorbehandelter Patienten eine wirksame Option darstellt. Dies belegen u. a. aktuell beim 31. ECTRIMS-Kongress vorgestellte Studiendaten über bis zu sechs Jahre.

Derzeit werden drei Kriterien als zentrale Therapieziel-Parameter bei RRMS postuliert: a) Freiheit von klinischen Schüben (über mindestens ein Jahr andauernd), b) Freiheit von Behinderungsprogression (bestätigt nach zwölf und/oder 24 Wochen) und c) Freiheit von messbarer MS-Aktivität im MRT¹ (Abb. 1). Durch das breite Therapieangebot lässt sich die Versorgungsqualität der Patienten heute durch individuell ausgewählte Medikamente erhöhen. Die individuelle Auswahl kann auch die Adhärenz verbessern.

Orale Therapieoption DMF

Orale Therapien wie das 2014 zugelassene DMF^{2,3} können dazu entscheiden

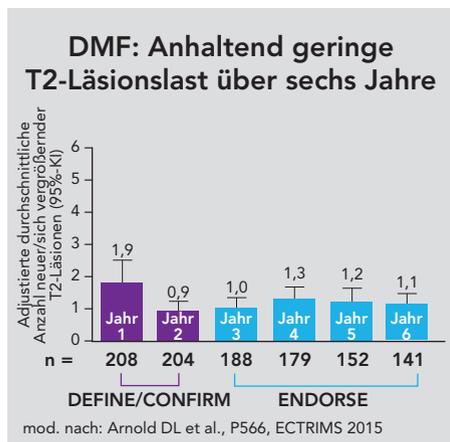


Abb. 2 In den MRT-untersuchten Patienten der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE hält DMF (240 mg; zweimal täglich) die T2-Läsionslast über 6 Jahre anhaltend niedrig.

beitragen.⁴ DMF erweitert die Behandlung erwachsener RRMS-Patienten um eine orale Therapieoption mit starker und anhaltender Wirksamkeit auf klinische und paraklinische Endpunkte^{5,6} und erfasster Sicherheit und Verträglichkeit über nunmehr sechs Jahre.⁷ In den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien DEFINE² (n = 1234) und CONFIRM³ (n = 1417) über zwei Jahre hatten die Patienten DMF, Placebo [PBO] oder Glatirameracetat [GA] erhalten. Ein Teil der Patienten beider Studien nimmt an der noch laufenden, auf acht Jahre angelegten Verlängerungsstudie ENDORSE teil, in der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von DMF weiter geprüft werden. Die Teilnehmer mit auswertbaren MRT-Untersuchungen bildeten die „MRT-Kohorten“. Dass DMF eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität über sechs Jahre ermöglichen kann – unabhängig davon, ob die Patienten neu diagnostiziert oder zuvor mit verlaufsmodifizierenden Therapien behandelt wurden – zeigen beim ECTRIMS präsentierte Daten.

Niedrige MRT-Last über 6 Jahre ...

Resultate einer unabhängigen Kohortenstudie⁸ zeigen, dass eine Korrelation zwischen Läsionslast und Krankheitsverlauf, gemessen an der Behinderungsprogression, besteht. Unter DMF haben Patienten mit geringerer Zunahme der T2-Läsionslast in den ersten fünf Erkrankungs-

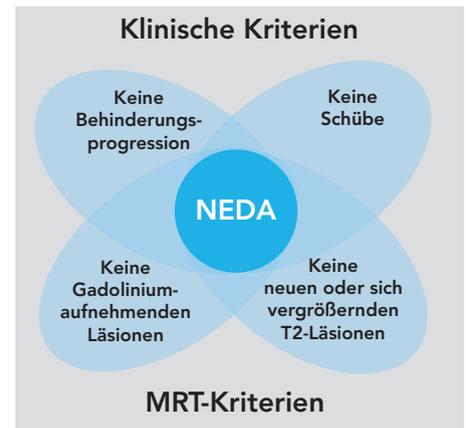


Abb. 1: Kriterien für die Freiheit von klinischer und mittels MRT messbarer Krankheitsaktivität („No evidence of disease activity“, NEDA).¹

jahren einen günstigeren Verlauf. Die Sechsjahresdaten⁹ der MRT-Kohorte (n = 745) aus DEFINE, CONFIRM und ENDORSE zeigen, dass nach sechs Jahren kontinuierlicher DMF-Therapie (n = 211) 73% der Patienten keine neuen/vergrößerten T2-Läsionen aufwiesen (Abb. 2).

... und langfristig stabiler EDSS

Der langfristige Nutzen der kontinuierlichen Therapie mit Senkung der T2-Läsionslast spiegelt sich auch in der Behinderung wider: Bei kontinuierlich mit DMF behandelten Patienten blieb der EDSS-Wert in ENDORSE über sechs Jahre konstant niedrig, und hatte sich im Durchschnitt vs. Baseline sogar verbessert (Abb. 3).¹⁰

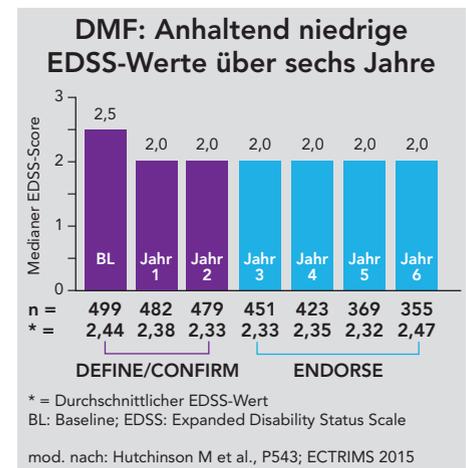


Abb. 3 Die niedrige T2-Läsionslast unter DMF (zweimal täglich 240 mg) spiegelt sich u. a. in den konstant niedrigen EDSS-Werten wider, die sich initial vs. Baseline sogar verbesserten.

Wirksam bei IFN-Vortherapie ...

Post hoc wurden die Therapieeffekte von DMF bei den 224 Teilnehmern untersucht, die vor Randomisierung mindestens drei Monate lang mit Interferon (IFN) behandelt worden waren und eine geringe Aktivität (< 2 Schübe im Jahr vor Einschluss/≥ 1 Gd+-Läsion 6 Wochen vor Randomisierung in DEFINE/CONFIRM) aufwiesen.¹¹ Danach profitieren die 113 Patienten von DMF nach zwei Jahren mit einer hohen, vs. PBO (n = 112) signifikant stärkeren Schubratenreduktion von 55% (Rate Ratio: 0,452; p = 0,0009). In der MRT-Kohorte dieser Patienten bewirkte DMF (n = 49) außerdem eine gegenüber PBO (n = 52) starke Reduktion der MS-Aktivität: Die Zahl an Gd+-Läsionen war um 95%, die an T2-Läsionen um 91% und die an T1-Läsionen um 80% verringert (je p < 0,0001). Mit der Einschränkung, dass dies eine post-hoc-Analyse und die Patientenzahl gering ist, sprechen diese Resultate dafür, dass DMF auch für jene Patienten eine wirksame Therapie darstellt, die wegen geringfügiger Krankheitsaktivität früh im Verlauf von IFN auf DMF wechseln.

... und bei Vorbehandlung mit GA

In der ITT-Population der Studie CONFIRM hatten 359 Patienten DMF, 350 GA und 363 Placebo erhalten, die MRT-Kohorte umfasste 169, 175 und 167 Patienten. Wie beim ECTRIMS präsentierte Daten zeigen, reduziert DMF auch vs. GA über zwei Jahre signifikant das Risiko für eine „Inflammatorische Krankheitsaktivität“, gemessen an Schub und/oder Gd+-Läsion oder neue/vergrößerte T2-Läsion.¹² Den Endpunkt aus zwei Parametern (ohne Schub/Gd+-Läsion) erreichten unter DMF vs. GA signifikant mehr Patienten: in Woche 0–24 (70 vs. 60%), Woche 24–48 (61 vs. 48%) und Woche 48–96 (48 vs. 40%). Die Hazard Ratio [HR] unter DMF betrug 0,71 (p = 0,0237).

Anhaltende Langzeitwirksamkeit

Die Sechsjahresdaten einer integrierten Post-hoc-Analyse¹³ der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE zeigen im

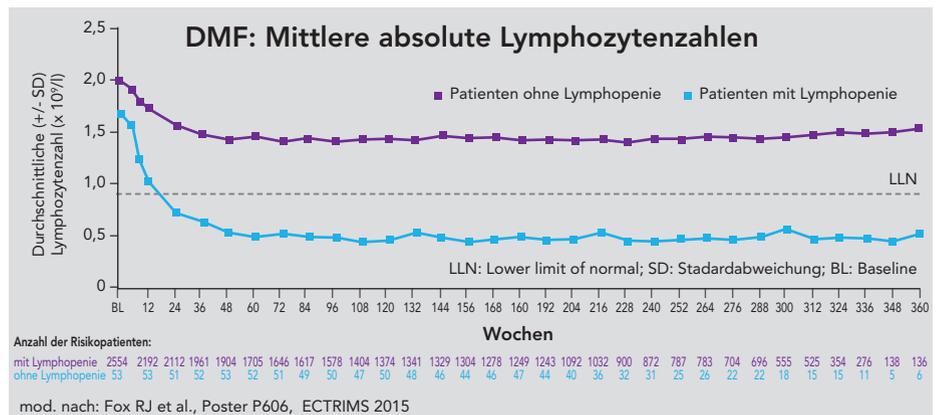


Abb. 4 Mittlere absolute Lymphozytenzahlen über 360 Wochen bei RRMS-Patienten mit einer ≥ 6 Monate persistierenden Lymphopenie (Zellzahl < 0,5 x 10⁹/l) vs. allen anderen Patienten.

Durchschnitt anhaltende Effekte der DMF-Langzeitbehandlung auf Schubrate und Behinderungsprogression bei neu diagnostizierten MS-Kranken. Bei diesen Patienten (sechs Jahre DMF/DMF) blieb die ARR über mit 0,14 (0,10–0,19) gering. Die Risikoreduktion gegenüber Patienten, die erst im dritten Jahr von Placebo auf DMF umgestellt worden waren (PBO/DMF ARR: 0,17), betrug 19% (HR: 0,81; p = 0,3988). Die Langzeitwirksamkeit betraf auch die Behinderungsprogression: 84,3% der Patienten mit kontinuierlicher DMF-Therapie sind nach sechs Jahren ohne (über 24 Wochen bestätigte) EDSS-Progression; die Risikoreduktion gegenüber den PBO/DMF-Patienten (progressionsfrei: 75,7%) betrug signifikante 49% (HR: 0,51; p = 0,0397).

Über 6 Jahre erfasste Sicherheit

Die auf dem ECTRIMS vorgestellte Langzeit-Sicherheitsanalyse⁷ der Studien DEFINE, CONFIRM und ENDORSE belegt ein weiterhin günstiges Nutzen-Risiko-Profil von DMF über sechs Jahre. Unter den Patienten, die für mindestens sechs Monate mit DMF behandelt wurden (n = 2098), zeigten mit einem Anteil von 2,5% wenige Patienten Lymphozytenzahlen, die über mindestens sechs Monate unterhalb von 500 Zellen/µl lagen (Abb. 4).¹⁴ Die Lymphozytenzahlen sollten laut Fachinformation unter Therapie mit DMF anhand des Differenzialblutbildes regelmäßig kontrolliert werden.⁶ Laut Pozilli et al.⁷ ist kein erhöhtes Risiko für schwere opportunistische Infektionen unter DMF zu beob-

achten, mit Ausnahme von sehr seltenen Fällen einer PML bei anhaltender Lymphopenie.

Fazit: DMF – Wertvolle orale Langzeittherapie-Option

Aktuelle Daten vom ECTRIMS bestätigen, dass DMF eine wirksame Behandlungsoption für therapienaive wie mit IFN oder GA vorbehandelte RRMS-Patienten darstellt. Sie belegen auch, dass frühzeitig und kontinuierlich behandelte Patienten stärker von DMF profitieren, als jene, die erst verzögert auf DMF eingestellt werden. Zudem zeigen Daten über inzwischen sechs Jahre, dass DMF mit seiner anhaltenden Wirksamkeit und erfassten Sicherheit über nunmehr sechs Jahre auch eine effektive Option für die Langzeittherapie der RRMS ist.

