

NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater: Evidenzbasiertes Wissen – Studien – Kongresse



Parkinson

Mortalität unter Quetiapin und Pimavanserin

8

Multiple Sklerose

Kognitiver Abbau schon bei Diagnose vorhersagbar?

12

Kongress

71st Annual Meeting der AAN in Philadelphia

16/17

Kopfschmerz

Wirkt die Neuromodulation bei Migräne und CK?

19

Schizophrenie

„Dialogtherapie“ bessert Funktionsniveau

22

Depression

Head to head-Studie: Ketamin versus EKT

25

EMGALITY® – UND EINES DAVON IST MÖGLICH



DER DACKEL,
DER EINE
BIKERTOUR
MACHT.



DIE PATIENTIN,
DIE ANHALTEND^{\$}
WENIGER
MIGRÄNETAGE
HAT.

Der erste Antikörper zur Migräne-Prophylaxe*,
der an das Neuropeptid CGRP bindet¹

VERFÜGBAR SEIT 1. APRIL

Schnelle und anhaltende Reduktion der Migräne-Kopfschmerzstage^{2,3,4}

Deutliche Verbesserung der Lebensqualität^{4,5}

Sehr gute Verträglichkeit^{1,6}

Einfache subkutane Anwendung – 1x monatlich^{1,7,#}

NEU
zur Migräne-
Prophylaxe*

*Bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
#Die Anfangsdosis im ersten Monat umfasst 2 Injektionen zu je 120 mg
*In Studien wurden bis zu 12 Monate beobachtet^{4,8}

1. Aktuelle Emgality® Fachinformation. 2. Stauffer VL et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088. 3. Skjarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC et al. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018;91:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006640. 5. Ford J et al. Changes in Patient Functioning and Disability: Results from Two Phase 3 Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials Evaluating Galcanezumab for Episodic Migraine Prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). American Headache Society (AHS), 28. Juni – 1. Juli 2018, San Francisco, CA [60th Annual Scientific Meeting American Headache Society. Headache 2018;58(S2):61-215. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13306]. 6. Modifiziert nach Stauffer VL et al. Safety Data from Phase 3 Clinical Studies Comparing Galcanezumab and Placebo in Patients with Episodic and Chronic Migraine. 12th European Headache Federation Congress (EHF), September 28-30, 2018, Florence (Italy). 7. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795. 8. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188.doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2.

Zulassungsinhaber: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Bezeichnung der Arzneimittel:** Emgality 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Zusammensetzung:** arzneilich wirksamer Bestandteil: Jeder Fertigpen enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml Lösung Hilfsstoffe: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (> 1 von 10 Personen): Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle; Häufig (< 1 von 10 Personen): Vertigo, Obstipation, Pruritus; Gelegentlich (< 1 von 100 Personen): Urtikaria. **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Licht zu schützen. Emgality kann einmalig bis zu 7 Tage ungekühlt gelagert werden, wenn die Temperatur von 30 °C nicht überschritten wird. **Verschreibungspflichtig**
Stand der Information: November 2018

Lilly

Für einen Besuch unseres wissenschaftlichen Pharmareferenten
kontaktieren Sie uns gerne unter Schmerztherapie@Lilly.com.

Weitere Informationen unter: www.emgality.de

Emgality®
(Galcanezumab)

Heiße Zeiten – auch in der Medizin!

Liebe Leserin, lieber Leser, menschengemacht oder nicht: Es ist zu heiß! Dies zeigt sich in unseren, normalerweise mit Niederschlägen und üppiger Vegetation gesegneten Breiten (außer durch Bruttemperaturen in Arbeitsräumen) durch bedrohte Ernten. Aktuell wird von großer Wasserknappheit z.B. in Brandenburg und Hessen berichtet.



Anderenorts – mit dem Urlaubsflieger in zwei oder drei Stunden erreichbar – könnte die Situation kippen. Im Süden Europas brennen aufgrund der akuten Trockenheit ganze Wälder, und es drohen Probleme mit der Wasserversorgung der Menschen. Wieso? Die Bewässerung landwirtschaftlicher Flächen erfolgt zu einem erheblichen Anteil aus dem Grundwasser, dessen Spiegel in heißen Zeiten massiv sinkt. Dies wirkt sich auch auf weiter entfernte Seen und Flüsse aus. Beispielsweise werden im südwestlichen Spanien Früchte und Beeren für den Export (u.a. nach Deutschland) angebaut, die intensiv bewässert werden müssen – nicht selten durch illegale Tiefbrunnen. Auch Regionen in Griechenland, Italien, auf dem Balkan etc. sind von diesem sicher menschengemachten Phänomen betroffen. Gegensteuern will u.a. der auch in Deutschland aktive World Wildlife Fund (WWF) mit seinem Süßwasser-Programm und der Living European Rivers Initiative. Maßnahmen betreffen auch unser Konsumverhalten. Wasserknappheit ist darüber hinaus natürlich auch in gesundheitlicher Hinsicht von größter Relevanz: Es wird geschätzt, dass weltweit in jedem Jahr etwa 3,5 Mio. Menschen an den Folgen einer unzureichenden Wasserversorgung sterben.

Ohne sinnhafte Überleitung – außer, dass es immer noch zu heiß ist – möchte ich Ihre geschätzte Aufmerksamkeit auf die aktuelle Ausgabe der **NeuroDepesche** lenken. Wir haben erneut zahlreiche Studien für Sie in Kurzform referiert, darunter einige zum „Modern life“: Informieren Sie sich darüber, ob oder inwieweit die Darstellung von Suizid und Selbstverletzungen in den sozialen Medien zur Nachahmung anregt (S.6), und ob der Umgang mit Smartphone, Tablet etc. ältere Menschen vor einem kognitiven Abbau schützt (S.21). Lesen Sie auch die „Hot news“ vom diesjährigen AAN-Kongress in Philadelphia in unserem Bericht (S. 16/17), in dem zahlreiche neue/innovative Therapieansätze beschrieben werden. Den Kreis schließt unsere kleine STENO-Meldung „Klimawandel ist ein Notfall“ (S.21).

Das Team der **NeuroDepesche** wünscht Ihnen einen stets kühlen Kopf und eine anregende Lektüre – gern auch online!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

G-PUNKT GEFUNDEN

Wo sich der nach dem Gynäkologen Ernst Gräfenberg benannte Punkt höchster weiblicher Lust genau befindet, lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte Seite**“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 24 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

DIE DRITTE SEITE

Darstellung von Suizid in sozialen Medien: Experten und Eltern sind zu recht besorgt NEW MEDIA & SOCIETY 6

Autismus-Spektrum-Störung: KI-Brille verbessert das soziale Verhalten JAMA PEDIATR 6

PARKINSON-SYNDROME

CME Parkinson-assoziierte Psychosen: Erhöhte Mortalität unter Quetiapin und Pimavanserin? NEUROLOGY 8

„Dual Task“-Training: Gangparameter deutlich gebessert PLOS ONE 8

Kohortenstudie in Deutschland: Magen-Darm-Infekte erhöhen das Parkinson-Risiko GUT 9

Dual wirkendes Safinamid in Metaanalyse: Parkinson-assoziierte Schmerzen am stärksten verringert NEUROEPIDEMIOLOGY 9

ADHS

CME Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings: Spielt der ADHS-Subtyp eine Rolle? J CLIN MED 10

MULTIPLE SKLEROSE

Prognose-Abschätzung bei Diagnose: Lässt sich der kognitiven Abbau früh vorhersagen? J Neurol 12

Patienten mit SPMS in EXPAND: Siponimod bessert auch die Kognition 12

VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

CME Demenz: Hoher Bildungsgrad schützt. Aber gibt es die kognitive Reserve wirklich?

Migräne: Vitamine und Mineralien für die Prophylaxis: Systematisches Review und Metaanalyse

CME ADHS: Datenauswertung zu den Stimulanzien: Wie groß ist eigentlich die Psychosegefahr?

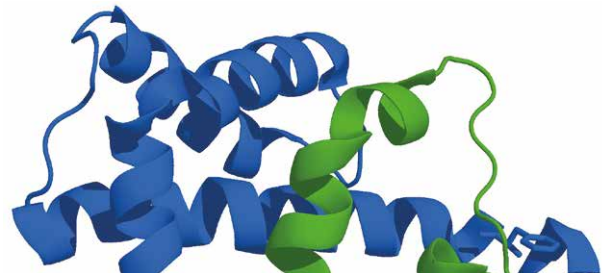
Schizophrenie: Verringert körperliches Training bei Ersterkrankten die Neuroinflammation? Spielt dabei Interleukin 6 eine Rolle?

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **NeuroDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 24 oder unter www.gfi-online.de/abo).

KONGRESS

71st Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Philadelphia ... KONGRESSBERICHT 16/17

KOPFSCHMERZ



CME Aktuelle Guidelines der EHF: Empfehlungen zum Einsatz der CGRP-AK J HEADACHE PAIN 18

Migräne und Cluster-Kopfschmerz: Wie wirksam sind Neuromodulations-Verfahren? J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 19

Migräne-Prophylaxe mit Fremanezumab in der Focus-Studie: Auch schwer behandelbare Patienten profitieren 19

EPILEPSIE

CME Therapierefraktärer Status epilepticus: Die VNS unterbricht den SE bei der Mehrheit der Patienten BRAIN STIMUL 20

„Electronic Dance Music“: Epileptische Anfälle durch Stroboskop BMJ OPEN 20

DEMENZIELLE SYNDROME



CME Heterogene Stichprobe älterer Menschen: Schützen Computer, Smartphone und Co. vor kognitivem Abbau? GERONTOL GERIATR MED 21

SCHIZOPHRENIE

CME Psychotherapie bei Psychose? „Dialogtherapie“
bessert Funktionsniveau FRONT PSYCHIATRY 22

VARIA

Nusinersen bei 5q-assoziiierter SMA: Möglichst früh
diagnostizieren und behandeln 23

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

CME BTX-A bei Schlaganfall-Patienten: Wird die
Extremitäten-Spastik verringert? 24

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

CME Schwere Major Depression: Ketamin versus EKT
in Head-to-head-Studie 25

IM FOKUS 10

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 18

STENO 21

SITE-SEEING 22

MED-INFO 26

IMPRESSUM 25

CME Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 27

SCHONMAL BEIM KONGRESS EINGENICKT?