Literatur

- Gold R et al., Nervenheilkunde 2015; 34: 915–923
- Gold R et al., N Engl J Med 2012; 367: 1098–1107
- Fox RJ et al., N Engl J Med 2012; 367: 1087–1097
- Utz KS et al., Ther Adv Neurol Disord 2014; 7(6): 26–75
- Viglietta V et al., Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(2): 103–118
- Fachinformation Tecfidera®, Stand: Oktober 2014
- Pozilli C et al., Poster P544, 31. ECTRIMS 2015
- Brex PA et al., N Engl J Med 2002; 346: 158–164
- Arnold DL et al., Poster P566, 31. ECTRIMS 2015
- Hutchinson M et al., Poster P543, 31. ECTRIMS 2015
- Fernández O et al., Poster EP1318, 31. ECTRIMS 2015
- Kremenutzky M et al., Poster P1063, 31. ECTRIMS 2015
- Marantz JL et al., Poster P564, 31. ECTRIMS 2015
- Fox RJ et al., Poster P606, 31. ECTRIMS 2015

Impressum

Herausgeber: GFI, Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
 Redaktion: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Quelle u. a. Diverse Poster beim 31. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 7.–10. Okt. 2015, Barcelona
 Druck: Vogel Druck, Höttingberg
 © 2015 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

31. Jahrestagung des ECTRIMS, 7.–10. Oktober 2015 in Barcelona

MS-Forschung und Therapieoptionen

Auf der 31. Jahrestagung des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) traf sich dieses Jahr die MS-Community. Mehr als 8000 Teilnehmer fanden den Weg nach Barcelona. Diskutiert wurden diverse klinische Aspekte, alte und neue Therapieoptionen für MS-Patienten sowie aktuelle Ergebnisse der Grundlagenforschung.

Aus den wahrhaft „unzähligen“ Inhalten hier eine kurze Darstellung ausgewählter Beiträge.

KIS: Neue Daten zu Minocyclin

Das gegen Akne eingesetzte Antibiotikum Minocyclin zeigt ausgeprägte antiinflammatorische Wirkungen, indem es u. a. die Blut-Hirn-Schranke abdichtet. In einer Phase-III-Studie hatten von 143 Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) 72 täglich Minocyclin (100 mg zweimal täglich oral), die übrigen Placebo erhalten, berichtete *Luanne Metz*, Universität Calgary. Nach sechs Monaten hatten in der Verumgruppe 34,0% und in der Placebogruppe 61,4% eine klinisch definierte MS nach den McDonald-Kriterien 2005 entwickelt (absolute Reduktion: 27,4%). Die relative Risikoreduktion gegenüber Placebo betrug 44,6%, die Number needed to treat (NNT) vorteilhafte 4 (Patienten). Nach einem Jahr war der Effekt allerdings nicht mehr so stark. Nun lagen diese Werte bei 25,1% (absolut) bzw. 37,6% (relativ), während die NNT erneut 4 betrug. Das bekannte Sicherheitsprofil des sehr kostengünstigen Minocyclin bestätigte sich, es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Auch wenn der genaue Wirkmechanismus noch unbekannt ist, könnte sich das Antibiotikum *Metz* zufolge als MS-Medikament für die Monotherapie und eventuell für die – derzeitige geprüfte – Kombinationstherapie bei Patienten mit einem KIS eignen.

Kognitive Reha erfolgreich

Ein intensives netzwerkbasierendes Rehabilitationsprogramm, das über die gleichzeitige Aktivierung verschiedener Hirnregionen zur Verbesserung mehrerer kognitiver Funktionen führen soll, war in Großbritannien und Italien erfolgreich, berichtete *Micaela Mitolo*, Venedig. Nach 20 Sitzungen in vier Wochen hatten sich die 15 MS-Patienten der aktiven Gruppe in den Tests zu den exekutiven Funktionen gegenüber den 14 Kontrollen signifikant gebessert, darunter im PASAT ($p = 0,000$) und in einen Gedächtnistest ($p = 0,001$). Somit schien das Reha-Programm

mit einem Übertragungseffekt auch die nicht trainierten Fertigkeiten gebessert zu haben. Überdies zeigten die funktionellen MRT-Aufnahmen nur in der Interventionsgruppe eine Zunahme der funktionalen Konnektivität, u. a. in fronto-parietalen Regionen. Diese vorläufigen Er-



gebnisse deuten, so *Mitolo* auf einen „validen therapeutischen Ansatz hin“.

Depression bei MS anders?

Um den näheren Umständen einer Depression auf den Grund zu gehen, untersuchten *Nancy Sicotte*, Los Angeles, und Kollegen 105 Personen aus vier Gruppen klinisch, neuropsychologisch und per 3-Tesla-MRT: MS allein, MS plus Depression, Depression ohne MS und Gesunde. Die Gesamtvolumina des linken und rechten Hippokampus, einer u. a. für das Gedächtnis besonders wichtigen Struktur, waren in allen Patientengruppen gegenüber den Kontrollen signifikant verringert ($p < 0,01$), doch war die Hippokampusatrophie in den beiden Patientengruppen mit einer Depression (rechtsseitig) signifikant stärker ausgeprägt als bei den nicht depressiven Teilnehmern. Alle Patientengruppen wiesen gegenüber den Gesunden ein beeinträchtigtes verbales Lernen auf ($p = 0,009$) am stärksten die Nicht-MS-Patienten mit Depression. Bei den Depressiven mit und ohne MS fielen die Ergebnisse im Wortgedächtnis (verzögerte Abfrage)

und in der Verarbeitungsgeschwindigkeit tendenziell schlechter aus ($p = 0,06$ bzw. $0,07$) als bei den Kontrollen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es bei MS-begleitender und idioopathischer Depression neben einigen Gemeinsamkeiten auch Unterschiede gibt, die für eine eigenständige Pathogenese der depressiven Symptome bei MS-Patienten hindeuten.

Neue Resultate zu Anti-LINGO

In der (von Biogen unterstützten) Phase-II-Studie RENEW bei 81 Patienten mit unilateraler akuter Optikusneuritis (AON) war der gegen LINGO-1 gerichtete humane monoklonale Antikörper BIIB033 (100 mg/kg KG alle vier Wochen i.v.) nach 20 Wochen in der Verbesserung der Latenzen der visuell evozierten Potenziale im Vollfeld und multifocal (FF/MF-VEP) wirksamer als Placebo, so *Orhan Aktas*, Düsseldorf. Beim ECTRIMS wurde von 39 Teilnehmern berichtet, dass sich die MF-VEP-Amplitude im gesunden Sehnerven der AON-Patienten signifikant besserte ($p = 0,0004$) und im betroffenen tendenziell ($p = 0,0628$). Abgesehen von Infusionsreaktionen wurde BIIB033 gut vertragen. Ihm wird auch bei MS ein hohes Potenzial für die Myelinreparatur zugesprochen.

Propionsäure-Diät bei MS-Patienten

Die Zusammensetzung der Nahrung kann das Mikrobiom des Darmes verändern und dadurch auch neuroimmunologische Veränderungen auslösen. Eine mit der kurzkettigen Propionsäure (1 g/d) angereicherte Diät verringerte jetzt in einer ersten Studie an MS-Patienten die Zahl proinflammatorischer Th17-Zellen und erhöhte die Zahl potenziell schützender regulatorischer T-Zellen um bis zu 30%. Dies berichtete *Aiden Haghikia*, Bochum. Zuvor war dies schon im Tiermodell gezeigt worden, in dem sich auch die Gabe langkettigen Fettsäuren als ungünstig erwiesen hatte.

Antikörper wirkt auch bei PPMS

Sicher das Highlight zur MS-Therapie war die Vorstellung der Ergebnisse zu Ocrelizumab (Roche) bei Patienten mit Primär Progressiver MS (PPMS) durch *Xavier Montalban*, Barcelona. Erstmals war ein MS-Medikament signifikant wirksam. Die Verträglichkeit des Antikörpers gegen CD-20 tragende B-Zellen war gut, häufigste Nebenwirkungen waren Infusionsreaktionen und ein leichter Anstieg des Infektionsrisikos. Einen kurzen Abriss der wichtigsten Wirksamkeitsdaten finden Sie in diesem Heft (S. 34). **JL**

Aktuelle Daten zur Spastik-Therapie beim ECTRIMS 2015 in Barcelona Sativex® auch im Therapiealltag effektiv

Spastische Beschwerden sind bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit einer Inzidenz von bis zu 80% überaus häufig und oft belastend. Bei MS-induzierter Spastik war THC/CBD (Sativex®) in klinischen Studien wirksam. Dass die Cannabinoid-Kombination – bei guter Verträglichkeit – auch im Praxisalltag vergleichbar effektiv ist, berichteten internationale Experten auf einem von Almirall unterstützten Satellitensymposium beim 31. ECTRIMS-Kongress.

In drei zulassungsrelevanten Studien zu THC/CBD^{1,2,3} wurde die MS-induzierte Spastik (nach Numerischer Ratingskala, NRS; Score 0–10) gegenüber Placebo signifikant reduziert. Zugleich nahmen begleitende Symptome, u. a. schmerzhafte Spasmen und Schlafprobleme, ab.

„Real life“-Daten: MOVE2

In Barcelona vorgestellte aktuelle Daten aus Beobachtungsstudien bzw. Registern bestätigen im Wesentlichen die langfristig hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und Sicherheit von THC/CBD im Alltag, so Prof. Maria Trojano, Bari. 2012 wurde die Studie „MOBility improVEments with Spasticity in Multiple Sclerosis with additional treatment using Sativex®“ (MOVE2) in fünf europäischen Ländern begonnen. In der Interimsanalyse der italienischen MOVE2 IT (n = 322) wiesen 82,9% der MS-Patienten nach dem ersten Behandlungsmonat eine Besserung des NRS-Scores \geq 20% auf

(= initiale Responder).⁴ Nach drei Monaten hatte sich der durchschnittliche NRS-Score bei ihnen signifikant von 6,8 auf 5,5 (-19,1%; $p < 0,0001$) verringert. Eine NRS-Verbesserung \geq 30% zeigten nach drei Monaten 24,6% Responder.

In der deutschen Studie MOVE 2 GE⁵ (n = 325; durchschnittl. Sprühstöße: 6,7/d) war die Responderrate nach drei Monaten mit 41% (NRS-Abnahme von 6,7 auf 3,2; $p < 0,0001$) deutlich höher – und näher an den 36% in den zulassungsrelevanten Studien, betonte Trojano. Allerdings war die Durchschnittsdosis (5,1 Sprühstöße) in MOVE 2 IT auch um 38% geringer als in den klinischen Studien. Im Kollektiv der 320 Patienten in MOVE 2 IT berichteten 41 (13,1%) insgesamt 68 unerwünschte Ereignisse (UE), darunter Schwindelgefühle (5,6%), Verwirrung (2,5%), Müdigkeit und Übelkeit (je 1,25%). Die Raten an schweren UE (SUE) und UE-bedingten Therapieabbrüchen waren niedrig. Den Vergleich von MOVE2 IT (Interim) und MOVE2 GE (UE-Rate: 15,4%) zeigt die Abb. links.

Europäische Registerdaten

Auch Registerdaten von 941 Patienten (UK: 761; D/CH: 180) zeigten mit einer Rate kontinuierlich Behandelter von 68% nach einjährigem Follow up für THC/CBD (durchschnittliche Sprühstöße: 5,4/d) ein vorteilhaftes langfristiges Risiko-Nutzen-Verhältnis, so Prof. Óscar Fernández, Málaga.⁶ Es ergaben sich weder Hinweise auf Missbrauch, Abhängigkeit, Gedächtnisstörungen oder beeinträchtigte Fahrfähigkeit noch Signale für neue Nebenwirkungen.

In ganz ähnlicher Weise führten in einem spanischen Register (n = 207) 64,7% der Patienten die THC/CBD-Behandlung über ein Jahr fort (durchschnittl. 6,6/d Sprüh-

THC/CBD-Oromukosalspray

Das als einfach anwendbares und auf-titrierbares Oromukosal-Spray verfügbare Sativex® enthält eine balancierte Menge an Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Der innovative Endocannabinoidsystem-Modulator ist zugelassen zur Add-on-Therapie einer mittelschweren bis schweren MS-induzierten Spastik bei Patienten, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Mediaktion angesprochen haben (und während eines Therapieversuchs eine erhebliche Verbesserung zeigten).

Sativex® hat nach G-BA einen Zusatznutzen, wird in den aktuellen DGN/KKNMS-Leitlinien empfohlen und ist durch die GKV erstattungsfähig.

stöße), nur 20% berichteten Nebenwirkungen.⁷ Schließlich präsentierte Prof. Francesco Patti, Catania, Daten aus einem unabhängigen italienischen Register (AIFA; n = 1534):⁸ Hier nahmen nach sechs Monaten noch 39% der MS-Patienten THC/CBD (durchschnittl. 6,2/d Sprühstöße); 40,2% waren mit einer NRS-Verbesserung \geq 30% Responder, die Verträglichkeit war generell gut, UE berichteten 15,9% der Teilnehmer.

Hoher Stellenwert der Titration

Wichtig für eine erfolgreiche THC/CBD-Therapie ist einer europäischen retrospektiven Erhebung (n = 645) zufolge die Einhaltung der initialen Titration, sie kann mögliche Nebenwirkungen minimieren.⁹ Für die richtige Aufdosierung von Sativex® lassen sich unter www.almirallmed.de neben vielen weiteren Patientenmaterialien praktische Titrationskarten mit eindeutigen Anweisungen und Abbildungen bestellen bzw. downloaden.

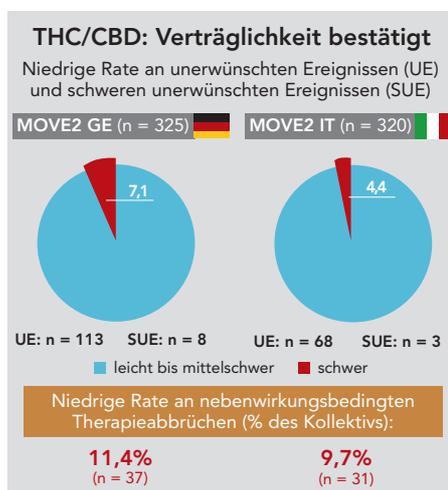
Literatur

[1] Novotna A. et al., *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122-31; [2] Collin C et al., *Eur J Neurol* 2007; 14(3): 290-6; [3] Collin C et al., *Neurol Res* 2010; 32: 451-9; [4] Trojano M et al., *Poster P668, ECTRIMS 2015*; [5] Flachenecker P et al., *Eur Neurol* 2014; 71: 173-81; [6] Etges T et al., *Poster P1171, ECTRIMS 2015*; [7] Oreja-Guevara C et al., *Clin Exp Pharmacol* 2015; 5: 184 (doi:10.4172/2161-1459.1000184); [8] Patti F et al., *Poster P1177, ECTRIMS 2015*; [9] Koehler J., *Poster P667, 31. ECTRIMS, 2015*

Impressum

Herausgeber: GFI Corporate Media
V.i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Ges. für med. Information mbH, München
Quelle: Satellitensymposium „THC/CBD daily practice evidence in MS spasticity management: the moment of large databases“, 31. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 8. Okt. 2015 in Barcelona

Mit freundlicher Unterstützung der Almirall Hermal GmbH



Die Beobachtungsstudien MOVE2 GE/IT bestätigen, dass THC/CBD von den Patienten im Praxisalltag gut vertragen wird (mod nach ^{4,5}).

Spastik bei Multipler Sklerose

Vielfältige Symptome

Fortschrittliche Behandlung

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



Moving forward

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

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

Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. **Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel, Zusammensetzung:** 1 ml Spray zur Anwend. in d. Mundhöhle enth. 38–44 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore THC-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 27 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) u. 35–42 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore CBD-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 25 mg Cannabidiol (CBD), Auszugsmittel: Flüssiges Kohlendioxid. 100 µl Spray (entspr. einem Sprühstoß) enth. 2,7 mg THC u. 2,5 mg CBD. **Sonst. Bestandt.:** Ethanol, Propylenglykol, Pfefferminzöl. **Anwendungsgebiete:** Zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Symptomverbesserung in einem Anfangstherapieversuch aufzeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der sonstigen Bestandteile; bekannte oder vermutete Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder anderer psychotischer Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder anderer erheblicher psychiatrischer Störung mit Ausnahme von einer Depression aufgrund von MS; Stillzeit. **Schwangerschaft:** Nur bei strenger Indikationsstellung. Für Männer und gebärfähige Frauen Einsatz verlässlicher Verhütungsmethoden während der Therapie und bis drei Monate nach Beendigung der Therapie. **Stillzeit:** Kontraindiziert. **Warnhinweise:** Enthält 50% V/V Ethanol, Propylenglykol und Pfefferminzöl. Das Produkt ist entflammbar. Nach Anwendung verschließen. Spray nicht in die Augen gelangen lassen. Zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation beachten! **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Schwindelanfälle, Müdigkeit. **Häufig:** Anorexie (einschließlich reduzierter Appetit), erhöhter Appetit, Depression, Desorientierung, Dissoziation, euphorische Stimmung, Amnesie, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen, Vertigo, Konstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundschleimhautaphthen, Nausea, Unbehagen und Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen, Schmerzen an der Verwendungsstelle, Asthenie, Unbehagen, Trunkenheitsgefühl, Indisposition, Sturz. **Gelegentlich:** Rachenkatarrh, Halluzination (unbestimmt, auditiv, visuell), Sinnestäuschungen, Paranoia, Suizidgedanken, Wahnvorstellungen, Synkope, Palpationen, Tachykardie, Hypertonie, Hustenreiz, Abdominalschmerz (oben), Mundschleimhautverfärbung, Mundschleimhautstörung, Mundschleimhautexfoliation, Stomatitis, Zahnverfärbung, Reizung an der Verwendungsstelle. **Stand der Information:** März 2015. Almirall Hermal GmbH • 21462 Reinbek • www.almirall.de – email: info@almirall.de



Soziale Netzwerke bei Psychose

Bindungen vor allem zu Familienmitgliedern

In einem systemischen Review wurde die Größe von sozialen Netzwerken (SN) als Marker für die soziale Integration von Psychose-Patienten untersucht.

In einer Recherche wurden 23 relevante Publikationen gefunden, die verschiedene soziale Bindungen bzw. SN umfassten: Verwandte und angeheiratete Familienmitglieder, nicht verwandte Personen, Mitarbeiter, andere Patienten sowie verschiedene Ärzte, Sozialarbeiter, Lehrer, Pflegepersonal. Drei Arbeiten beschränkten sich ausschließlich auf die Anzahl der Freunde.

Die Angaben in den Studien variierten erheblich. So lag der Prozentsatz der Familienmitglieder/Verwandten im Netzwerk zwischen 30% und 68,7%, der der Freunde zwischen 15,7% und 42,6%. Die gewichtete mittlere Größe betrug 11,7 Personen für das gesamte SN und 3,4 Personen für das Freundschaftsnetzwerk. Im Durchschnitt wurden 43,1% des gesamten Netzwerkes durch Familienmitglieder und nur 26,5% durch Freunde abgedeckt. Zwei Studien ergaben eine signifikante Assoziation zwischen kleineren sozialen Netzwerken und einer stärkeren Negativsymptomatik ($p < 0,001$).

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte und Beurteilungsmethoden ließen sich die Studien nur schwer miteinander vergleichen, Überlappungen der Personenkreise nicht immer klären. Zudem wurde die Mehrzahl der Studien in einer Zeit durchgeführt, in denen Internet und soziale Medien noch nicht unser Alltagsleben bestimmen. Hier besteht Nachholbedarf, um speziell auf Psychose-Patienten zugeschnittene soziale Interventionen weiterzuentwickeln. **GS**

U Palumbo C et al.: Social networks of patients with psychosis: a systematic review. BMC Research Notes 2015; 8: 560 [Epub: 12.Okt.; doi 10.1186/s13104-015-1528-7]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151477

KOMMENTAR

Bei Psychose-Patienten ist das SN deutlich kleiner als das Gesunder, und besteht ganz überwiegend aus Familienmitgliedern. Da dieser Personenkreis von einem funktionalen SN durch Hilfe bei der Bewältigung der Erkrankung, Krisen und sozialer Stressoren, Besserung von Wohlergehen und Lebensqualität profitieren, sollte deren Aufbau gezielt gefördert werden.

Erste psychotische Episode

Defizite in der Gesichtererkennung und den exekutiven Funktionen korrelieren

Patienten mit einer Schizophrenie können emotionale Gesichtsausdrücke schlechter deuten als Gesunde – mit entsprechenden negativen Folgen für die Kommunikation. Eine chinesische Forschergruppe ging nun der Frage nach, ob diese Defizite bei Patienten mit erster Psychose möglicherweise mit den ebenfalls gestörten Exekutivfunktionen in Beziehung stehen.

In Shanghai wurden in die Studie 30 Patienten beiderlei Geschlechts mit Erstpsychose (Alter 16–28 Jahre), 26 ihrer nicht erkrankten Geschwister und 30 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Alle unterzogen sich einem herkömmlichen Gesichter-Erkennungstest (Ekman Standard Faces Database) sowie dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) zur Bewertung der exekutiven Funktionen.

Die Patienten und – schwächer ausgeprägt – die Geschwister schnitten sowohl in der Erkennung von Glück, Ekel, Angst in den Gesichtern als auch im WCST schlechter ab als die Gesunden.

Wie erwartet fanden sich bei den Gesunden keine Korrelationen zwischen Gesichterdeutung und Exekutivfunktionen, wohl aber in den beiden anderen Gruppen: Die Schizophrenie-Kranken zeigten eine Schwäche in der Erkennung „mittelgradig glücklicher“ Gesichtsausdrücke, die verringerte Genauigkeit war dabei signifikant korreliert mit der Zahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien im WCST ($R^2 = 0,432$; $p < 0,05$).

Auch bei den nicht-schizophrenen Geschwistern fand sich eine Relation: die Genauigkeit in der Erkennung „geringgradig Ekel ausdrückender“ Minen war negativ mit der Gesamtfehlerrate im WCST korreliert ($r = -0,614$, $p = 0,023$) sowie positiv mit der Gesamtfehlerrate ($r = 0,623$, $p = 0,020$). Zudem war bei ihnen die Genauigkeit in der Erkennung „emotional neutraler“ Gesichter positiv korreliert mit der Gesamtfehlerrate ($r = 0,683$, $p = 0,014$) und negativ mit der Zahl erfolgreich abgeschlossener Kategorien ($r = -0,677$, $p = 0,017$).

Die Korrelationen zwischen Gesichtererkennung und WCST-Resultaten schwächten sich ab, wenn die Subskalenwerte der PANSS für die positiven Symptome einberechnet wurden. 37,5% der Gesamtvarianz in der Gesichterdeutungsstörung wurden durch das WCST-Item erfolgreich abgeschlossener Kategorien erklärt. Dieses Item plus die PANSS-Positivsymptomatik erklärten 43,2% der Varianz. **JL**



S Yang C et al.: The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. BMC Psychiatry 2015; 15(1): 241 [Epub 8. Okt.; doi: 10.1186/s12888-015-0618-3]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151421

Zertifizierungsfrage 2: Defizite in der Gesichtererkennung und den Exekutivfunktionen korrelierten miteinander

- A nur bei den Patienten
- B nur bei den Geschwistern
- C nur bei Patienten und Geschwistern
- D bei den Patienten und Gesunden
- E bei den Patienten, Geschwistern und Gesunden

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Schon bei schizophren erkrankten Personen mit Erstepisode (und ihren psychisch unauffälligen Geschwistern) lassen sie Defizite der Gesichtererkennung feststellen, die mit Teilaspekten der Exekutivfunktionen korrelieren. Da die Positivsymptomatik zu den Defiziten beiträgt, spricht auch dieser Aspekt für deren konsequente Reduzierung durch geeignete Therapien.



National Health and Wellness Survey

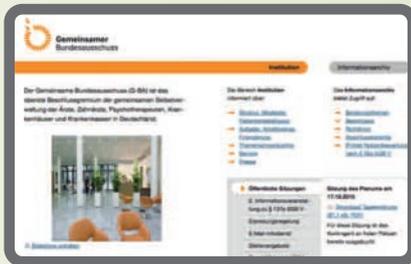
Hohe menschliche und ökonomische Lasten durch ein RLS

Eine Zusammenschau der vielfältigen Belastungen und Lasten durch eine RLS-Erkrankung erstellen jetzt US-Autoren. Sie prüften u. a. die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, die Arbeitsproduktivität, die Nutzung des Gesundheitswesens und schließlich die direkten und indirekten Kosten. Es gibt praktisch keinen Aspekt ohne deutliche Nachteile.



www.iqwig.de

„Medizin auf dem Prüfstand“ hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Begrüßung gewählt. Das Institut erstellt bekanntlich Gutachten, die „fachlich unabhängig und evidenzbasiert“ sind. Diese werden vom G-BA (s. u.) beauftragt.



www.g-ba.de

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen. Hier finden Sie alle Informationen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V.

www.aekda.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt. Diese Stellungnahmen können hier eingesehen werden.

www.gkv-spitzenverband.de

Der GKV-Spitzenverband ist die zentrale Interessenvertretung der gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen. Er führt u. a. die Verhandlungen über die Erstattungspreise mit den pharmazeutischen Unternehmen.

www.dak.de

Im AMNOG-Reoprt 2015 (www.dak.de/dak/download/Praesentation_des_AMNOG-Reports-1574986.pdf) werden Hintergründe und aktuelle Ergebnisse der AMNOG-Verfahren präsentiert.

Ausgewertet wurden dazu die Patientenangaben aus der 2012 durchgeführten repräsentativen US-Befragung National Health and Wellness Survey (NHWS) an 71 141 Personen. Die 2392 RLS-Patienten wurden den gematchten Befragten ohne RLS gegenübergestellt, die Vergleichbarkeit der Gruppen mittels „Propensity score matching“ sichergestellt. Unter einem leichten, mittelschweren und schweren RLS litten 904,



1130 bzw. 358 Befragte. Alle im Folgenden beschriebenen Unterschiede waren statistisch signifikant (je $p < 0,001$)

Die RLS-Patienten wiesen nach SF36 eine signifikant niedrigere Lebensqualität auf als die Befragten ohne RLS. Dies betraf sowohl die mentale Komponente (44,60 vs. 48,92) als auch die körperliche Komponente (40,57 vs. 46,78). Zudem fiel der Health Utility Score bei ihnen deutlich ungünstiger aus (0,63 vs. 0,71).