Welche Faktoren das Risiko für
Kongress-Sekundenschlaf erhöhen
(neben Schummerlicht und
schlechten Dias), lesen Sie in
unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte Seite**“
erhalten Sie **nur als Abonnent** der
**NeuroDepesche exklusiv, gratis und
automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche**
mit dem Coupon auf Seite 24 in diesem
Heft oder schnell und komfortabel unter
www.gfi-online.de/abo

Darstellung von Suizid in sozialen Medien

Experten und Eltern sind zu recht besorgt

Nicht nur auf Instagram finden sich bildliche Darstellungen von Suiziden und Selbstverletzungen – häufig äußerst explizit. Wissenschaftler haben nun die Wirkung solcher Darstellungen untersucht. Es zeigte sich zwar kein echter „Werther-Effekt“, jedoch deuten die Ergebnisse auf problematische Folgen solcher Inhalte hin.

Dass eine ausführliche Beschreibung von Suizidmethoden in Wort und Bild in Tageszeitungen und TV Nachahmungseffekte begünstigen kann, wurde bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen. Im Abstand von rund einem Monat führten Wissenschaftler nun in den USA zu den Folgen von Suiziddarstellungen auf Instagram zwei webbasierte Befragungen an 729 Probanden (18 bis 29 Jahre) durch.

Mit 313 Usern (43 %) waren überraschend viele Befragte auf Instagram schon persönlich mit Suizid- oder Selbstverletzungsinhalten (z.B. Fotos von Personen, die sich „ritzen“, oder kurze Videos zu Suizidmethoden) in Kontakt gekommen. 20,1 %

von ihnen gaben sogar an, gezielt nach solchen Inhalten gesucht zu haben. Mehr als die Hälfte war zufällig darauf gestoßen.

An der Mehrheit der Nutzer mit einschlägigen Erfahrungen gingen die Darstellungen zu Suizid und Selbstverletzung nicht spurlos vorüber. Denn immerhin 63,9 % dieser User gaben bei der Befragung an, dass diese Inhalte sie emotional verstört haben. Im Querschnitt führte das Betrachten von Suizid- und Selbstverletzungsinhalten häufiger zu eigenen Suizidgedanken, stärkerer Hoffnungslosigkeit und weniger „Reasons for Living“ sowie zu mehr selbst-berichtetem selbst-verletzendem Verhalten. Eine Verstärkung dieser Para-



meter fand sich auch im Längsschnittergebnis. Das Fassen konkreter Suizidpläne wurde jedoch nicht beeinflusst. Einen „Werther-Effekt“ gab es also nicht! **GS**

Arendt F et al.: Effects of exposure to self-harm on social ... new media & society 2019 [Epub: 27. Mai; doi.org/10.1177/1461444819850106]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191089

KOMMENTAR

Offenbar ist die Besorgnis von Kommunikationswissenschaftlern, Suizidexperten und vor allem von Eltern über Suizid- und Selbstverletzungsinhalten auf Instagram gerechtfertigt, so die Autoren. Instagram hat bereits angekündigt, derartige Darstellungen zu löschen. Dies ist, so die Autoren, ein wichtiger Schritt, doch dürfen Suizid und Selbstverletzung andererseits nicht tabuisiert werden. Die Social-media-Plattformen sollten ihren Nutzern vermehrt Informationen zu Hilfsangeboten liefern.

Autismus-Spektrum-Störung

KI-Brille verbessert das soziale Verhalten

Die erheblichen Kommunikationsstörungen von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung können durch Verhaltenstherapien in einem gewissen Umfang gebessert werden. Nun wurde mit diesem Ziel eine komplexe, auf künstlicher Intelligenz (KI) basierende Gesicht-/Gefühlserkennung per Brille in einer randomisierten Studie geprüft.

Die vom Kind getragene „Superpower Glass“ (SG)-Brille ist drahtlos mit einem KI-basierten visuellen Computersystem („Google Glass“) verbunden. Anhand der automatischen Mimik-Erfassung werden optisch und akustisch acht Gefühlszustände des Gegenübers (u.a. glücklich, traurig,

wütend, verängstigt, überrascht, angewidert oder neutral) an den Träger gemeldet. Die Familien sollten mit der SG sechs Wochen lang viermal pro Woche zu Hause eine 20-minütige Sitzung durchführen.

Von 71 Kindern mit Autismus-Diagnose (63 Jungen; 89 %) im mittleren Alter von 8,38 Jahren wurde 40 zur Intervention randomisiert. Die übrigen 31 Kinder der Kontrollgruppe setzten die (bereits laufende) Standardtherapie (Applied behavioral analysis, ABA) mit zwei Sitzungen pro Woche fort. Die Wirksamkeit wurde bewertet anhand der Social Responsiveness Scale (SRS-II), der Subskala „Sozialisation“ der Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS-II),

dem Affekterkennungs-Item der Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY-II) und dem Emotion Guessing Game (EGG).

Nur 52 Kinder schlossen die Studie ab – und in der SG-Gruppe wurde nur die Hälfte der geplanten Sitzungen absolviert. Diese Patienten zeigten nach den sechs Wochen signifikante Verbesserungen in der VABS-II-Subskala „Sozialisation“: Der mittlere Score nahm um 4,58 (ITT) bzw. 5,38 Punkte (Completer) zu ($p=0,005$ bzw. $p=0,001$). Diese Wirkungen entsprachen in etwa den Therapieeffekten in der ABA-Kontrollgruppe. Klinisch relevante Behandlungseffekte ergaben sich auch für die übrigen drei Primärparameter SRS-II, NEPSY-II und EGG (wenngleich die Signifikanzschwelle ($p=0,0125$) in keinem Fall überschritten wurde.

JL

RCT Voss C et al.: Effect of wearable digital intervention ... JAMA Pediatr 2019 [Epub 25. März; doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0285]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191090

KOMMENTAR

Die positiven Effekte dieser SG-Intervention zur Emotionserkennung werden durch hohe Drop-Out-Raten und eine geringe Adhärenz eingeschränkt. Grundsätzlich scheint das SG-Training das Potenzial zu haben, bei Kindern mit Autismus alternativ zur nicht überall verfügbaren und kostenaufwändigen Verhaltenstherapie eingesetzt zu werden.

Schmerzen und Wohlbefinden gebessert²

Langfristige Wirksamkeit bewiesen¹

Tägliche gute On-Zeit erhöht³

Motorische Funktionen verbessert¹

EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® – Zusatztherapie zu Levodopa für Ihre Parkinson-Patienten.⁴

XADAGO

(Safinamid)

Zambon

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. Movement Disorders 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. Adv Ther. 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Movement Disorders 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

Xadago® 50 mg Filmtabletten; Xadago® 100 mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/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 Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit 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, schwere progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung, bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. 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, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. Gelegentlich: Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektstabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgewichtsstör., Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschmerz, Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnostest; Fußfraktur. Selten: Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythropisie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoxe, Ekchymose, lichenoidale Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatohyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand: April 2019. Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**

Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Straße 99, 10707 Berlin.



Therapie Parkinson-assoziiierter Psychosen

Mortalität unter Quetiapin und Pimavanserin?

Bei der Behandlung von Psychosen bei Parkinson-Patienten steht neben der Dosisanpassung von L-Dopa die Gabe von Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) im Mittelpunkt. Es gibt jedoch Hinweise, dass Quetiapin und – das 2016 von der FDA in dieser Indikation in den USA zugelassene – Pimavanserin die Sterblichkeit erhöhen können. Jetzt wurden in einer größeren retrospektiven Studie die Mortalitätsdaten erhoben.

Quetiapin ist ein strukturelles Analogon zu Clozapin und Pimavanserin ein selektiver Agonist des Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptors ohne nennenswerte Blockade der Parkinson-relevanten D2-Rezeptoren.

Von 4.478 Parkinson-Patienten einer Universitätsklinik in Kalifornien (29. April 2016 bis 29. April 2018) erfüllten 676 die Ein-

schlusskriterien. 113 hatten Pimavanserin, 505 Quetiapin erhalten. In der Quetiapin-Gruppe ergab sich mit 58 Toten (11,5%) gegenüber acht Verstorbenen (7,5%) in der Pimavanserin-Gruppe eine höhere Mortalitätsrate. Das Sterberisiko war gegenüber der Nichtbehandlung mit SGA unter Quetiapin um 23% erhöht (Odds

Ratio: 1,23; 95%-KI: 0,57-2,68) und unter Pimavanserin um 74% (OR: 1,74; 95%-KI: 1,15-2,62). Dennoch unterschied sich die Mortalität zwischen Quetiapin und Pimavanserin nicht signifikant ($p=0,17$).

Bei einer altersentsprechenden Stichprobe von 784 Parkinson-Patienten dieser Kohorte, die keine Behandlung mit SGA oder Pimavanserin benötigten, ergab sich lediglich eine Mortalität von 5,9%.