Weniger RLS-Patienten hatten eine Arbeitsstelle (34% vs. 43%), und mehr von ihnen waren berufsunfähig (15% vs. 7%). Auch der Verlust an Arbeitsproduktivität (nach der Skala Work Productivity and Activity Impairment; WPAI-GH) in den letzten sieben Tagen war bei den RLS-Patienten deutlich höher. Dies betraf sowohl Absentismus (8,1% vs. 9,3%) als auch Präsentismus (26,5% vs. 15,8%). Der Gesamtproduktivitätsverlust war ebenso signifikant größer (30,1% vs. 18,1%) wie die allgemeine Aktivitätsbeeinträchtigung (46,1% vs. 29,7%).

In den letzten sechs Monaten hatten die RLS-Patienten außerdem signifikant häufiger Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen. Dies umfasste Arztbesuche (7,46 vs. 4,42%), Notaufnahme-Besuche (0,45 vs. 0,24) und Krankenhausaufnahmen (0,24 vs. 0,15).

Insgesamt verursachten RLS-Patienten (angelehnt an den Medical Expenditure Panel Survey, MEPS) sowohl deutlich höhere direkte als auch indirekte Kosten als die Personen ohne RLS.

Schließlich zeigten die Auswertungen, dass alle Krankheitsbelastungen und ökonomischen Lasten mit zunehmender Schwere des RLS deutlich anstiegen. JL

Durgin T et al.: The humanistic and economic burden of restless legs syndrome. PLoS One 2015; 10(10): e0140632. [Epub 26. Okt.; doi: 10.1371/journal.pone.0140632]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151478

Zertifizierungsfrage 3: In welchem Aspekt wiesen die RLS-Patienten keine(!) größeren Nachteile auf als die Personen ohne RLS? Was trifft nicht(!) zu?

- A körperliche Lebensqualität
- B Arbeitsproduktivität
- C Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen
- D Direkte Gesundheitskosten
- E Belastung war unabhängig von - der RLS-Schwere

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

1 x täglich 
AUBAGIO[®]
teriflunomid 14 mg
Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.



AUBAGIO[®] – damit das
Leben wieder den Ton
angibt.

- ✓ **53%** Reduktion der Schübe
mit Residuen^{#,a,b,1}
- ✓ **46%** Reduktion der Behinderungs-
progression bei aktiverer MS^{*,b,c,2}
- ✓ **80%** Reduktion der GD+
aufnehmenden T1-Läsionen^{b,3}

[#]Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3%.^{3,4} Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

^{*}Bei Patienten mit ≥ 2 Schüben im Jahr vor Studienbeginn. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5%.^{3,4} Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppen-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.

^aSchübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führen (beurteilt durch den Prüfarzt) ^bim Vergleich zu Placebo ^cBehinderungsprogression: Über 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS um mindestens 1,0 Punkte (mindestens 0,5 Punkte bei EDSS $> 5,5$).

¹ Macdonell R et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P1095. ² Kappos L et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P618. ³ O'Connor P et al., N Engl Med 2011;365(14):1293–303. ⁴ Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014;13(3):247–56.

Aubagio 14 mg Filmtabletten **Wirkstoff:** Teriflunomid. Zusammens.: 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signif. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10-18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0-10 J. Vor Behndl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behndl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhöht. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöht. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3 -fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäÙ. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behndl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwie. Infekt. Abbruch d. Behndl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behndl. m. Aubagio durchführen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- und Leflunomid-Behandl. auf. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsystem, ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behndl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsystem:** Häufig leichte allerg. Reakt. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **GefäÙe:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust-, Mediast.:** Sehr selten interstit. Lungenerkrankg. (basierend auf Leflunomid-Daten). **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen., Zahnschm. Sehr selten Pankreatitis (basierend auf Leflunomid-Daten). **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. **Untersuch.:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt. Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. **Komplik.:** Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers: Genzyme GmbH, Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand: Juni 2015 (042491)**

AVS 106 15 055b-043352

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

genzyme
A SANOFI COMPANY



Wirken Damaszener-Rosen anti-epileptisch und antikonvulsiv?

Der Alkohol-Wasser-Extract (RDE) der Damaszener-Rose (Rosa damascene) wirkt wohl anti-ikonvulsiv und neuroprotektiv: Im Epilepsiemodell wurden Ratten in fünf Gruppen unterteilt: Salzlösung als Kontrolle, Pentylentetrazol (PTZ; 100 mg/kg KG) zur Anfallsinduzierung i.p. sowie PTZ-Extrakt 50, 100 und 200 mg/kg KG (PTZ-Ext 50, 100, 200). Eine Woche vor der PTZ-Injektion wurde mit RDE (50, 100 und 200 mg/kg KG) vorbehandelt. Der RDE verlängerte die Latenz bis zum Anfall signifikant. Er reduzierte Frequenz und Amplitude epileptiformer Entladungen in der Elektrokortikographie. Alle RDE-Dosierungen hemmten signifikant das Auftreten degenerierender Neurone in verschiedenen Hippokampus-Regionen.

Homayoun M et al.: *Avicenna J Phytomed* 2015; 5(3): 260-70

Lactobacillus gegen Angst und Depression?

Molekular- und Zellbiologen wiesen für das potenziell psychobiotische *Lactobacillus plantarum* (PS128) bei Early-life stress (ELS)- und teils auch bei unbelasteten Mäusen positive psychotrope Effekte nach: Die fortgesetzte orale Aufnahme von PS128 verringerte in etablierten Verhaltenstests die Korrelate von Angst, Depression und Apathie. Zudem wurden u. a. die Konzentrationen inflammatorischer Zytokine verringert und die Dopaminspiegel im Präfrontalkortex erhöht. Die Forscher sehen ein großes Potenzial, insbesondere bei Stress-bezogenen Störungen.

Liu YW et al.: *Brain Res* 2015; pii: S0006-8993(15)00862-8 [Epub 24. Nov.; doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.018]

Resveratrol gegen Hyperalgesien

Das Polyphenol Resveratrol, ein Inhaltsstoff von Rotwein, beeinflusst verschiedene Arten von Ionenkanälen und die exzitatorische synaptische Transmission. In einem Schmerzmodell der Ratte schwächte die Gabe (i.v.) die Feuer-rate von Wide-dynamic-range (WDR)-Neuronen im spinal/trigeminalen Nucleus caudalis (SpVc) – sowohl nach leichten als auch schweren mechanischen Stimuli im extrazellulären Single unit recording deutlich ab. Die Wirkung setzte innerhalb von 10 Minuten ein. Die Forscher sehen in der Substanz einen möglichen Ansatz für eine analgetische Therapie, vermutlich insbesondere bei Hyperalgesien.

Takehana S et al.: *Brain Res Bull* 2015; 120: 117-22

Norwegische Multizenter-Studie

Fatigue nimmt nach Schlaganfall zu

Prospektiv wurde in Norwegen die Prävalenz einer Fatigue vor und drei Monate nach einem Schlaganfall bestimmt. Im Vergleich mit der Bevölkerung ist dieses belastende, die Alltagsfertigkeiten und die Lebensqualität beeinträchtigende und die Mortalität erhöhende Symptom überaus häufig.

An elf norwegischen Kliniken wurden 257 Patienten mit einem längstens zwei Wochen zurückliegenden Schlaganfall rekrutiert und mit 257 alters- und geschlechtsgematchten Teilnehmern der HUNT3-Befragung verglichen. Eine Fatigue wurde anhand einer HUNT3-Einzelfrage (1–7, Fatigue: ≥ 5 Punkte) erfasst. Auf Einflüsse auf die Fatigue wurden Parameter einer frühen Mobilität (am Tage im Bett liegend oder außerhalb des Bettes sitzend oder stehend/gehend verbrachte Zeit) geprüft.

Schon vor dem Schlaganfall wiesen die Patienten mit 27% vs. 11% deutlich häufiger eine Fatigue auf als die Bevölkerungsstichprobe, nach drei Monaten waren es (nach der HUNT3-Frage) 31,1% vs. 10,9% ($p < 0,001$), die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio, OR) betrug das 3,7-Fache. Nach der Fatigue Severity Scale mit 7 Items (FSS-7: Fatigue: ≥ 4 Punkte) lag die Prävalenz bei 34,6%.

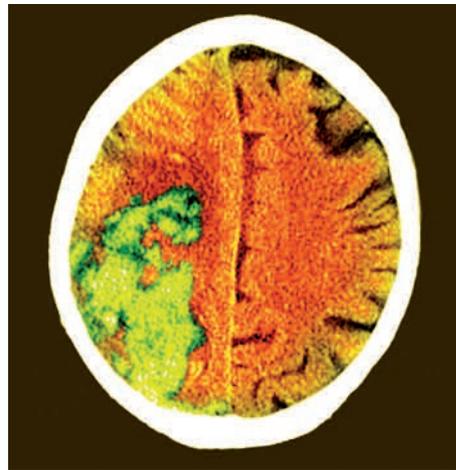
In einem einfachen Regressionsmodell – adjustiert auf Schlaganfallschwere (nach NIHSS) und prämorbidem Funktionsniveau (nach mRS) – ergaben sich keine signifikanten Bezüge zwischen Fatigue und den Parametern einer frühen Mobilität. In einem umfassenderen Modell hingegen – also unter zusätzlicher Berücksichtigung von Depressivität (nach der Hospital Anxiety

and Depression Scale, HADS), neuen Schmerzen (Ja/Nein), vorbestehender Fatigue, Alter und Geschlecht – fand sich eine jeweils signifikante Assoziation der Fatigue mit Depressivität,

Schmerzen und vorbestehender Fatigue. In der Tat war Letztere eine der stärksten unabhängigen Prädiktoren (OR: 3,7; 95%-KI: 1,6–8,3, $p = 0,002$). Eine vorbestehende Fatigue ($n = 53$) fand sich bei mehr als der Hälfte ($n = 30$; 57%) auch nach drei Monaten, allerdings erfuhr knapp ein Drittel (32%) der 146 Patienten nach dem Schlaganfall erstmals eine neue Fatigue.

Die Relation zwischen Fatigue und den Bettzeiten am Tage während des Klinikaufenthalts war unter den Mobilitätsmarkern noch am deutlichsten, verfehlte allerdings die statistische Signifikanz ($p = 0,058$). Die Fatigue-Wahrscheinlichkeit erhöhte sich pro zusätzliche 1% (=4 Minuten) im Bett um 2% (Odds Ratio: 1,02; 95%-KI: 1,00–1,04).

JL
Egerton T et al.: Prevalence of fatigue in patients 3 months after stroke and association with early motor activity: a prospective study comparing stroke patients with a matched general population cohort. *BMC Neurol* 2015; 15(1):181 [Epub 6. Okt.; doi: 10.1186/s12883-015-0438-6]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151479



Zertifizierungsfrage 4: Welcher Faktor war mit einer Fatigue nicht signifikant(!) assoziiert?

- A Depressivität
- B Schmerzen
- C vorbestehende Fatigue
- D Bettzeit am Tage
- E alle vorstehenden Angaben sind signifikant assoziiert

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Warum eine Fatigue vor dem Schlaganfall doppelt und danach dreimal so hoch ist wie in der Bevölkerung, ist und bleibt vorerst unbekannt. Zumindest teilweise könnte dies indirekt auf der deutlich höheren Komorbidität der Patienten beruhen, so die Autoren. Aus der eher schwachen Korrelation mit dem Mobilitätsmarker Bettzeit am Tage ergeben sich weder ursächliche Hinweise noch therapeutische Implikationen.

Dabigatran-spezifisches Antidot Idarucizumab in der EU zugelassen

Gerinnung in Minuten normalisiert

Die Nicht-Vitamin-K-Antagonisten Orale Antikoagulanzen (NOAK) haben die orale Antikoagulation hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit revolutioniert. Für das erste zugelassene NOAK Dabigatran (Pradaxa®), das bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) die Rate an Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen signifikant reduziert, steht mit Idarucizumab (Praxbind®) das erste für ein NOAK spezifische Antidot zur Verfügung. Das humanisierte Antikörperfragment kann die Dabigatran-Wirkung innerhalb von Minuten vollständig aufheben – und wird dabei sehr gut vertragen. Wirkweise, Studiendaten und Einsatzmöglichkeiten von Idarucizumab im Behandlungsalltag schilderten nun Experten auf einer von Boehringer veranstalteten Fachpressekonferenz.

Ein VHF liegt derzeit bei 4,5 Mio. Europäern vor, und die Prävalenz wird sich bis 2050 verdoppeln, berichtete Prof. Harald Darius, Berlin. Hauptsächlich über Embolien erhöht ein VHF das Risiko für (meist schwere) ischämische Schlaganfälle um das Fünffache. In der Risikosenkenden Antikoagulation sind die NOAK's den herkömmlichen Vit.-K-Antagonisten (VKA) deutlich überlegen: Dies belegt u. a. eine Metaanalyse¹ (n = 71 683), in der vier NOAK's, darunter Dabigatran, Schlaganfälle/systemische Embolien vs. Warfarin um 19%, hämorrhagische Schlaganfälle um 51%, intrakranielle Blutungen um 52% und die Gesamtmortalität um 10% reduzierten.

Erstes NOAK Dabigatran ...