Im Übrigen hatten 58 Parkinson-Patienten – durch keine Leitlinie gedeckt – Quetiapin und Pimavanserin in Kombination erhalten. Bei ihnen lag die Mortalitätsrate bei 12,1%, und das Sterberisiko war sogar um 116% erhöht (OR: 2,16; 95%-KI: 0,93-5,01). Doch auch der Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung und Pimavanserin war nicht signifikant ($p=0,28$).

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen war in den drei Gruppen ähnlich (81,4, 79,6 bzw. 82,0 Jahre) und auch bei den nicht verstorbenen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,12$). Auch das Geschlecht war kein Faktor für die Sterblichkeit. **JL**

Moreno GM et al.: Mortality in patients with Parkinson disease psychosis receiving pimavanserin and quetiapine. *Neurology* 2018; 91(17):797-9
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191062

Frage 1: Um wie viel war das Mortalitätsrisiko (vs. Nichtbehandlung) unter Quetiapin erhöht? Um

- ☐ A 5,9%
- ☐ B 12,1%
- ☐ C 23%
- ☐ D 74%
- ☐ E 116%

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

Spezifisches „Dual Task“-Training

Gangparameter deutlich gebessert

Bei Parkinson-Patienten bestehende Gangstörungen können sich verschlechtern, wenn gleichzeitig kognitive oder auch motorische Beanspruchungen hinzukommen. Ob sich diese durchaus alltagsrelevanten Probleme durch ein spezielles Training bessern, wurde jetzt in Taiwan in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Pilotstudie untersucht.

Von den 18 Parkinson-Patienten wurden je sechs zu einem Cognitive Dual-Task-Gangtraining (CDTT), einem motorischen Dual-Task-Gangtraining (MDTT) bzw. einem allgemeinen Gangtraining (als Kontrollgruppe) randomisiert. Es dauerte jeweils 30 Minuten pro Sitzung, es fanden drei Sitzungen pro Woche über vier Wochen statt. Bei der CDTT mussten die Teilnehmer während des Gehens bspw. Wort- oder Zahlenaufgaben lösen, bei der MDTT gleichzeitig verschiedene Übungen mit einem Basketball durchführen.

Die Gehzeit mit kognitiver Aufgabe war nach dem CDTT signifikant stärker reduziert als nach dem MDTT und dem Kontroll-

training (-17,1% vs. -6,3%; $p=0,006$ bzw. -5,6%; $p=0,041$). Die Schrittzeit-Variabilität beim Gehen mit doppelter Bewegungsaufgabe nahm nach dem MDTT stärker ab als nach dem CDTT und nach dem Kontrolltraining (-16,3% vs. +38,6%; $p=0,015$ bzw. +36,8%; $p=0,041$).

Das CDTT verbesserte darüber hinaus auch weitere Studienparameter wie Schrittgeschwindigkeit und -länge beim Gehen mit kognitiver Aufgabe sowie Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge etc. beim einfachen Gehen. Sekundäre Endpunkte wie der Timed up and go test (TUG), das Freezing of gait (FOG) und die Fall efficacy scale-international (FES-I) wurden durch die Dual-Task-Gangtrainings ebenfalls positiv beeinflusst, aber ohne Signifikanz auf Gruppenebene. **HL**

Yang YR et al.: Cognitive and motor dual task gait training ... *PLoS One* 2019; 14(6): e0218180 [Epub 20. Juni; doi: 10.1371/journal.pone.0218180]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191063

KOMMENTAR

Zusammenfassend zeigen diese vorläufigen Ergebnisse, dass ein zwölfwöchiges CDTT- bzw. MDTT jeweils spezifische Gangaspekte bessern können. Diese unterschiedlichen Trainingsstrategien lassen sich nach den Erfordernissen des einzelnen Patienten einsetzen.

KOMMENTAR

Diese Studie stellt den bislang größten Vergleich zur Mortalität bei Parkinson-assoziiierter Psychose dar. Während sich für Pimavanserin eine gewisse Sicherheit für Ärzte und Patienten ableiten lässt, gibt die erhöhte Sterblichkeit unter Quetiapin eher Anlass zur Besorgnis. Der S3 Parkinson-Leitlinie der DGN zufolge „soll Clozapin“ bzw. „kann Quetiapin“ zur Behandlung der Psychose genutzt werden. Olanzapin wird nicht empfohlen.

Große prospektive Kohortenstudie in Deutschland

Magen-Darm-Infekte erhöhen das Parkinson-Risiko

Es liegen neuroanatomische Hinweise vor, dass der Morbus Parkinson im enterischen Nervensystem beginnen könnte. Jetzt untersuchten deutsche Ärzte in einer prospektiven Kohortenstudie, ob gehäufte Gastrointestinal-Infektionen (GII) das Parkinson-Risiko erhöhen können. So scheint es in der Tat zu sein.

Eine Stichprobe der größten deutschen Krankenkasse (AOK) wurde vom 1. Jan. 2005 an durchschnittlich 8,6 Jahre (median: 11,0 Jahre) nachbeobachtet. Von 228.485 Über-50-Jährigen litten 50.492 Personen (22,1%) an GII. Am häufigsten traten eine infektiöse Gastroenteritis und Kolitis nicht spezifizierten Ursprungs (Infectious gastroenteritis and colitis of unspecified origin, IGCU; n=39.093, 17,1%) auf, gefolgt von Darminfektionen durch Viren (VII; n=9.328, 4,1%) und durch Bakterien (BII; n=9.298, 4,1%).

Insgesamt 6.195 Personen (2,7%) entwi-

ckelten einen Morbus Parkinson. Die kumulative Parkinson-Inzidenz war bei den Personen mit GII signifikant höher ($p=0,001$). Bei einer Inzidenzrate von 4,69 vs. 2,95 ergab die multivariate Regressionsanalyse gegenüber der Kontrollgruppe ein um 42% erhöhtes Parkinson-Risiko (Hazard Ratio: 1,42; 95%-KI: 1,33 - 1,52).

Subgruppenanalysen zeigten durchgängig positive Assoziationen zwischen den GII und der Parkinson-Erkrankung: Dies betraf Männer (HR: 1,48) und Frauen (HR: 1,38) sowie Personen im Alter von ≥ 70 Jahren (HR: 1,25) und Personen mit und ohne

KOMMENTAR

Den robusten Zusammenhang von GI-Infektionen und Parkinson-Erkrankung könnte ein Modell erklären: Beim Morbus Parkinson breitet sich aggregiertes α -Synuclein Prion-artig von der Peripherie (z.B. Plexus entericus) über den Vagusnerv zum ZNS hin aus. Bakterielle und virale Erreger, die die Schleimhaut des GI-Trakts durchbrechen, können die Aggregation von α -Synuclein in enterischen Neuronen auslösen und ihren retrograden Transport zum ZNS initiieren. Zudem exprimieren mehrere Darmbakterien-Arten Amyloid-Proteine, die die α -Synuclein-Aggregation fördern könnten. U.a. zeigen Darmwand-Biopsien nach Norovirus-Infektionen eine erhöhte α -Synuclein-Expression in enterischen Neuronen, die Monate nach Abklingen der Infektion fortbestehen.

chronisch obstruktive Lungenerkrankung (HR: 1,40 bzw. 1,43). In einer Sekundäranalyse erhöhten alle Arten von GII, also BII, VII und IGCU, das Parkinson-Risiko vergleichbar stark (HR: 1,30, 1,31 bzw. 1,34). **JL**

Nerius M et al.: GI infections are associated with an increased risk of Parkinson's disease. Gut 2019 [Epub 14. Juni; doi: 10.1136/gutjnl-2019-318822]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191067

Dual wirkendes Safinamid in Metaanalyse

Parkinson-assoziierte Schmerzen am stärksten verringert

Die bei Parkinson-Patienten überaus häufigen, die Lebensqualität oft verschlechternden Schmerzen können durch das – dopaminerg und antiglutamaterg – wirkende Safinamid als Add-on-Therapie signifikant verringert werden. Diese auch im Behandlungsalltag gemachte Erfahrung wurde durch eine aktuelle, unabhängige Metaanalyse bestätigt: Unter den verschiedenen medikamentösen, chirurgischen und komplementären Therapien führte Safinamid zur deutlichsten Schmerzreduktion.

In die Metaanalyse wurden 25 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt mehr als 3.000 Parkinson-Patienten einbezogen. 1.744 hatten sich einer therapeutischen Intervention unterzogen, u.a. mit Dopaminagonisten, Cannabinoiden, Opioiden, COMT-Hemmern und Safinamid, chirurgischen Eingriffen, Elektrotherapie, traditioneller chinesischer Medizin (TCM), „sonstigen Therapien“ (z.B. Hydrotherapie, Massage, Power-Yoga, Achtsamkeitstraining) und „Versorgung durch ein multidisziplinäres Team“. 1.610 Patienten ohne diese Therapien dienten als Kontrollgruppe. Parkinson-assoziierte Schmerzen wurden

u.a. anhand der Schmerz-Subskala der visuellen Analogskala VAS, des Item 39 des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) und einer Likert-Schmerz-Skala erfasst.

Die deutlichste Schmerzlinderung unter allen Therapien wurde mit Safinamid beobachtet (Standardisierte Mittelwertdifferenz [SDM]: -4,83; 95%-KI: -5,07 bis -4,59; $p<0,0001$). Erst danach folgte die Behandlung mit Cannabinoiden/Opioiden (SMD: -2,24). Die geringste Schmerzlinderung ergab sich unter Dopaminagonisten (SMD: -0,27) und unter den „sonstigen Therapien“ (SMD: -0,03).

Es wird angenommen, dass die gute

Beeinflussung der Parkinson-assoziierten Schmerzen, die auf Störungen des dopaminergen und glutamatergen Systems zurückgehen können, auf dem dualen Wirkansatz von Safinamid basiert. Der Wirkstoff hemmt selektiv und reversibel die Monoaminoxidase B (MAO-B) und reguliert darüber hinaus die bei Parkinson-Patienten oft pathologisch erhöhte Freisetzung des erregenden Neurotransmitters Glutamat. Die positiven Effekte auf das Schmerzgeschehen einschließlich einer Verringerung der Analgetika-Einnahme wurde nicht nur in klinischen Studien sondern auch im Therapiealltag beobachtet.

Demnach erwies sich Safinamid, so die Autoren, als die effektivste aller untersuchten Therapien zur Linderung von Schmerzsymptomen bei Parkinson-Patienten. Es stellt auch aus diesem Grund eine wichtige Ergänzung der Standardtherapien dar. **JL**

Qureshi A et al.: Comprehensive examination of therapies for pain in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2018; 51: 190-206

Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191068

Kardiovaskuläre Sicherheit unter SSRI Ältere depressive Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an einer KHK zu sterben. In China ergab eine Netzwerk-Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien zum Einfluss von SSRI nun diese Rangfolge abnehmender kardiovaskulärer Sicherheit: Escitalopram > Sertralin > Citalopram > Paroxetin > Fluoxetin. So wiesen Patienten unter Escitalopram ein um 63 % geringeres Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod auf als mit Paroxetin behandelte (Odds Ratio: 0,37).

Guo S et al.: *Comparative cardiovascular safety ... Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15786. doi: 10.1097/MD.00000000000015786

Cannabinoid gegen Alzheimer-Agitation?

In einer doppelblinden Crossover-Studie bei 39 Patienten mit zumeist schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ ergaben sich unter sechs Wochen Nabilon ($1,6 \pm 0,5$ mg/d) gegenüber der Placebo-Phase folgende Effekte: Reduktion der Agitation nach dem Cohen Mansfield Agitation Inventory ($p=0,003$), des Gesamtscores des Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home version (NPI-NH) ($p=0,004$) und der NPI-Caregiver-Belastung ($p=0,041$) sowie eine Besserung des MMST ($p=0,026$). Der Unterschied im Globaleindruck nach CGIC (47 % vs. 23 %) erreichte keine Signifikanz, die Kognition nach der Severe Impairment Battery fiel unter Placebo günstiger aus ($p=0,003$). Während der Nabilon-Phase war eine relevante Sedierung häufiger als unter Placebo (45 % vs. 16 %; $p=0,02$). Fazit: Das Cannabinoid kann gegen Agitation bei DAT-Patienten eingesetzt werden, Sedierung und Kognition wären zu überwachen.

Herrmann N et al.: *Randomized placebo-controlled ... Am J Geriatr Psychiatry* 2019 [Epub 8. Mai; doi: 10.1016/j.jagp.2019.05.002]

Vollnarkose bei endovaskulärer Behandlung?

Eine Metaanalyse von 23 Studien ergab, dass Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die sich einer endovaskulären Behandlung unterziehen, unter einer Vollnarkose gegenüber einer Sedierung eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein günstiges funktionelles Ergebnis (mRS-Scores ≤ 2) haben (Odds Ratio 0,62). Erhöht war das Risiko für Pneumonien (OR: 1,78), symptomatische intrakranielle Blutung (OR: 1,64) und Mortalität (OR: 1,68). Bei alleiniger Betrachtung der RCT's traf Letzteres jedoch nicht zu.

Wan TF et al.: *Outcomes of general anesthesia versus conscious sedation for Stroke under ... BMC Anesthesiol* 2019 [Epub 10. Mai; doi: 10.1186/s12871-019-0741-7]

Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings

Spielt der ADHS-Subtyp eine Rolle?

Ein EEG-basiertes Neurofeedback kann bei Kindern mit einer ADHS die Symptome verbessern. Jetzt wurde an der Universität von Oviedo untersucht, ob sich die unterschiedlichen klinischen ADHS-Präsentationen – dominierende Unaufmerksamkeit oder Impulsivität/Hyperaktivität – auf die Wirksamkeit des Verfahrens auswirken. Dies war der Fall.

Von den 64 Schülern (acht bis 12, durchschnittlich 9,58 Jahre) litten nach der vorherrschenden Präsentation 15 unter einer ADHS mit Unaufmerksamkeit (ADHS-I), elf mit Impulsivität/Hyperaktivität (ADHS-HI) und 38 unter einem kombinierten Typ (ADHS-C). Alle unterzogen sich einem Therapiezyklus mit 36 Neurofeedback-Sitzungen á 15 min (dreimal pro Woche über drei Monate) mit einem klassischen Protokoll, bei dem die theta-Wellen reduziert und die beta-Wellen verstärkt werden sollen. Studienendpunkte waren die Symptome nach der Elternbeurteilung nach der Scale of Assessment of Attention Deficit with Hyperactivity (EDAH), die exekutive Kontrolle nach Test Of Variables of Attention (TOVA) mit den vier Hauptvariablen Omissions, Commissions, Response Time, Variability und dem daraus resultierenden ADHS-Score sowie die kortikale Aktivierung mit quantifiziertem EEG (QEEG) anhand der Messungen mit der zentralkortikal (Cz) und links präfrontal (Fp1) platzierten Elektrode.

Der Arbeitshypothese entsprechend zeigten die drei Gruppen in nahezu allen Parametern signifikante Verbesserungen. Dabei erfuhren die Kinder mit ADHS-C oder ADHS-HI nach EDAH stärkere symptomatische Verbesserungen als die Teilnehmer mit ADHS-I. In der Variable Hyperaktivität waren die Unterschiede zwischen ADHS-I und ADHS-H und zwischen ADHS-I und ADHS-C signifikant (je $p \leq 0,001$).

Signifikante Unterschiede im TOVA zu Ungunsten der ADHS-I-Gruppe ergaben sich u.a. gegenüber ADHS-C in Variabilität ($p=0,005$) und ADwHS-Score ($p=0,004$) sowie gegenüber ADHS-HI in Variabilität ($p=0,041$) und Response Time ($p=0,039$). Mit einem generell ähnlichen Muster fielen die Ergebnisse der kortikalen Aktivierung zuungunsten der

ADHS-I-Gruppe aus: Bei ihnen veränderte sich das beta/theta-Verhältnis insbesondere anhand der linken Präfrontal-Ableitung (Fp1) weniger günstig als in der ADHS-C- und -HI-Gruppe.

Die meisten der durch das Neurofeedback erfolgten Therapieeffekte wiesen – zumindest bei den ADHS-C- und -HI-Patienten – hohe bis sehr hohe Effektstärken auf (Cohens' $d \geq 0,80$). Insgesamt profitierten die Kinder mit einer gemischten Symptomatik am meisten. JL

Cueli M et al.: *Differential efficacy of neurofeedback ... J Clin Med* 2019, 8(2): pii: E204 [Epub 7. Feb.; doi: 10.3390/jcm8020204]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191064

Frage 2: Welche Subgruppen profitierten vom Training am wenigsten?

- ☐ A ADHS-I
- ☐ B ADHS-C
- ☐ C ADHS-HI
- ☐ D alle profitierten gleichermaßen
- ☐ E keine ADHS-Subgruppe profitierte

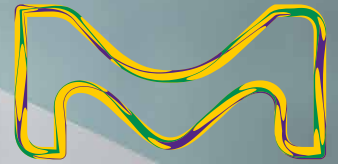
Frage 3: In welchem TOVA-Parameter schnitt die ADHS-I-Gruppe jeweils schlechter ab als die ADHS-C- und HI-Gruppe?

- ☐ A Omissions
- ☐ B Commissions
- ☐ C Variability
- ☐ D Response Time
- ☐ E keine Antwort ist richtig

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

KOMMENTAR

Aufgrund dieser Ergebnisse regen die Autoren an, die Parameter des Verfahrens zur Therapieoptimierung dem ADHS-Subtyp bzw. sogar dem einzelnen Patienten anzupassen.



20 JAHRE REBIF® 20 JAHRE MEHR ERFAHRUNG

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

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

1. Kappos et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;0:1–6.

2. F. Auricchio et al. Expert Opinion on Drug Safety. 2017 16:12, 1359-1371.

* 86% der mit der hohen Dosis von Rebif® behandelten Patienten hatten nach 15 Jahren einen EDSS <6.

Bezeichnung: Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung: Fertigspritzen:** Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. **Patronen:** Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Fertigpen:** Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm, 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) **zusätzlich:** einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70 % der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30 % der Patienten treten Reaktionen a.d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100 < 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000 < 1/100$; selten: $\geq 1/10.000 < 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **Sehr häufig:** Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. **Häufig:** Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. **Gelegentlich:** Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrte Schweißnässe, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z.B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria. **Selten:** Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Glass Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematoses, Nephritisches Syndrom, Glomerulosektrose, Zellulitis an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können. Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklappen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen, im Alter von 2–17 Jahren, die Rebif® 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Injektionslösung in einer Fertigspritze / Injektionslösung im Fertigpen:** Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig. Version 01**

Prognose-Abschätzung bei Diagnose

Lässt sich der kognitive Abbau früh vorhersagen?

Kognitive Beeinträchtigungen betreffen bei klinisch isoliertem Syndrom (CIS) und früher MS etwa ein Drittel der Patienten. Über prognostische Faktoren für die Kognitionsverschlechterung ist aber wenig bekannt. Ob sich diese schon bei der MS-Erstdiagnose vorhersagen lässt, wurde nun in einem Projekt des KKNMS untersucht.