Dabigatran ist das erste zugelassene NOAK. Als direkter Thrombininhibitor erzielt es seinen starken, vorhersagbaren antithrombotischen Effekt durch die spezifische Hemmung des Schlüsselenzyms Thrombin. Die überlegene Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran (110 bzw. 150 mg 2 x tägl.) in der Schlaganfall-/Embolie-Prävention bei VHF-Patienten gegenüber Warfarin haben klinische Studien wie RE-LY® (n = 18 113)² und umfangreiche Real-world-Daten

z. B. der FDA (n > 134 000)³ über bis zu sechs Jahre gezeigt, berichtete Darius. Bislang ausgewertet werden konnte sein Einsatz bei mehr als 265 000 Patienten (4,6 Mio. Patientenjahre). Dabigatran weist nur ein geringes Potenzial für Interaktionen mit Arznei- oder Nahrungsmitteln auf und erfordert im Gegensatz zu den VKA in der Regel keine Dosisanpassungen und kein Monitoring. Ungeachtet der deutlich kürzeren Halbwertszeit (ca. 12 h vs. 36–160 h bei VKA) sollte eine medikamentöse Gerinnungshemmung im Bedarfsfall sehr rasch aufgehoben werden können, betonte Darius.

... und erstes spezifisches Antidot Idarucizumab

Die Fälle, in denen ein Blutungsereignis auftritt oder eine Notfalloperationen notwendig wird, sind mit einer geschätzten Häufigkeit von < 1% zwar selten, doch es ist „beruhigend, ein schnell wirkendes Antidot zu haben“, bekräftigte auch Prof. Charles Pollack, Philadelphia/USA. Gezielt für ein solches Notfallmanagement wurde das Dabigatran-Antidot Idarucizumab entwickelt (s. Textkasten re.). Die Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation nach 5 g Idarucizumab charakterisierte Pollack als „sofortig, vollständig und anhaltend“ (Abb. links). Dies wurde – nach drei abgeschlossenen Phase-I-Studien – zuletzt durch die Interimsanalyse⁴ der aktuell laufenden Phase-III-Studie RE-VERSE-AD an 90 Dabigatran-Behandelten mit einer lebensbedrohlichen bzw. nicht beherrschbaren Blutung oder notwendiger Notfalloperation belegt. Unter Idarucizumab wurden keine

IDARUCIZUMAB

■ Idarucizumab ist ein spezifisches Antikörperfragment (Fab), das ca. 350-fach stärker an Dabigatran bindet als Dabigatran an Thrombin. Es wird in zwei unmittelbar nacheinander erfolgenden fünfminütigen Infusionen von je 2,5 g Idarucizumab verabreicht.

Die 5-g-Dosis hebt die Wirkung von Dabigatran bis zur 99. Perzentile der in RE-LY erfassten Dabigatran-Spiegel innerhalb von Minuten (Abb.) auf, ohne die Gerinnungskaskade zu beeinflussen bzw. prokoagulatorische Effekte zu entfalten. Bei einer Halbwertszeit von 6–8 h (bei Nierengesunden) wird bei Wiederaufnahme der Dabigatran-Therapie 24 h nach den Infusionen wieder die gewünschte Antikoagulation erzielt.

schweren Nebenwirkungen oder Immunreaktionen beobachtet, so Pollack. „Wir sahen keine Signale.“ Hervorzuheben ist, dass die erneute Therapie mit Dabigatran für eine effektive Antikoagulation nach 24 h wieder aufgenommen werden kann.⁵ Eine in-vitro-Studie ergab ferner, dass die Wirksamkeit von Idarucizumab bei gleichzeitiger Verwendung von Konzentraten (rekomb. Faktor VIIa, 3- oder 4-Faktoren Prothrombinkomplex (PCC) etc.) nicht beeinträchtigt wird.⁶ Dies dürfte auch auf andere Antikoagulanzen wie Faktor-Xa-Hemmer, Heparine, direkte Thrombininhibitoren etc. zutreffen.

Fazit: Noch höhere Sicherheit

Das Dabigatran-spezifische Antidot Idarucizumab kann die Sicherheit der Gerinnungshemmung und die Behandlungsflexibilität weiter erhöhen. In den USA wurden schon mehr als 300 Kliniken mit dem dort seit Okt. 2015 zugelassenen Antidot ausgerüstet.

Die Europäische Kommission hat Idarucizumab (Praxbind®) in einem beschleunigten Zulassungsverfahren am 25. November 2015 zugelassen. Die Auslieferung von Praxbind® an Kliniken in Deutschland wird voraussichtlich ab dem 18. Januar 2016 erfolgen.

Literatur

[1] Ruff CT et al., Lancet 2014; 383 (9921): 955-62; [2] Connolly SJ et al., N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51; [3] Graham DJ et al., Circulation 2015; 131: 157-62; [4] Pollack CV et al., N Engl J Med 2015; 373(6): 511-20; [5] Pollack CV et al., Präsentation #187, American Heart Association (AHA), Orlando, 8.11.2015; [6] van Ryn J et al., Präsentation #299, AHA, Orlando, 9.11.2015; [7] Glund S et al., Lancet 2015; 386: 680-90

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a. „Erstes NOAK-spezifisches Antidot: Die nächste Stufe der Antikoagulation“, 17. Nov. 2015, Frankfurt/Main
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2015 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

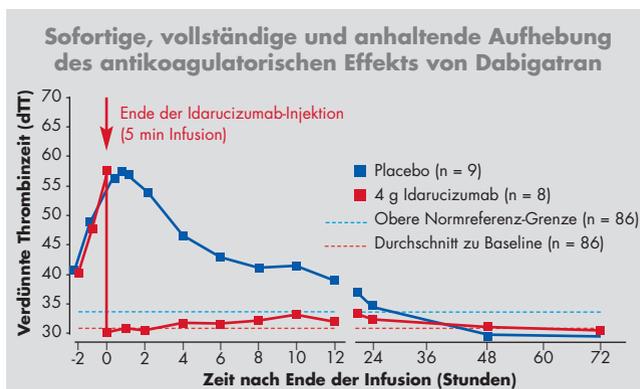


Abb. Bei Dabigatran-vorbehandelten Probanden kam es unmittelbar nach der Idarucizumab-Infusion (4 mg) zu der erwünschten vollständigen Aufhebung der Gerinnungshemmung (mod. nach ⁷)

Parkinson-Patienten im Krankenhaus

Auf Dysphagie untersuchen – Aspirationspneumonien verhüten

Muskelprobleme beim Morbus Parkinson machen vor dem Hals nicht halt – Problemen beim Schlucken sind die Folge und können zu Aspirationspneumonien führen. Wie häufig das bei hospitalisierten Parkinson-Patienten passiert, und ob sich Risikofaktoren dafür identifizieren lassen, haben nun Forscher aus Florida im Rahmen einer Querschnittsstudie untersucht.

Zwischen Januar 2011 und März 2013 wurden 212 Parkinson-Patienten insgesamt 339 mal stationär in eine auf Parkinson-Kranke spezialisierte Klinik aufgenommen und dabei durchschnittlich sechs Tage lang stationär behandelt. Die Patienten waren im Schnitt $74,1 \pm 10,1$ Jahre alt und seit $6 \pm 6,3$ Jahren erkrankt.

Unter den Gründen für die Einweisung wie Stürze, Frakturen, verschiedene andere Krankheitsbilder lag in 52 Fällen (15,3%) eine pulmonale Ursache vor (einschließlich sechs Patienten mit einer Aspirationspneumonie). Während der Krankenhausaufenthalte entwickelten eine Aspirationspneumonie weitere acht Patienten

(2,4%), in zwei Fällen als Folge einer Intubation. Demographisch und klinisch ergaben sich zwischen Personen mit und ohne Aspirationspneumonie keine wesentlichen Unterschiede, auch nicht in den Einweisungsgründen: Frakturen/Stürze ($n = 2$), allgemeine medizinische Probleme ($n = 3$), pulmonale Ursachen ($n = 2$) und sonstige Gründe ($n = 1$). Komorbiditäten wie Demenz, Schlaganfall oder Diabetes wurden in dieser Auswertung allerdings (leider) nicht berücksichtigt.

Bei 83 Aufenthalten (25%) wurden die Patienten auf eine Dysphagie evaluiert, durchschnittlich vier Tage nach der Aufnahme. Damit wur-

den Schluckbeschwerden nur bei einem Achtel der Patienten untersucht, die später eine Aspirationspneumonie entwickelten. Aspirationsvermeidende Maßnahmen kamen nur bei 116 der 339 Aufenthalte (32%) zum Einsatz. **NW**

■ Martinez-Ramirez D.: Rate of aspiration pneumonia in hospitalized Parkinson's disease patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2015; 15: 104 [Epub 5. Juli; doi: 10.1186/s12883-015-0362-9]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151470

KOMMENTAR

Zur vergleichsweise geringen Rate an Aspirationspneumonie von 2,4% weisen die Autoren darauf hin, dass das Patientenkollektiv einer Parkinson-Klinik entstammt. Sie erwarten in weniger spezialisierten Einrichtungen höhere Fallzahlen und raten dazu, die Patienten nicht nur bei klinischen Hinweisen sondern routinemäßig auf Schluckprobleme zu kontrollieren. Zur schnellen Aufdeckung von Schluckstörungen und der Vorbeugung damit verbundener Probleme haben Münchener Ärzte übrigens einen einfachen Fragebogen entwickelt (www.mdt-parkinson.de).

Innovatives, dual wirkendes Safinamid als Add-on

Bessert Motorik, Fluktuationen, Lebensqualität

Das seit Mai 2015 hierzulande als Zusatztherapie zu L-Dopa verfügbare Safinamid verfügt über einen einzigartigen dualen Ansatz: Bei Patienten mit Fluktuationen verlängern die dopaminerge Stimulation durch eine effektive MAO-B-Hemmung und die Dämpfung der exzessiven glutamatergen Transmission die On-Zeit und verkürzen die Off-Zeit, vorbestehende schwere Dyskinesien werden verringert. Dass motorische und nicht-motorische Symptome und damit auch die Lebensqualität verbessert werden, berichteten Parkinson-Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon beim DGN-Kongress 2015.

Das α -Aminoamid Safinamid mit seiner dualen, dopaminergen und nicht-dopaminergen Wirkweise stellt eine „New chemical entity“ dar und „nicht einen weiteren MAO-B-Hemmer, wie wir sie bisher kannten“, erläuterte Prof. Wolfgang Jost, Wolfach. Vor der Safinamid-Zulassung haben wir „zehn Jahre lang nichts Neues gehabt“.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Safinamid als Add-on zu L-Dopa bei fluktuierenden Patienten sind durch Studien über bis zu zwei Jahre belegt. Es erhöht die tägliche On-Zeit, verkürzt die Off-Zeit, bessert die motorischen Funktionen, kontrolliert Dyskinesien und steigert die Lebensqualität, fasste Jost zusammen.

Beispielsweise hatten 50 bzw. 100 mg/d Safinamid in der sechsmonatigen Studie 016 ($n = 669$) im Durchschnitt die On-Zeit (um 1,23 h

bzw. 1,28 h), die Motorik nach UPDRS III (-6,1 bzw. -6,9 Punkte), den klinischen Gesamteindruck und die Lebensqualität (unter 100 mg/d) signifikant gebessert. In der placebokontrollierten offenen Verlängerung 018 ($n = 544$) über zwei Jahre wurde die Langzeitwirksamkeit bestätigt: Unter Safinamid (50 bzw. 100 mg/d) nahm die tägliche On-Zeit um durchschnittlich 1,01 bzw. 1,18 h zu (Placebo: 0,5 h). Der LS-Mittelwert vs. Placebo betrug signifikante 0,67 h bzw. 0,83 h ($p = 0,0031$ bzw. $p = 0,0002$).

Darüber hinaus nahm bei 242 Patienten (36%) mit vorbestehenden mittelschweren bis schweren Dyskinesien (DRS-Wert > 4) deren Schwere unter 100 mg/d vs. Placebo signifikant ab (-1,22 Punkte; $p = 0,0317$), so eine Ad-hoc-Analyse. „Bei klinisch relevanten Dyskinesien

haben wir nicht nur keine Zunahme, wie wir das ja aus STRIDE-PD [zum COMT-Hemmer Entacapon] und ähnlichen Studien kennen, sondern sogar eine signifikante Abnahme“, hob Jost in Düsseldorf hervor.

„Wir müssen Begleiterkrankungen beachten und an Medikamenteninteraktionen denken“, betonte PD Dr. Karla Eggert, Marburg, zur Therapie älterer, multimorbider Patienten...„Die Verträglichkeit steht hier ganz im Vordergrund.“ Safinamid wird mit einer geringen Inzidenz an dopaminergen Nebenwirkungen allgemein sehr gut vertragen. Bei Älteren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich, regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme sind nicht notwendig. Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen ist gering, das kardiale Sicherheitsprofil (QT-Intervall) günstig. Auch Eggert begrüßte das neue Safinamid als „eine einzigartige Option für die Modulation dopaminerg und nicht-dopaminerg Systeme“ und „wertvolle Ergänzung im Praxisalltag“. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Parkinson-Therapie – die neue Generation“, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 25.9.2015. Veranstalter: Zambon Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151490

Mild Cognitive Impairment bei Parkinson

Kognition korreliert eng mit BDNF

Italienische Neurologen fanden bei Parkinson-Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung („Mild Cognitive Impairment“, MCI) eine enge Korrelation zwischen der Kognition und den Konzentrationen des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

13 Parkinson-Patienten mit einer MCI (MMST aber ≥ 26 Punkte) unterzogen sich einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, in denen exekutive Funktionen, episodisches Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche und sprachliche Fähigkeiten geprüft wurden. Die BDNF-Serumspiegel wurden mittels ELISA bestimmt.