Dazu ausgewertet wurden 1.123 Patienten der prospektiven Multicenter-Kohortenstudie NationMS. Bei 622 war eine MS und bei 501 ein CIS neu diagnostiziert worden. Zum neuropsychologischen Screening wurde das Multiple Sclerosis Inventory for

Cognition (MUSIC) mit sechs kognitiven Domänen eingesetzt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde dann mit dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) geprüft. Deren als z-Scores ausgedrückte Resultate wurden mit (insgesamt 17) de-

mografischen, klinischen und MRT-Befunden abgeglichen.

Gegenüber Normdaten war das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn nicht signifikant kognitiv eingeschränkt (Gesamtscore z: -0,06), lediglich 22 % der Patienten waren beeinträchtigt (Defizit in ≥ 2 Domänen). Am häufigsten und schwersten betroffen waren dabei die Verarbeitungsgeschwindigkeit im PASAT (12 %; z: -0,20) und die exekutiven Funktionen nach dem Subscore „Interferenz“ des modifizierten Stroop Test (17 %; z: -0,40) als Teil des MUSIC. Am wenigsten beeinträchtigt waren Wortlernen/Gedächtnis.

Mit den initialen(!) kognitiven Defiziten assoziiert waren außer demografischen Merkmalen (weniger Ausbildungsjahre, höheres Alter und männliches Geschlecht) vor allem klinische Merkmale: höherer Behinderungsgrad nach EDSS und stärkere depressive Symptome nach Beck Depression Inventory II. Entgegen der Erwartung standen weder andere klinische Faktoren wie die Schubrate noch die wichtigsten MRT-Befunde (u.a. Zahl der T2-Läsionen, Black holes, Atrophie) im Zusammenhang mit dem initialen Defizit zu Studienbeginn.

Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr (n=958) zeigten nur noch 14 % der Patienten eine kognitive Beeinträchtigung (Gesamtscore z: -0,16). Diese unerwartete Abnahme führen die Autoren vor allem auf Lerneffekte durch wiederholtes Testen zurück. Auch im Follow-up-Zeitraum ließen sich keinerlei prognostische Faktoren identifizieren – weder Merkmale zu Baseline noch im Verlauf. **HL**

Johnen A et al. für das deutsche Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS): Can we predict cognitive decline ... J Neurol 2019; 266(2): 386-973

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191091

Patienten mit SPMS in der EXPAND-Studie

AAN 2019: Siponimod bessert auch die Kognition

Siponimod wurde im März 2019 in den USA zur Behandlung der sekundär progredienten MS (SPMS) zugelassen. Jetzt zeigen neue, auf der 71. AAN-Jahrestagung als Poster vorgestellte Auswertungen der zulassungsrelevanten EXPAND-Studie, dass Siponimod bei diesen Patienten die kognitive Funktion signifikant verbesserte.

Von kognitiven Problemen – Prävalenz im Verlauf bis zu 70 % – sind SPMS-Patienten besonders schwer betroffen.

Die Analyse der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie EXPAND bei 1.651 SPMS-Patienten mit EDSS-Werten zwischen 3,0 und 6,5 ergab nun unter Siponimod eine Besserung der (vielfach alltagsrelevanten) Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit: Eine relevante Verbesserung im etablierten Symbol Digit Modalities Test (SDMT) um ≥ 4 Punkte erfuhr ein signifikant höherer Anteil der mit Siponimod Behandelten als der Patienten unter Placebo (HR: 1,28; p=0,0131) – und deutlich weniger Patienten eine Verschlechterung (HR: 0,79; p=0,0157).

Von Siponimod profitierten numerisch alle nach Kognitionsstatus und Schubaktivität gebildeten Subgruppen. Die Effekte auf den SDMT waren bei den kognitiv initial nicht beeinträchtigten Patienten stärker (und signifikant, HR: 1,49; p=0,0126). Dies traf auch auf die SDMT-Besserung bei Patienten mit einem anfänglichen SDMT-Score oberhalb des Medians zu (HR:

1,46; p=0,0094) sowie auf jene mit aufgesetzten Schüben (HR: 1,51; p=0,0176).

Die Wahrscheinlichkeit für eine SDMT-Verschlechterung fiel unter Siponimod ebenfalls vorteilhafter aus – signifikant vs. Placebo verringert sowohl bei den initial kognitiv Beeinträchtigten als auch Nicht-Beeinträchtigten (HR: 0,72; p=0,0269 bzw. 0,76; p=0,0477) sowie bei jenen mit einem anfänglichen SDMT-Score unterhalb des Medians (HR: 0,65; p=0,0071). Auch wenn Siponimod bei früher Behandlung größere Effekte zu haben scheint, profitieren auch Patienten mit fortgeschrittener MS. Die Resultate harmonisieren mit der signifikanten Senkung der mittleren Hirnatrophie-Rate unter Siponimod in der EXPAND-Studie um mehr als 20 % (p=0,0002). Die EU-Zulassung von Siponimod zur Behandlung der SPMS wird Ende 2019 erwartet. **JL**

Benedict RHB et al.: Effect of siponimod on cognition in patients with ... Poster P3.2-051, 71st Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), Philadelphia. 7. Mai 2019. Poster unterstützt von Novartis

Siponimod: voraussichtl. Handelsname Mayzent®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191092

KOMMENTAR

Die Prävalenz kognitiver Defizite war in dieser KKNMS-Studie vergleichsweise niedrig. Enttäuschenderweise ließen sich keine prädiktiven Faktoren für eine kognitive Verschlechterung identifizieren. Zur Vorhersage müssen zukünftig andere, schon in Frühstadien änderungssensitive kognitive Tests und ausgefeiltere Prädiktoren(-Kombinationen) eingesetzt werden.

Die Bausteine für eine optimale ADHS-Therapie.

Den Alltag im Griff. Trotz **ADHS**.



Medikinet® Medikinet®retard

Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid

So wenig wie möglich, so viel wie nötig!

Medikinet® 5 mg, 10 mg, 20 mg. Wirkst.: Methylphenidathydrochlorid (MPH). Zus.setzg.: 1 Tabl. enthält: MPH 5 mg/10 mg/20 mg. Sonst. Best.teile: Mikrokristall. Cellul., vorverkleist. Stärke (Mais), Ca-hydrogenphos.-Dihydrat, Lactose-Monohydr., Mg-Stearat. **Medikinet® retard 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg.** Wirkst.: MPH. Zus.setzg.: 1 Hartkps. enthält MPH 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg/50 mg/60 mg. Sonst. Best.teile: **Kps.inhalt:** Sucrose, Maisstärke, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talkum, Triethylcitrat, Poly(vinylalkoh.), Macrogol 3350, Polysorbat 80, Na-hydroxid, Na-dodecylsulf., Simeticon, hochdispers. Si-dioxid, Methylcellul., Sorbinsäure, Indigocarmin-Al-salz. **Kps.hülle:** Gelatine, Ti-dioxid, Na-dodecylsulf., ger. Wasser; zusätzl. b. 10 mg u. 20 mg: Erythrosin, Patentblau V; bei 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg: Erythrosin, Fe(II,III)-oxid, Indigocarmin. **Anw.:** Im Rahmen einer therap. Ges.strat. zur Behandl. v. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab 6 J., wenn sich and. therapeut. Maßn. allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandl. muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern begonnen werden. Die Diagn. sollte anhand d. DSM-IV Krit. o. der Richtl. in ICD-10 gest. werden u. auf einer vollst. Anamn. u. Unters. d. Pat. basieren. Die Diagn. darf sich nicht allein auf das Vorhandens. eines o. mehrerer Sympt. stützen. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkst. o. einen der sonst. Bestandt.; Glaukom; Phäochromozytom; während od. inn. v. mind. 14 Tagen n. Einn. v. MAO-Hemmern; Hyperthyreose o. Thyreotoxikose; Diagn. o. Anamn. v. schw. Depr., Anorexia nerv./anorekt. Störg., Suizidneig., psychot. Sympt., schw. affekt. Störg., Manie, Schizophren., psychopath./Borderline-Pers.k.störg.; Diagn. o. Anamn. v. schw. u. episod. (Typ I) bipol. affekt. Störg.; vorbest. Herz-Kreislaufkr. einschl. schw. Hypertonie, Herzinsuffizienz, art. Verschlusskrankh., Angina pec., hämodyn. signif., angeb. Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinf., Arrhythmien u. Kanalopathien; vorbest. zerebrovaskul. Erkrank.; (zusätzl. b. Medikinet® retard: bek. ausgepr. Anazidität d. Magens mit pH-Wert > 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- o. Antazidatherapie). **Nebenw.:** Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervos, Kopfschm. Häufig: Nasopharyng.; Anorexie, vermin. Appetit, mäßig verr. Gewichts- u. Größenzunahme b. läng. Anw. b. Kindern; Affektlabil., Aggression, Unruhe, Angst, Depression, Reizbark., anorm. Verh.; Schwindel, Dyskinesie, psychomot. Hyperakt., Schläfrigkeit; Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen; Hypertonie; Husten, Rachen- u. Kehlkopfschm.; Bauchschm., Durchfall, Übelkeit, Magenbeschw. u. Erbrechen; Mund-trockenh.; Haarausfall, Pruritus, Hautausschl., Urtikaria; Arthralgie; Fieber; Veränd. v. Blutdr. u. Herzfreq., Gewichtsabnahme. Gelegentlich: Überempfk.eitsreakt. wie angioneurot. Ödem, anaphylakt. Reakt., Ohrschwellung, bullöse u. exfol. Hauterkrank., Juckreiz, Eruptionen; psychot. Störg.; akust., opt. u. takt. Halluzinationen; Wut, Suizidgedank., Stimmungsänd. u. schwankungen, Rastlosigkeit, Weinerlichkeit; Tics, Verschlimmer. best. Tics o. Tourette Syndrom, erh. Wachheit, Schlafstörg.; Sedierung, Tremor, Diplopie, verschw. Sehen; Thoraxschm.; Dyspnoe; Verstopfung; Anstieg v. Leberenzym.; Myalgie, Muskelzucken, Hämaturie, Müdigk., Herzgeräusche. Selten: Manie, Orient.losigkeit, Libidostörg., Schwierigk. b. d. Augenakkomodat., Mydriasis, Sehstörg., Angina pec., Hyperhidrosis, makul. Hautausschl., Erythem.; Gynäkomastie, Menstruationsstörg., vermind. Libido. Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytop. Purpura; Suizidvers. (einschl. vollend. Suizid), vorüberg. depr. Verstimmung, anorm. Denken, Apathie, stereotype Verh.weisen, Überfokussierung; Krampfanf., choreo-athetoid. Beweg., revers. ischäm. neurol. Defizit, Fälle v. schwach dokument. MNS; Herzstillst., Myokardinf.; zerebr. Arteriitis u./o. Hirngef.verschl.; periphere Kälte, Raynaud-Phänom.; gestört. Leberfunkt., einschl. hepat. Koma; Erythema multiforme, exfoliat. Dermatitis, fix. AM-Exanthem; Muskelkrämpfe, plötzl. Herztod; erhöhte alkal. Phosphatase u. erh. Bilirubin im Blut; red. Thromboz. zahl, anorm. Zahl d. weißen Blutkörper. Nicht bek.: Panzytopenie; Wahnvorstellungen, Denkstörg., Verwirrth.zust., Abhängigkeit, Logorrhoe; zerebrovaskul. Erkrank. (einschl. Vaskulitis, Hirnblut., Schlaganf., zerebr. Arteriitis, Hirngef.verschl.), Grand-Mal-Anf., Migräne; supra-ventrikul. Tachyk., Bradykardie, ventrikul. Extrasyst., Extrasyst.; trockene Haut; erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion; Thoraxbeschwerden, Hyperpyrexie **Warnhinw.:** Enthält Lactose (Tabl.) u. Sucrose (Kps.). **Verschreibungspflichtig.** Weit. Hinw. s. Fachinfo. Stand d. Inform.: 05/2018 (Tabl.); 11/2017 (Kps.) MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, 58638 Iserlohn. www.adhs-infoportal.de



GEMEINSAM
ADHS
BEGEGNEN

Neue Daten vom AAN 2019 in Philadelphia

Bessere Prognose durch frühzeitige Ein-/Umstellung auf Ocrelizumab

In den Zulassungsstudien hat sich Ocrelizumab bei schubförmigen und bei progredienten MS-Verläufen als wirksam erwiesen.^{1,2} Auf der 71. Jahrestagung der American Academy of Neurology präsentierte Daten belegen jetzt, dass die Therapieeffekte auf die Behinderungsprogression (CDP48) über (mindestens) fünf Jahre anhalten und die frühzeitige Ein- bzw. Umstellung auf den CD20-Antikörper gegenüber einem verzögerten Therapiestart den prognostisch größeren Nutzen hat.^{3,4} Erstmals wurde außerdem gezeigt, dass die Höhe der Ocrelizumab-Exposition den beobachteten Effekt auf die Behinderungsprogression beeinflusst – bei unverändert günstigem Sicherheitsprofil.⁵

Ocrelizumab (Ocrevus®▼) ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit RMS (s. Textkasten re.) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, sowie Erwachsener mit früher primär progredienter MS (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und des Grades der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.⁶ Weltweit wurden bisher mehr als 100.000 MS-Patienten mit dem monoklo-

nalen, gegen CD20 exprimierende B-Zellen gerichteten Antikörper behandelt.

Sicherheitsprofil über fünf Jahre

Die jetzt beim AAN vorgestellten gepoolten Sicherheitsdaten* zu Ocrelizumab umfassen 4.501 Patienten mit RMS und PPMS sowie 12.559 Patientenjahre (PJ) (Stand Juli 2018).⁷ Sie beschreiben ein über mehr als fünf Jahre konsistentes Nutzen-Risikoprofil. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren erwartungs-

RMS = RRMS und rSPMS

■ Die schubförmige MS (RMS) fasst die schubförmig-remittierende MS (RRMS) und die sekundär progrediente MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) zusammen.

■ Bei den SPMS-Formen, die bekanntlich aus der RRMS hervorgehen, wird die akut-entzündliche Aktivität in Form abgrenzbarer Schübe immer seltener und fehlt schließlich ganz. Es dominieren zunehmend die neurodegenerativen ZNS-Veränderungen – und die Behinderung nimmt stetig zu.

gemäß infusionsbedingte Reaktionen (IRR). Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche traten aber insgesamt relativ selten auf (1,15/100 PJ). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) betrug 7,52 pro 100 PJ. Schwerwiegende Infektionen traten mit einer Rate von 2,1/100 PJ auf. Hier zeigte sich bei RMS- und PPMS-Patienten mit zunehmender Behandlungsdauer ein Anstieg, wobei dieser bei den RMS-Patienten geringer ausfiel. Die Inzidenz aller malignen Erkrankungen (einschl. Brustkrebs) lag unter Ocrelizumab auf dem Niveau epidemiologischer Bevölkerungsdaten.

RMS und PPMS: Langzeitdaten sprechen für frühzeitige Therapie

Kontinuierlich mit Ocrelizumab behandelte RMS- und PPMS-Patienten profitieren dauerhaft. Dies zeigen u.a. neue Langzeitdaten der offenen Verlängerungsphasen (Open Label Extensions, OLE),^{3,4} in denen erstmals die bestätigte Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression, CDP) über 48 Wochen (CDP48) untersucht wurde. So kam es in der OPERA OLE³ bei den von Anfang an mit Ocrelizumab behandelten

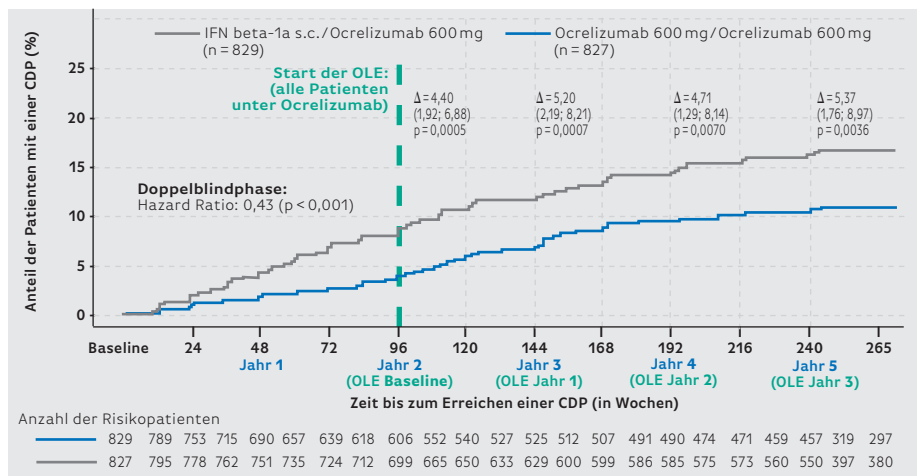


Abb. 1: Doppelblindphasen (DBP) von OPERA I und II sowie offene Verlängerungsphase (OLE): Die Zeit bis zum Erreichen einer nach 48 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (CDP48) war bei den RMS-Patienten unter kontinuierlichem Ocrelizumab zu allen Zeitpunkten deutlich länger als bei den erst zwei Jahre später (von IFNβ-1a s.c.) auf Ocrelizumab umgestellten Patienten. Mod. nach [3]

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

RMS-Patienten gegenüber jenen, die erst nach zwei Jahren von IFN β -1a s.c. auf Ocrelizumab wechselten, über insgesamt fünf Jahre zu einer deutlichen Stabilisierung des Verlaufs: Der Anteil von Patienten mit einer CDP48 war deutlich geringer (10,4 % vs. 15,7 %; $p = 0,004$; Risikoreduktion 57%) (s. S. 1, Abb. 1).³ Tatsächlich zeigen diese Ergebnisse einen deutlichen Effekt als die Daten zur CDP über 24 Wochen (16,1 % vs. 21,3 %; $p = 0,014$; Risikoreduktion 40%)⁸ und geben somit einen noch valideren Hinweis auf eine dauerhaft reduzierte Progression.