Der Studienhypothese entsprechend zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den BDNF-Konzentrationen und den als z-Scores ausgedrückten Testresultaten für die Aufmerksamkeit (p

$< 0,05$) und die Exekutivfunktionen ($p < 0,05$). Unter Letzteren fanden sich darüber hinaus signifikante Korrelationen zwischen BDNF-Spiegeln und dem Arbeitsgedächtnis und Selbstreflexion/Impulshemmung.

BDNF könnte sich zu einem Biomarker für die Kognition bei Parkinson-Patienten entwickeln. **JL**

5 Costa A et al.: Brain-derived neurotrophic factor... *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 253 [Epub 15. Sept.; doi: 10.3389/fnbeh.2015.00253]

Mehr Infos:
www.neuro-depesche.de/151480

Morbus Parkinson oder nicht?

¹²³IFP-CIT-SPECT schafft Klarheit

Die Dopamintransporter-Darstellung mittels ¹²³IFP-CIT-SPECT kann bei Verdacht auf ein Parkinson-Syndroms helfen, früh die richtige Diagnose zu stellen. Dies berichteten Neurologen auf einer Veranstaltung von GE Healthcare beim 88. DGN-Kongress.

Lange vor den ersten, oft unspezifischen Parkinson-Symptomen degenerieren dopaminerge Neuronen in der S. nigra, es kommt zu Dopaminstörungen in den Basalganglien, so *Prof. Lars Timmermann*, Köln.

Die gut evaluierte SPECT-Bildgebung mit ¹²³I-Ioflupan ermöglicht eine zuverlässige visuelle Beurteilung des präsynaptischen dopaminergen Systems. Es bindet am Dopamintransporter im Corpus striatum und macht den Verlust funktionsfähiger dopaminergener Neuronen sichtbar, so *Timmermann*. Eine (einseitig) verminderte Anreicherung spricht für ein Parkinson-Syndrom, eine bilateral gute Anreicherung dagegen. „Mit DaTSCAN™ können wir die Parkinson-Erkrankung relativ früh sicher diagnostizieren.“

Laut S3-Leitlinie ist die Abgrenzung von einem essenziellen Tremor (ET) eine Indikation für den Einsatz des FP-CIT-SPECT. Angesichts einer ET-Prävalenz von 2 bis 5% „wird die Bedeutung dieser Differenzialdiagnose oft unterschätzt“, so *Timmermann*. Interessanterweise lassen sich mit dem Verfahren teilweise sogar der akinetisch und der tremor-dominante Parkinson-Typ voneinander unterscheiden. **mb**

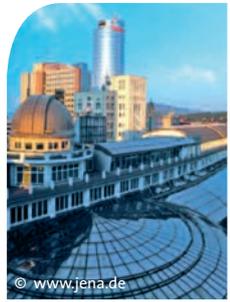
FACHPRESSEGESPRÄCH

„Parkinson-Syndrom: der klinische Wert von DaTSCAN™ und aktuelle Entwicklungen“, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. Sept. 2015. Veranstalter: GE Healthcare

¹²³I-IFP-CIT: DaTSCAN™
Mehr Infos:
www.neuro-depesche.de/151248

DER
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT
FÜR EPILEPTOLOGIE e. V.

conventus
CONGRESS MANAGEMENT



© www.jena.de



© Jan-Peter Kasper/FSU Jena

Tagungspräsident

Prof. Dr. Ulrich Brandl
Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Kochstraße 2
07745 Jena

Ansprechpartner

Fortbildungsakademie
Prof. Dr. Martin Holtkamp
Charité – Universitäts-
medizin Berlin
Klinik für Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Veranstalter

Deutsche Gesellschaft für
Epileptologie e. V.
Reinhardtstraße 27C
10117 Berlin
www.dgfe.info

Tagungsort

Campus der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Ernst-Abbe-Platz
07743 Jena

Deadline

Frühbucher-Deadline: 05. Februar 2016

Online-Anmeldung unter: www.epilepsie2016.de



2.–5. MÄRZ 2016 • JENA



CAVE Intrauterine Antiepileptika-Exposition

Schlechterer Apgar-Score der Kinder

In der Epileptologie stellt die Behandlung Schwangerer eine große Herausforderung dar. In der Nutzen-Risikoabwägung wird sich oft für eine Fortführung der Antiepileptika-Behandlung entschieden. Bei pränatal gegenüber diversen Antiepileptika exponierten Neugeborenen wurde in einer populationsbasierten Kohortenstudie die Folgen auf den Apgar-Score geprüft – und welche Antiepileptika diesen besonders beeinflussen.

Die Wissenschaftler der Universitätsklinik Aarhus glichen verschiedene Datensätze miteinander ab: Der Apgar-Wert aller 677 021 Einzelgeburten (1997–2008) wurde dem dänischen Geburtsregister entnommen, die Antiepileptika (AED)-Verschreibung dem Register für Medizinprodukte und die Epilepsiefälle unter den Müttern dem Krankenhausregister. Alle Ergebnisse wurden auf das Alter der Mütter und ihren Nikotinkonsum adjustiert.

Ein Apgar-Wert von 9–10 sind optimal, bei Scores von 5–8 gilt das Neugeborene als gefähr-

det, bei < 5 als akut lebensgefährdet. Im Gesamtkollektiv wiesen 1,7% der Kinder einen Apgar-Score ≤ 7 auf. Unter den 2906 AED-exponierten Kindern waren dies 1,9% ($n = 55$) gegenüber 1,3% ($n = 8797$) der 674 115 Kinder ohne Exposition. Das adjustierte Relative Risiko (aRR) war um 41% erhöht (RR: 1,41; 95%-KI: 1,07–1,85). Beschränkt auf die 2215 Kinder von pränatal Epilepsie-kranken Müttern lag das aRR eines niedrigen Apgar-Scores unter AED-Exposition bei 1,34 (95%-KI: 0,90–2,01).

Alle AED gingen tendenziell mit einem verringerten Apgar-Wert einher, besonders stark und signifikant waren die Effekte (gegenüber nicht-exponierten Kindern) von Topiramaten (unadjust. RR: 2,97; 95%-KI: 1,26–7,01) sowie von Carbamazepin und Valproat (unadjust. RR: 1,86; bzw. 1,85). In der Subgruppe von Neugeborenen pränatal Epilepsie-kranker Mütter fiel nur der Effekt von Carbamazepin signifikant aus. JL

Christensen J et al.: Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007425 [Epub: 10 Sept.; doi: 10.1136/bmjopen-2014-007425]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151481



Zertifizierungsfrage 5:
Das adjustierte Relative Risiko (aRR) für einen Apgar-Score ≤ 7 unter allen AED-exponierten Kindern war erhöht um

- A 34%
- B 41%
- C 85%
- D 86%
- E 197%

Zertifizierungsfrage 6:
Was trifft auf das Risiko für einen Apgar-Score ≤ 7 zu?

- A durch alle AED signifikant erhöht
- B nur durch Topiramaten signifikant erhöht
- C nur durch Valproat signifikant erhöht
- D nur durch Carbamazepin und Valproat signifikant erhöht
- E durch alle AED tendenziell erhöht

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

KOMMENTAR

Während das relative Risiko für einen niedrigen Apgar-Score bei AED-Exposition deutlich um 41% erhöht war, lag das absolute Risiko lediglich bei < 2%, betonen die Autoren. Die Analyse der einzelnen Wirkstoffe zeigte, dass es sich um keinen Klasseneffekt der Antiepileptika handelt. Demnach sollte die Nutzen-/Risiko-Abwägung bei Schwangeren besonders bei einer Therapie mit Carbamazepin sorgfältig erfolgen. Ein niedriger Apgar-Wert kann die Mortalität und (neurologische) Morbidität deutlich erhöhen.

„Functional connectivity networks“

EEG-Tool erlaubt automatisierte Diagnose

Einen probabilistischen Ansatz zur Diagnose einer Epilepsie bei Kindern unter automatisierter Auswertung der EEG-Daten in Bezug auf die „Functional connectivity networks“ (FCN) stellten US-Wissenschaftler vor.

Bei diesem technisch/mathematisch komplexen Verfahren werden die (zeitlich hoch aufgelösten) EEG-Daten in Multikanal-EEG-Segmente zerlegt, die auf epilepsietypische Merkmale analysiert und anhand der Elektrodenabstände in einen räumlichen Zusammenhang mit verschiedenen Kortexarealen gestellt werden. Daraus lassen sich funktionelle Konnektivitätsnetzwerke (FCN) konstruieren, die nach einem „Mapping“ in Graphen automatisiert auf die Epilepsiewahrscheinlichkeit analysiert werden können. Mit diesem Verfahren wurden in einer kleinen Pilotstu-

die nun die EEG-Daten von elf Kindern mit einer Epilepsie und 7 Kontrollpersonen ausgewertet. Epilepsie-typische Segmente konnten mit einer Sensitivität von 77,4% und einer Spezifität von 96,7% (Genauigkeit: 81,3%) identifiziert werden.

Es ergab sich in der durchschnittlichen Konnektivitätsstärke der FCN ein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Bei zwei fälschlich als gesund klassifizierten Patienten konnte eine pädiatrische Epilepsie hier mit einer Sensitivität von 81,8% und einer Spezifität von 100%, mithin

KOMMENTAR

Feintuning der Algorithmen und Replikation in größeren Studien vorausgesetzt, kann eine Epilepsie mit diesem automatisierten FCN-Verfahren offenbar ressourcenschonend und sehr zuverlässig diagnostiziert werden – ohne Langzeit-EEG-Aufzeichnungen, ohne persönliche zeitaufwändige EKG-Beurteilungen und ohne zusätzliche invasive Maßnahmen.

einer Genauigkeit von 88,8% diagnostiziert werden – ohne jegliche Kenntnis der klinischen Merkmale der Patienten. JL

Sargolzaei S et al.: A probabilistic approach for pediatric epilepsy diagnosis using brain functional connectivity networks. *BMC Bioinformatics* 2015; 16 (Suppl 7): S9 [Epub 23. Apr.; doi: 10.1186/1471-2105-16-S7-S9]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151482

Längsschnittstudie bei Jugendlichen

„Heavy drinking“ stört die Hirnentwicklung – bei Jungen und bei Mädchen

Dass jeder Vollrausch Hirnzellen kostet, ist eine Volksweisheit. Kalifornische Psychiater fanden nun in einer Längsschnitt-MRT-Studie heraus, dass ein „Heavy drinking“ bei Jugendlichen die normale Hirnentwicklung beeinträchtigt und zu beträchtlichen morphologischen Veränderungen führt. Betroffen waren in verschiedenen Regionen und Strukturen sowohl die graue als auch die weiße Substanz.

Longitudinal untersucht wurden Volumenveränderungen der grauen Substanz (Gray matter, GM) und der weißen Substanz (White matter, WM) bei 134 Jugendlichen. Von ihnen hatten im Zeitraum von ungefähr 3,5 Jahre 75 Adoleszente ein „Heavy drinking“ entwickelt, definiert als ≥ 5 Drinks zu einer Gelegenheit in den letzten zwei Wochen nach Eigenangaben im Customary Drinking and Drug Use Record. Die übrigen 59 Jugendlichen blieben bei einem sehr geringen oder keinem Alkoholkonsum. Moderat trinkende Adoleszente waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Alle unterzogen sich im Alter zwischen 12 und 24 Jahren zwei bis sechs MRT-Aufnahmen und wurden insgesamt über acht Jahre nachbeobachtet. Ermittelt wurden Volumenveränderungen von Neokortex, Allokortex und diversen WM-Strukturen.

Gegenüber den kaum/nicht trinkenden Kontrollen zeigten die Jugendlichen mit „Heavy drinking“ eine signifikant beschleunigte Verringerung der GM im Gesamt-Neokortex ($p = 0,013$), insbesondere in den frontalen ($p = 0,019$), lateral frontalen ($p = 0,013$) und temporalen ($p = 0,001$) Kortizes. Volumenveränderungen von Insula und Zingulum unterschieden sich zwischen den Gruppen dagegen nicht signifikant. Außerdem ergab sich bei Jugendlichen mit schwerem Trinken ein signifikant abgeschwächtes WM-Wachstum im Corpus callosum und der Pons.

Diese Veränderungen waren weitgehend unabhängig vom Konsum von Marihuana und anderen illegalen Drogen. Männliche und weibliche Ju-

gendliche zeigten im Übrigen mit wenigen Ausnahmen (eine GM-Abnahme im Temporallappen war nur bei den Jungen signifikant, nicht bei den Mädchen) sehr ähnliche Muster der Hirnveränderungen. **NW**

█ Squeglia LM et al.: Brain development in heavy-drinking adolescents. Am J Psychiatry 2015; 172(6): 531-42

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151491

KOMMENTAR

Während der Adoleszenz spielen sich im Gehirn wichtige Reifungs- und Umstrukturierungsprozesse ab. Bedingt durch eine neuronale „Bereinigung“ kommt zu einer physiologischen Verringerung der grauen Substanz, und durch Myelinisierung und zunehmende Ausdehnung von Axonen wächst die weiße Substanz. In dieser Studie wurden Hirnmorphometrie und Alkoholkonsum über längere Zeiträume und in einer größeren Gruppe von Adoleszenten als je zuvor untersucht. Die festgestellten alkoholbedingten Hirnveränderungen, die – zumindest teilweise – mit Befunden von chronisch Alkoholabhängigen übereinstimmen, sollten wachrütteln und angesichts der vielen „Koma-Trinker“ helfen, ein schweres Trinken bei Jugendlichen stärker in den präventiven und therapeutischen Fokus rücken.

... 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/140360)

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

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

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

Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Schicken Sie mir eine Rechnung über 64 € zzgl. 11 € Inlandsporto; Auslandsporto: 21,50 €. 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



Metaanalyse bei Demenzkranken

Helfen Psychotherapien gegen Angst und Depression?

Bei Patienten mit manifester Demenz wurde anhand einer Metaanalyse untersucht, ob bzw. in welchem Umfang psychologische Therapien die häufig begleitende Angst und Depression verringern können.

Aufgrund zahlreicher methodischer Mängel konnten nur sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit zusammen 439 Teilnehmern mit Demenz identifiziert und ausgewertet werden. Bei 216 waren eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT), eine interpersonelle Therapie, multimodale Interventionen (einschließl. spezifischer psychologischer Therapien) oder eine Beratung eingesetzt worden. Ausgeschlossen waren u. a. körperliche Übungen, Pharma-, Musik-, Drama- oder Bibliothherapien.



Gegenüber der Kontrollkondition (n = 233; meist „Standardbehandlung“) wurden Depression und Angst als Primärparameter reduziert. Dabei war die Evidenz für die Wirksamkeit auf depressive Symptome mittelgradig und auf Angstsymptome eher gering. So fiel die Verrin-

gerung der depressiven Symptome (nach etablierten Ratingskalen) mit einer standardisierten durchschnittlichen Differenz (SMD) von -0,22 signifikant zugunsten der psychologischen Behandlungen (sechs Studien) aus – mit nur geringer Heterogenität zwischen den Studien (I²: 21%).

Auch die Reduktion der Angstsymptome im Arzturteil (z. B. nach der Rating Anxiety in Dementia Scale; zwei Studien; n = 65) fiel mit einer durchschnittlichen Differenz von -4,57 zugunsten der psychologischen Interventionen aus. In der Patientenbewertung (zwei Studien; n = 65) zeigte sich dagegen ebenso wenig ein signifikanter Effekt (SMD: 0,05) wie im Angehörigenurteil zur Reduktion im NPI-Item Angst (eine Studie; n = 26) mit -2,40 Punkten. Keine signifikanten Thera-

Neuropsychologische Tests und MRT-Befunde

Resilienzfaktoren gegen Kognitionsabbau

Eine „kognitive Reserve“ scheint vor einer Demenzentstehung zu schützen. Britische Forscher untersuchten nun bei älteren Menschen, ob sich Zusammenhänge zwischen einer Resilienz gegenüber kognitiven Verschlechterungen und verschiedenen Bildungsbefunden erkennen lassen.

In Rahmen der Whitehall II Imaging-Substudie wurden 208 Personen (169 Männer) im Durchschnittsalter von 69,2 Jahren neuropsychologisch und mittels 3 Tesla-Geräts kernspintomographisch untersucht. Geblindet bewertet wurden die globale und Hippokampus-Atrophie sowie Veränderungen der periventrikulären und tiefen weißen Substanz.

Im Beobachtungszeitraum entwickelte keiner der Teilnehmer eine klinische Demenz, aber 46 (22,1%) zeigten im Screening mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mit Werten < 26 eine deutliche kognitive Verschlechterung. Die Betroffenen waren geringfügig älter, unterschied-

den sich aber in anderen demographischen und klinischen Variablen kaum.

Die Studienteilnehmer wiesen viele Hirnveränderungen im MRT auf, die kognitiv Beeinträchtigten insbesondere eine Atrophie der periventrikulären weißen Substanz und des Hippokampus. Nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status, Ausbildungsjahre und prä-morbiden IQ korrelierte – im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Hirnparametern – nur eine Hippokampus-Atrophie mit den MoCA-Werten.

Der weiteren Auswertung an den Personen mit Hippokampus-Atrophie zufolge schützen ein hoher sozioökonomischer Status (Odds Ratio für

KOMMENTAR

Immerhin lässt sich die Depression von Demenzpatienten mit üblichen psychotherapeutischen Maßnahmen senken, die Angstsymptome weniger. Zur Beeinflussung von Begleitsymptomen, Lebensqualität und anderen Problemen fehlen offenkundig methodisch hochwertige Studien.

piewirkungen fanden sich in den sekundären Studienendpunkten wie Lebensqualität, Verrichtung von Alltagstätigkeiten, neuropsychiatrischer Symptomatik, Kognition und Depression der Angehörigen in der Selbstbewertung. JL

Orgeta V et al.: Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2015; 207(4): 293-8

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151492

Zertifizierungsfrage 7: Welche Aspekte wurden bei den Demenzkranken signifikant gebessert

- A Depressive Symptome im Arzturteil
- B Angstsymptome im Patientenurteil
- C Lebensqualität
- D Verrichtung von Alltagstätigkeiten
- E Depression der Angehörigen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

den kognitiven Abbau: 0,46; p = 0,048) und ein hoher prä-morbider IQ (Odds Ratio für den kognitiven Erhalt: 2,19; p = 0,045) signifikant vor einer Kognitionsverschlechterung, aber keiner der übrigen Variablen einschließlich der einer längeren Ausbildung. JL

Topiwala A et al.: Resilience and MRI correlates of cognitive impairment in community-dwelling elders. Br J Psychiatry 2015; 207(5): 435-9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151483

Zertifizierungsfrage 8: Welches Patientenmerkmal wurde als Resilienzfaktor identifiziert?

- A Alter
- B Geschlecht
- C Ausbildungsjahre
- D prä-morbider IQ
- E alle vorgenannten Merkmale

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Erwachsene mit ADHS

Tagesmüdigkeit und Unfallrisiko

Forscher untersuchten bei erwachsenen ADHS-Patienten nun das Unfallrisiko im Straßenverkehr und mögliche Zusammenhänge mit der bei ADHS-Kranken offenbar vermehrten Tagesmüdigkeit.

36 140 regelmäßige Autobahn-Benutzer nahmen an einer Internetbefragung teil und gaben Auskunft über (Beinahe-)Unfälle, Schlafbeschwerden, Müdigkeit und Ablenkung am Steuer und ADHS-Symptome (nach der Adult ADHD Self-Report Scale). 1,7% berichteten aus dem letzten Jahr auf Unaufmerksamkeit zurückgehende und 0,3% einschlafbedingte Unfälle. 3,7% litten unter einer schweren Tagesmüdigkeit (Score der Epworth Sleepiness Scale >15).

Die 1543 Fahrer (4,3%), die ADHS-Symptome angaben, hatten gegenüber den übrigen ein signifikant um 24,0% höheres Unfallrisiko (9,3% vs. 5,5%; adjustierte Odds Ratio: 1,24; $p < 0,021$). Dabei berichteten 14,2% der Fahrer mit ADHS-Symptomen eine schwere Tagesmüdigkeit, aber nur 3,2% der Fahrer ohne ADHS – dem entsprechend häufiger wurde auch eine starke Müdigkeit am Steuer, die sie im letzten Monat zu einem Stopp zwang, von Ersteren häufiger angegeben (20,5% vs. 7,3%). Fahrer mit ADHS räumten auch häufigere Unaufmerksamkeits- bzw. einschlafbedingte Beinahunfälle ein (adj. OR: 1,9 bzw. 1,4; jeweils $p < 0,0001$) als Fahrer ohne ADHS-Symptome. Der Anteil an Beinahunfällen aufgrund starker Müdigkeit am Steuer betrug 10,3% bei den Fahrern mit vs. 4,2% bei den Fahrern ohne ADHS. **JL**

S Philip P et al.: Attention deficit hyperactivity disorder symptoms, sleepiness and accidental risk in 36140 regularly registered highway drivers. PLoS One 2015; 10(9): e0138004 [Epub 16. Sept.; doi: 10.1371/journal.pone.0138004]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151484

Zertifizierungsfrage 9: Bei Fahrern mit ADHS-Symptomen war das Unfallrisiko erhöht um

- A 24%
- B 20,5%
- C 14,2%
- D 10,3%
- E 9,3%

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Gewichtsentwicklung nach der Geburt

Jungen sind häufiger übergewichtig, aber nicht adipös

Epidemiologische Studien konnten einen Zusammenhang zwischen ADHS und Übergewicht feststellen. Nun haben Forscher aus Polen genauer untersucht, welche Rolle das Geburtsgewicht bei der späteren Entwicklung von Übergewicht und ADHS spielt und ob Stimulanzien einen Einfluss haben.

In der Querschnittstudie wurden 615 Jungen im Alter zwischen 6 und 18 Jahren eingeschlossen, 219 Kinder ($11,2 \pm 2,7$ Jahre) mit und 396 ($10,8 \pm 2,8$ Jahre) ohne ADHS. Neben dem Geburtsgewicht (niedrig: < 2500 g; normal; $2500-4000$ g; hoch $> 4,000$ g) und aktuellem BMI wurden Variablen wie das elterliche Einkommen, Ausbildungsstatus und Wohnort sowie ADHS-Typ, Komorbiditäten (Depression) und Medikamenteneinnahme der Kinder und Jugendlichen erfasst.

In der ADHS-Gruppe ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine mehr als doppelt so hohe Rate an niedrigem Geburtsgewicht (8,2% vs. 3,0%; $p = 0,02$). Die untergewichtigen Kinder waren auch später praktisch nie übergewichtig (0% vs. 12,1% bzw. 12,5% bei den Kindern mit normalem/erhöhtem Geburtsgewicht, $p = 0,04$).

Dessen ungeachtet lag Übergewicht/Adipositas zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 22,4% der ADHS-Kinder vor, aber nur bei 13,9% der Kinder ohne ADHS ($p = 0,007$). Dies betraf hauptsächlich ein Übergewicht (17,3% vs. 8,3%; $p < 0,001$), während Fettleibigkeit (5,0% vs. 5,6%; $p = 0,78$) bei den Buben mit und ohne ADHS nicht signifikant unterschiedlich ausfiel, ebenso wenig wie ein Untergewicht (2,3% vs. 1%; $p = 0,21$).

Insgesamt nahmen 79 der Jungen mit ADHS (36,1%) Stimulanzien ein. Gegenüber den übrigen ergab sich in der Rate an Übergewicht/Adipositas (22,4% vs. 22,8%; $p = 0,91$) und im BMI ($p = 0,80$) ebenso wenig ein signifikanter Unterschied wie in allen anderen berücksichtigten Variablen.

KOMMENTAR

Obwohl Jungen mit ADHS häufiger ein niedriges Geburtsgewicht aufweisen als die gesunden Buben, sind sie später – unabhängig von allen anderen Variablen – zu einem deutlich größeren Anteil übergewichtig.



Insgesamt blieb nach Kontrolle auf alle anderen Variablen eine signifikante Risikoerhöhung für ein Übergewicht in der ADHS-Gruppe erhalten, die Odds Ratio dafür betrug 2,44 (95%-KI: 1,38–4,29; $p = 0,002$). Auf eine Adipositas traf dies aber nicht zu. **NW**

S Hanç T et al.: ADHD and overweight in boys: cross-sectional study with birth weight as a controlled factor. Eur Child Adolesc Psychiatry 2015; 24(1): 41-53
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/150248

Zertifizierungsfrage 10: Was stimmt für Jungen mit ADHS (vs. Kontrollen) nicht(!)?

- A häufiger niedriges Geburtsgewicht
- B höhere Rate an Übergewicht (6–18 Jahre)
- C höhere Rate an Adipositas (6–18 Jahre)
- D nicht signifikant erhöhte Rate an Untergewicht (6–18 Jahre)
- E kein signifikanter Einfluss der Stimulanzien auf den BMI

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Therapie von Erwachsenen mit ADHS

MPH bessert nicht nur die Kernsymptome

In der Pharmakotherapie der ADHS ist Methylphenidat (MPH) der Goldstandard. Das Krankheitsbild, die aktuellen Diagnosekriterien und Behandlungserfahrungen mit retardiertem MPH erläuterten ADHS-Experten auf einem Meet-the-experts-Treffen von Medice im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2015 in Berlin.