Einen ähnlichen, nicht mehr einholbaren Vorsprung ergaben auch die Daten der erweiterten kontrollierten Beobachtungsphase (ECP) der ORATORIO-Studie und ihrer OLE zur PPMS:⁴ Eine CDP48 war in der Gruppe, die über 5,5 Jahre den CD20-Antikörper erhielt, deutlich seltener als bei den Patienten, die erst nach der 120-wöchigen Doppelblindphase von Placebo auf Ocrelizumab umgestellt wurden (43,7 % vs. 53,1 %; $p = 0,03$).⁴ Auf dem AAN vorgestellte Daten zur Hirnatrophie-Rate zeigten den gleichen Trend.⁹

Weniger Behinderungsprogression bei hoher Ocrelizumab-Exposition

Einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Ocrelizumab-Exposition und einer reduzierten Behinderungsprogression, legte Stephen L. Hauser, San Francisco, auf einer Scientific Session beim AAN dar: Die mit einer höheren Exposition einhergehende stärkere B-Zelldepletion war mit einem verringerten Risiko einer CDP24 assoziiert (Hazard

Ratio obere vs. untere Expositions-Quartile: 0,34 vs. 0,70).⁵ Die Verringerung von jährlicher Schubrate (ARR) und entzündlichen Läsionen (Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen, neue/vergrößerte T2-Läsionen) waren dagegen vom Ausmaß der Ocrelizumab-Exposition unabhängig. Zudem blieb das Sicherheitsprofil unverändert – eine höhere Exposition hatte keinen Einfluss auf das Risiko für Nebenwirkungen.⁵

Das Dosisintervall einhalten

Gemeinsam mit den Langzeitdaten zur Verringerung der Krankheitsprogression, fasste Hauser zusammen, sprechen diese pharmakodynamischen Daten für den frühzeitigen Beginn der Therapie im Krankheitsverlauf. Die Daten implizieren nicht zuletzt, das derzeitige Dosierungsintervall (Einmalinfusion von 600 mg Ocrelizumab alle sechs Monate nach Initialdosis) einzuhalten, um eine effektive B-Zelldepletion und die daraus resultierende Stabilisierung des Krankheitsverlaufs sicherzustellen.

*Die „Ocrelizumab all-exposure population“ besteht aus allen RMS- und PPMS-Patienten, die in klinischen Studien mindestens eine Ocrelizumab-Infusion erhalten haben. Dies betrifft Phase-II- und Phase-III-Studien sowie die assoziierten offenen Verlängerungsphasen, darunter VELOCE, CHORDS, CASTING, OBOE und ENSEMBLE.⁷

Literatur

1. Hauser SL et al., *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34; 2. Montalban X et al., *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20. Hauser SL et al., AAN 2019, Poster P3.2-054; 4. Wolinsky JS et al., AAN 2019, Poster P3.2-031; 5. Hauser SL, AAN-Session N4; 08.05.2019; 6. Fachinformation Ocrevus®, Stand Oktober 2018; 7. Hauser SL et al., AAN 2019, Poster P4.2-025; 8. Hauser SL et al., ECTRIMS 2018, Poster P590; 9. Arnold DL et al., AAN 2019, Poster P3.2-042; 10. Clardy S, Plenary Session Neurology Year in Review, 10.05.2019; 11. Wingerchuk DM et al., *Neurology* 2015; 85: 177-89, 12. Jarius S et al., *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280

MS von NMOSD abgrenzen

Auf dem AAN 2019 wurden zur Behandlung der Neuromyelitis optica – Spektrumserkrankungen (NMOSD) Daten zu drei neuen Antikörper-Therapien präsentiert, die sich auf dem Weg zur Zulassung befinden.¹⁰

Früher als Unterform der MS betrachtet, stellen die NMOSD eine eigene Krankheitsentität dar, die durch besonders schwere schubhafte Verläufe mit häufiger Blindheit (nach Optikusneuritis), starker motorischer Behinderung (nach Transverser Myelitis) und einer sehr hohen Mortalität gekennzeichnet ist. Die 2015 publizierten erweiterten NMOSD-Kriterien erleichtern die Diagnosestellung durch Unterteilung nach dem Aquaporin 4 (AQP4)-Antikörper-Status, insbesondere bei Patienten mit NMOSD ohne AQP4-Antikörper-Nachweis.¹¹

Im Behandlungsalltag ist die Unterscheidung von MS und NMOSD von höchster Relevanz, da einige etablierte MS-Therapien (z.B. Beta-Interferone) den NMOSD-Verlauf deutlich verschlechtern können.¹² Zu der Differenzialdiagnose MS/NMOSD können AQP4-Antikörper-Tests (vor allem in Form zellbasierter Assays) beitragen.

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Jörg Lellwitz
Quelle u.a.: Verschiedene Poster und Scientific Sessions beim 71. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 4. bis 10. Mai in Philadelphia/USA.
Druck: Vogel Druck, Hönberg, © 2019 GFI.
Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Ocrelizumab. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml. Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** RMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. PPMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; aktuell vorliegende, aktive Infektion; schwer immunsupprimierter Zustand; bekannte aktive Malignome. **Nebenwirkungen:** Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza, Immunglobulin M im Blut erniedrigt, Infusionsbedingte Reaktionen (u.a. Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Übelkeit, Tachykardie), Sinusitis, Bronchitis, oraler Herpes, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege, virale Infektion, Herpes zoster, Konjunktivitis, Zellulitis, Husten, Katarrh, Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Neutropenie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

71st Annual Meeting der AAN, 4. bis 10 Mai 2019 in Philadelphia

Neue Therapien für häufige und auch für seltene Krankheiten

Auf dem 71st Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) Anfang Mai 2019, Philadelphia, wurden zahlreiche neue Therapieansätze vorgestellt und Studienergebnisse für Medikamente präsentiert, die an der Schwelle zur Zulassung stehen. Prägnantes Beispiel sind „nach 200 Jahren Stillstand“ gleich drei monoklonale Antikörper für Patienten mit einer Neuromyelitis optica Spektrums-Erkrankung (NMOSD). Zudem zeigt sich ein Trend zu immer mehr hochspezifischen Behandlungen einschließlich der Gen-Therapie zu etlichen „Rare Diseases“ wie der Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Von der überwältigenden Menge an Themen hier eine notgedrungen kleine Auswahl, darunter solche, die bei Pressekonferenzen und in Plenary Sessions hervorgehoben wurden.

Eculizumab bei NMOSD erfolgreich

Zur Behandlung der Neuromyelitis optica Spektrums-Erkrankung (NMOSD) werden derzeit drei Antikörper klinisch geprüft. In der AAN-eigenen Pressekonferenz und der Clinical Trials Plenary Session stellte *Sean J. Pittock*, Mayo Clinic in Rochester, die Ergebnisse der doppelblinden Phase-III-Studie PREVENT zu Eculizumab vor. Der monoklonale Antikörper hemmt effektiv die Aktivierung des terminalen C5-Komplements – die Komplementaktivierung ist ein Kernmerkmal der entzündlichen, primär die Astrozyten schädigenden Pathophysiologie der NMOSD. In PREVENT wurden 143 Patienten (90,9% Frauen, Durchschnittsalter 45,0 Jahre) im Verhältnis 2:1 zu Eculizumab (1.200 mg alle 2 Wochen) oder Placebo randomisiert. 124 beendeten die Studie: 80/96 (83,3%) unter Eculizumab und 44/47 (93,6%) unter Placebo. Die Studie wurde nach 23 Schüben (drei unter Eculizumab und 20 unter Placebo) abgebrochen.

Eculizumab verkürzte die Zeit bis zum ersten Schub als primärer Endpunkt signifikant ($p < 0,0001$), das Schubrisiko wurde gegenüber Placebo um 94,2% reduziert (Hazard Ratio: 0,058). Die adjustierte ARR war hochsignifikant niedriger als unter Placebo (0,016 vs. 0,350; $p < 0,0001$). Nach 48 Wochen waren noch 97,9% der mit Eculizumab behandelten Teilnehmer schubfrei (Placebo: 63,2%). Bei einer Exposition von

170,0 bzw. 51,5 Patientenjahren betrug die Rate an behandlungsbedingten UE 749,3 bzw. 1160,9 pro 100 Patientenjahre. Die meisten TEAE waren dabei leicht bis mittelschwer. Ein Patient in der Eculizumab-Gruppe verstarb an einem infektiösen Pleuraerguss. Grundsätzlich zu befürchtende Meningokokken-Infektionen traten nicht auf.

PyVST: PML überlebt

Ein sehr innovativer Ansatz, deshalb ausführlicher: Die bei immunsupprimierten Patienten (HIV/AIDS, hämatologischen Malignomen, nach Transplantation oder Therapie von Autoimmunerkrankungen wie der MS) auftretende progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) endet gewöhnlich tödlich, wenn es nicht gelingt, die Immunfunktionen gegenüber dem John Cunningham Polyomavirus (JCV) wiederherzustellen. In einer von den National Institutes of Health (NIH) unterstützten Pilotstudie wurde die Sicherheit der Transplantation von Polyomavirus-spezifischen T-Zellen (PyVST) zur Behandlung der PML untersucht. Wie *Erin Beck* (NINDS, NIH) erläuterte, wurden PyVST (von nicht-erkrankten Verwandten ersten Grades) generiert, die aufgrund struktureller Homologie mit JCV-Proteinen kreuzreaktiv sind.

Die Patienten erhielten zunächst 1×10^6 PyVST-Zellen/kg Körpergewicht, gefolgt von bis zu zwei zusätzlichen Infusionen mit der doppelten Dosis im Abstand von mindestens 28 Tagen. Zwölf bekamen mindestens eine Infusion.

Im Zeitraum der engeren Überwachung (mittels MRT- und Lumbalpunktionen) von 28 Tagen nach jeder Infusion wurden weder ein offenes Immunrekonstitutions-Inflammationssyndrom

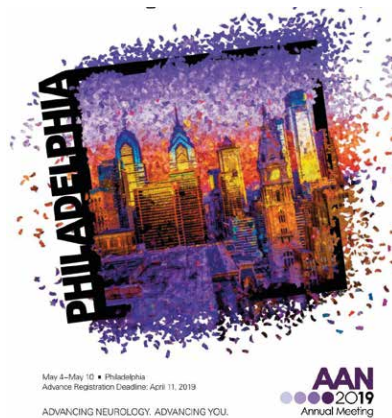
(IRIS) noch andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Im Gesamt-Follow-up von einem Jahr starben fünf der zwölf Patienten trotz der PyVST-Therapie an der PML, vier von ihnen >30 Tage nach der letzten Infusion. Die übrigen sieben stabilisierten sich,

einige mit signifikanten neurologischen Besserungen, wie *Beck* hervorhob. Allerdings erlagen zwei der Überlebenden ein Jahr nach der letzten Infusion ihrer Grunderkrankung. Wie *Beck* zusammenfasste, können also stark immungeschwächte Patienten mit PML sicher mit den PyVST-Zellen behandelt werden – und zumindestens für einige Patienten kann dies lebensrettend sein. Der Ansatz wird weiter erforscht.