ADHS „ist nach wie vor eine klinische Diagnose“, erläuterte Prof. Michael Rösler, Hamburg. Nach DSM-5 müssen 10 von 18 psychopathologischen Kriterien erfüllt sein. Diagnoseerleichternd wirkt, dass die Symptomatik spätestens im 12. und nicht mehr im wie früher im 6. Lebensjahr nachweisbar sein muss. Das Diagnostool IDA-R mit seinen validierten Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen kann bei der systematischen Diagnostik helfen, so Rösler.

Eine ADHS geht mit zahlreichen Einschränkungen einher, es besteht das Gefühl einer geringen Selbstverfügbarkeit und eines niedrigen Selbstwerts. U. a. leiden ADHS-Kranke oft unter Störungen des Sozialverhaltens – und neigen zu reaktiver Gewalt. „Delinquenz ein komplizierender Faktor“, betonte Rösler in Berlin. Außerdem ist „die Wahrscheinlichkeit, dass die ADHS-Patienten eine normale Lebensspanne durchschreiten, deutlich verringert“. Einer dänischen Studie zufolge ist die Mortalität um 50% erhöht, die meisten ADHS-Kranke kommen dabei durch Unfälle ums Leben.

Zur Behandlung der adulten ADHS ist den internationalen evidenzbasierten Leitlinien zufolge MPH das Mittel der ersten Wahl, erst danach kommt Atomoxetin in Betracht. In seiner retardierten Form reduziert MPH die Kernsymptomatik der ADHS und beeinflusst Begleitphänomene wie die emotionale Dysregulation und auch die Alltagsfertigkeiten positiv. Dies zeigten die klinischen Studien EMMA und QUMEA. Die Effektstärke ist hoch, sie liegt Metaanalysen zufolge bei 0,42 bis 0,9 (Cohens's d). Sehr vorteilhaft fällt außerdem die Number needed to treat mit nur 3 (Patienten) aus. In der Beobachtungsstudie IDEA an 468 Patienten ergab sich eine ungeheuer hohe Effektstärke von 1,72.

Die „störungsspezifische Therapie“ mit retardiertem MPH beginnt Rösler mit 10 mg/d und erhöht die Dosis nach klinischen Erfordernissen in Wochenschritten um weitere 10 mg/d bis zur

empfohlenen Höchstdosis von 80 mg/d, in Einzelfällen auch darüber. Hierzulande erhalten viele Patienten weniger als 40 mg/d, Rösler vermutet, dass in vielen Fällen eine Unterdosierung vorliegt.

„Die Patienten sind oft sehr glücklich, wenn sie besser funktionieren“, berichtete Prof. Esther Sobanski, Bad Dürkheim, aus ihren Behandlungserfahrungen, und bekommen auch von ihrem Umfeld positive Rückmeldungen. Sie schilderte anhand von Fallbeispielen aus ihrer Klinik, dass eine ADHS durchaus auch bei komorbider Depression, Posttraumatischer Belastungsstörung und Alkoholabhängigkeit erfolgreich mit MPH behandelt werden kann.

Die „subjektiv empfundene Wirksamkeit“ der Pharmakotherapie ist ein wichtiger Faktor für die – oft problematische – Adhärenz der Patienten. Und schließlich ist die medikamentöse Therapie nach Sobanskis Worten „für viele Patienten der Einstieg, um eine Psychotherapie erst möglich zu machen“.

JL

MEET-THE-EXPERTS

„MPH, effektive Symptomkontrolle und Titration“, DGPPN, Berlin, 26. Nov. 2015. Veranstalter: Medice retardiertes Methylphenidat: Medikinet® retard, Medikinet® adult

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151493



"MALPRACTICE? BUT WE ONLY DID ONE LITTLE THING WRONG. LOOK AT ALL THE THINGS WE DID RIGHT."

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 Hellinger

Anzeigenleitung:

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

Anzeigenverwaltung: Alfred Neudert

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

Anzeigenpreisliste: 2015 vom 1. Okt. 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p.a. 64 € zzgl. 11,00 € Inlandspporto; Auslandspporto: 21,50 € ISSN: 1435-5515

Copyright: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH, 2015, München

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI, Der Medizin-Verlag, 2015



I-MED

geprüft Studie 2014

Neueste Studienergebnisse

tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

60. WISSENSCHAFTLICHE JAHRESTAGUNG



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE
NEUROPHYSIOLOGIE UND FUNKTIONELLE BILDGEBUNG



Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

16.-19. MÄRZ 2016 • DÜSSELDORF

mit Richard-Jung-Kolleg – Fortbildungsakademie –
und II. International Conference on Deep Brain Stimulation
www.dbs-conference.de



www.dgkn-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

UNTERSTÜTZUNG

Desitin: EPI-Vista® und mehr ...

■ Mit dem online laufenden elektronischen Behandlungskalender Epilepsie EPI-Vista®, der von der DESITIN Arzneimittel GmbH kostenlos zur Verfügung gestellt wird, können Patienten ihre Anfälle, Medikamente mit Dosierungen, mögliche Begleiterscheinungen und viele weitere Parameter dokumentieren. Durch die telemedizinische Vernetzung mit der Arztversion von EPI-Vista® können die Patientenakten geführt und mit den jeweiligen Kalendern der Patienten synchronisiert werden. Über eine Nachrichtenfunktion des Programms kann der behandelnde Arzt direkt mit seinen Patienten kommunizieren. Dieser Baustein einer modernen Versorgung von Epilepsie-Patienten zeichnet sich durch einen sicheren Datenschutz aus.

Mit einer weiteren Initiative widmet sich Desitin den Epilepsie-Patienten: In dem auf der Firmenseite ins Leben gerufenen Kunst-Forum werden Beispiele für das Epilepsiemotiv in der Kunst dargestellt. Dabei soll u. a. auf positive Momente verwiesen werden, um Vorurteile gegenüber der früher besonders stark stigmatisierten Krankheit auszuräumen. *Dr. med. Hansjörg Schneble*, anerkannter Fachmann für die Geschichte der Epilepsie und Epileptologie sowie der Kunst

und Literatur, bespricht und deutet die abgebildeten Kunstwerke. Näheres unter: www.desitin.de/kunstforum-neu.

THERAPIE-OPTIONEN

Umfassende Wirkung von Aripiprazol-Depot

■ Neben der Verbesserung der Psychopathologie und des sozialen Funktionsniveaus von schizophren erkrankten Menschen zählen die Erhöhung des subjektiven Wohlbefindens und der Lebensqualität zu den wichtigsten Zielen der Langzeittherapie. Das atypische Antipsychotikum in Depotform (Abilify Maintena®; Lundbeck und Otsuka) wird diesen patientenrelevanten Zielen gerecht. In der Head-to-Head-Studie QUALIFY besserte Aripiprazol-Depot über 28-Wochen die Lebensqualität (nach der Skala Heinrichs-Carpenter Quality of Life, QLS) deutlich stärker als Paliperidonpalmitat. Einer Subgruppenanalyse zufolge profitieren besonders die jüngeren Patienten (≤ 35 Jahre). Dies spricht dafür, die Therapie mit Aripiprazol-Depot möglichst frühzeitig zu beginnen.

PHARMA NEU

Duloxetin von Zentiva

■ Duloxetin ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Inhibitor (SNRI) zur Behandlung depressiver

Erkrankungen und der Belastungs(harn)inkontinenz bei Frauen. Zentiva, das Generika-Unternehmen von SANOFI in Europa, hat sein Profolio nun um diesen SNRI erweitert: Seit dem 1. Okt. ist in Deutschland Duloxetin Zentiva® (30 mg und 60 mg) zur Therapie von depressiven Erkrankungen erhältlich und Duloxetin Zentiva® (20 mg und 40 mg) zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungs(harn)inkontinenz. Die beiden Medikamente (magensaftresistente Hartkapseln) stellen eine kostengünstige Generika-Alternative zu Cymbalta®/Ariclaim® bzw. Yentreve® dar und sind voll austauschfähig. Diese Generika von Zentiva erfüllen die hohen Qualitätsstandards von Sanofi.

NEUE STUDIENDATEN

Ocrelizumab bei RRMS und PPMS wirksam

■ Ocrelizumab (Roche) ist ein noch in klinischer Prüfung befindlicher humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv und gezielt gegen CD20-positive B-Zellen gerichtet ist. Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm umfasst die Studien OPERA I und II bei 1656 Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) und ORATORIO bei 732 Patienten mit primär progredienter MS (PPMS). Deren positive Resultate wurden jüngst beim 31. ECTRIMS-Kongress vorgestellt: Gegenüber IFNβ-1a (44 µg) reduzierte Ocrelizumab (600 mg, i.v., alle sechs Monate) die Schubrate (ARR) über zwei Jahre um 46 bzw. 47% und das Risiko für das Fortschreiten der Behinderung über 12 und 24 Wochen um 43 bzw. 37%. Außerdem wurden die Zahl Gd-anreichernder T1-Läsionen um 94 bzw. 95% und die neuer/vergrößerter hyperintenser T2-Läsionen um 77 bzw. 83% verringert. In ORATORIO reduzierte Ocrelizumab die über mindestens 12 bzw.

24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression der PPMS-Patienten nach EDSS gegenüber Placebo signifikant um 24 bzw. 25%. U. a. wurden über 120 Wochen auch die 25-Fuss-Gehzeit (um 29%) und die Rate des Hirnvolumenverlustes (um 17,5%) vermindert. Für die Zulassung von Ocrelizumab bei RRMS- und PPMS-Patienten werden diese Studiendaten Anfang 2016 bei Zulassungsbehörden weltweit zur Prüfung eingereicht.

KOOPERATION

deprexis®24 von SERVIER und GAIA

■ deprexis®24 ist ein interaktives web-basiertes Psychotherapie-Programm auf Basis der kognitiven Verhaltenstherapie zur Unterstützung der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen. Seine Wirksamkeit wurde bislang in acht Studien mit mehr als 4000 Patienten nachgewiesen. Im klinischen Alltag erreicht deprexis®24 Effektstärken, die Psychopharmaka und Psychotherapien vergleichbar sind. deprexis®24 ist darüber hinaus das einzige Programm seiner Art, das vollumfänglich auf nahezu jedem webfähigen Endgerät (PC, Tablet, Smartphone etc.) genutzt werden kann. Jetzt haben sich der Arzneimittelhersteller SERVIER und die GAIA AG auf eine Vertriebskooperation geeinigt: Dabei hat SERVIER die wissenschaftliche Betreuung sowie alle Vertriebs- und Marketingaufgaben übernommen, während sich GAIA künftig wieder auf den Bereich Forschung und (Weiter-)Entwicklung konzentrieren wird. Seit Ende Nov. 2015 wird das CE-zertifizierte Medizinprodukt in Deutschland unter der Marke „deprexis®24“ vertrieben und ist unter www.deprexis24.de erreichbar. Alle bisherigen Lizenzen behalten ihre Gültigkeit, und laufende Studien werden fortgeführt. Auch zukünftig ist eine Verordnung über das Hilfsmittelrezept möglich.

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom Kongress der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**, 25.–28. Nov. 2015 in Berlin

CME: Vierjahresstudie: RLS-Zunahme bei **Morbus Parkinson**

Basistherapie der **Multiplen Sklerose:** Zusätzliches Östrogen reduziert die Schubrate signifikant

CME: Post-stroke-Depression und andere depressive Erkrankungen: Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Antidepressiva augmentiert: Zusätzliche Lichttherapie wirkt

CME: Vermehrte Online-Aktivitäten bei Kindern mit **ADHS:** Ersatz für soziale Kontakte?



Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



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

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



Kennziffer: ND122015

VNR: 2760909006130210012

Einsendeschluss: 30.01.2016

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Bei pränataler mütterlicher ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
2. Defizite in der Gesichtererkennung ...	S. 21	<input type="checkbox"/>				
3. In welchem Aspekt ...	S. 22	<input type="checkbox"/>				
4. Welcher Faktor war ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
5. Das adjustierte Relative Risiko ...	S. 28	<input type="checkbox"/>				
6. Was trifft auf das ...	S. 28	<input type="checkbox"/>				
7. Welche Aspekte wurden ...	S. 30	<input type="checkbox"/>				
8. Welches Patientenmerkmal wurde ...	S. 30	<input type="checkbox"/>				
9. Bei den Fahrern mit ...	S. 31	<input type="checkbox"/>				
10. Was stimmt für Jungen ...	S. 31	<input type="checkbox"/>				

7							
---	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO¹⁻³



XADAGO mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- ▶ erhöht die tägliche On-Zeit signifikant²
- ▶ kontrolliert Dyskinesien signifikant³
- ▶ verbessert motorische Funktionen signifikant²

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50mg bzw. 100mg/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatz zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbli. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschm., Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellenkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör., Parästhesie, Gleichgewichtsstörungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschm., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör., Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom, Vertigo; Herzklappen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschm., Arthralgie, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schm. i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektil. Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnostest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schm., Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythrospie, Augenblutung, Augenschm., Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schm. u. Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopecie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoid Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschm., Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschm., Gelenkschwell., Schm. d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschm., Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatohyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschm.; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR (Quick)-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niederer Dichte erhöht; Prellungen, Fettleibigkeit, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Februar 2015. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**

Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Fraunhoferstr.18 b, 82152 Planegg.