Isradipin floppt bei Parkinson

Nicht erfolgreich verlief eine Studie zu Isradipin bei Parkinson-Patienten: Nach vielversprechenden Hinweisen zeigte der Blutdrucksenker in einer Phase-III-Studie der Parkinson Study Group mit 336 Patienten mit frühem Parkinson den stark erhofften krankheitsmodifizierenden Effekt nicht: Nach 36 Monaten fand sich im UPDRS-Score (I-III) im ON mit 2,99 Punkten vs. 3,26 unter Placebo kein signifikanter Unterschied ($p = 0,85$).



OV101 bei Angelman-Syndrom

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene, genetisch bedingte, neurologische Entwicklungsstörung, die mit geistiger Behinderung, Anfällen, schweren Beeinträchtigungen von Sprache, Verhalten, Motorik und Schlaf einhergeht. AS-Patienten wurden in der randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie STARS mit OV101 (15 mg QD und 10 mg, 15 mg BID) behandelt. Der extrasynaptische deltaselektive GABA_A-Rezeptoragonist kann die verringerte tonische Hemmung der AS-Patienten normalisieren, erläuterte *Alexander Kolevzon*, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, in der AAN-Presskonferenz.

78 Patienten beendeten die Studie. Die meisten Nebenwirkungen waren milder Natur und in beiden Studienarmen ähnlich häufig. OV101 verbesserte gegenüber Placebo einige der explorativen Endpunkte signifikant. Vor allem kam es, hob *Kolevzon* hervor, in Woche 12 zu einer Besserung des Gesamteindrucks nach der Clinical Global Impressions - Improvement Scale (CGI-I-Skala) ($p=0,0006$). Zusätzliche Post-Hoc-Analysen zeigten außerdem Verbesserungen der Einschlafzeit und weiterer Schlafparameter sowie der motorischen Funktionen der Patienten.

Dravet-Syndrom: Cannabidiol wirksam, aber ...

In eine randomisierte Doppelblindstudie wurden 199 durchschnittlich neun Jahre alte Kinder und Jugendliche mit Dravet-Syndrom (DS) eingeschlossen, die unter durchschnittlich drei Antiepileptika (AEDs) weiterhin unter Krampfanfällen litten. Cannabidiol in zwei Dosen (CBD 10 und 20 mg/kg KG/d) konnte die Häufigkeit von Anfällen signifikant verringern. Während der 14-wöchigen Behandlung kam es gegenüber der vierwöchigen Baseline-Phase zu einer Anfallreduktion um 46% (CBD20) bzw. 49% (CBD10) vs. 27% unter Placebo ($p=0,0299$ bzw. $0,0095$). Die Raten einer Response (Anfallsreduktion $\geq 50\%$)

betragen 49% bzw. 44% gegenüber 26% unter Placebo ($p=0,0069$ bzw. $0,0332$). Die Inzidenz von UE war mit 90%, 88% und 89% in allen Gruppen ähnlich. Die fünf häufigsten waren verminderter Appetit, Durchfall, Schläfrigkeit, Pyrexie und Müdigkeit. Ernste UE wurden bei 25% (CBD20), 20% (CBD10) und 15% (Placebo) registriert. UE-bedingte



Abbrüche traten nur unter CBD20 auf (7%). Die dreifache Obergrenze des Normbereichs (ULN) übersteigende Transaminasen-Erhöhen zeigten sich bei 19% der CBD20- und 5% der CBD10-Patienten. Kein Teilnehmer hatte Bilirubin-Anstiege, es gab keine Todesfälle. Die Autoren heben hervor, dass CBD-Dosen > 10 mg/kg KG/d sorgfältig auf die individuelle Wirksamkeit und Sicherheit abgestimmt werden sollten.

Dosisabhängige Wirkung von HTRRx bei Morbus Huntington

Die intrathekale Gabe von HTRRx, einem Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die HTT-mRNA hemmt und so das mutierte pathogene Protein Huntingtin verringern kann, wurde jetzt bei 46 Patienten mit frühem Morbus Huntington eingesetzt. Nach Randomisierung erhielten 34 Patienten HTRRx (10-120 mg) und zwölf Placebo. Unter Verum wurden keine schwerwiegenden UE beobachtet. HTRRx führte zu einer dosisabhängigen Verringerung des Huntingtin im Liquor: Die mittlere Veränderung vs. Baseline betrug -20% (10 mg), -25% (30 mg), -28% (60 mg), -42% (90 mg) und -38% (120 mg) gegenüber +10% in der Placebo-Gruppe. Die Studie wurde übrigens zeitgleich (6. Mai) im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Evobrutinib in Phase II

In einer randomisierten Phase-II-Studie bei RMS hat der hochspezifische, oral verabreichte Hemmer der Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Evobrutinib den primären MRT-Endpunkt signifikant erreicht, berichtete *Xavier Montalban* in einer Scientific Session. Drei Gruppen wurden über 48 Wochen mit 1x tägl. 25 mg, 1x tägl. 75 mg oder 2x tägl. 75 mg Evobrutinib behandelt, eine Gruppe erhielt Dimethylfumarat (DMF; 2 x 240 mg/d) als Referenz und eine Placebo.

85,0% der Teilnehmer ($n=227$) durchliefen die 48 Wochen. Die Zahl der Gd+-T1-Läsionen in Woche 24 (primärer Endpunkt) wurde unter beiden 75 mg-Dosen von Evobrutinib vs. Placebo signifikant reduziert. Dieser Effekt hielt auch über die 48 Wochen an. Die unadjustierte ARR (sekundärer Endpunkt) lag über den Gesamtzeitraum bei 0,25 (1 x 75 mg/d) bzw. 0,11 (2 x 75 mg/d), im DMF-Referenzarm 0,14.

Evobrutinib war generell „gut verträglich“, so *Montalban*. Lymphopenien hatten eine ähnliche Inzidenz wie in der Placebo-Gruppe. Transaminasenanstiege traten auf, waren aber ausnahmslos asymptomatisch (und reversibel). Schwere UE hatten eine Inzidenz von je $< 15\%$. Es traten keine opportunistischen Infektionen und keine Todesfälle auf. Wirksamkeit auf die MS-Aktivität und das Nutzen-Risiko-Profil sprechen für weitere klinische Studien mit Evobrutinib.

Gen-Therapie der SMA

Mit AVXS-101 wird die erste quasi-kausale, vektorbasierte Gen-Therapie der SMA erforscht. Wie *Omar Dabbous*, Angestellter von AveXis, erläuterte, betrug der Anteil erfolgreich behandelter Säuglinge mit SMA Typ I (nach > 14 Monaten am Leben, keine permanente Beatmung) nach der einmaligen i.v.-Injektion 100%. Dabei besserten sich auch die klassischerweise bei SMA untersuchten motorischen Funktionen. *Dabbous* stellte noch einen „eigentlich unzulässigen“ indirekten Vergleich mit einem intrathekalen SMA-Präparat an, in dem AVXS-101 besser abschnitt. Die Gen-Therapie könnte u.U. noch 2019 zugelassen werden. JL

MLK3-Hemmung bei Parkinson?

Am Untergang dopaminergener Neuronen bei Morbus Parkinson sind u.a. Kinasen beteiligt, die die Expression von Zelltod-Genen regulieren. Die Hemmung der Mixed lineage kinase 3 (MLK3) könnte ein Target für zukünftige Parkinson-Therapien sein: In einem MPTP-Modell schützte der – mit oder nach MPTP verabreichte – hirngängige MLK3-Inhibitor CLFB-1134 die Mäuse signifikant vor dem MPTP-induzierten dopaminergen Neuronenverlust in der S. nigra. Der protektive Effekt könnte durch die Verhinderung der Phosphorylierung der Jun N-terminal kinase (JNK) und anderen „downstream“-Zielen von MLK3 erfolgen.

Kline EM et al.: The second generation mixed-lineage ... *Exp Neurol* 2019 [Epub 8. Mai; doi: 10.1016/j.expneurol.2019.05.002]

Bombyx batryticatus antikonvulsiv

Das in der TCM eingesetzte Bombyx batryticatus könnte antikonvulsiv wirken. Ein proteinreicher Extrakt (BBP) verringerte bei Mäusen nach Anfallsinduzierung die Krampfaktivität. BBP erhöhte die Überlebensrate von H₂O₂-stimulierten PC12-Zellen. Darüber hinaus nahmen die Werte von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS), Malondialdehyd und Lactatdehydrogenase ab und die Spiegel an Glutathion und Superoxiddismutase zu. Die antioxidativen und antiapoptotischen Wirkungen des Extrakts könnten therapeutisch genutzt werden.

Hu M et al.: Antiepileptic effects of protein-rich ... *Oxid Med Cell Longev* 2019 [Epub 6. Mai; doi: 10.1155/2019/7897584]

PPAR γ -Hemmer gegen Demenz?

Als Aktivator der Peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR γ) wirkt das Flavonoid-Glucosid Icarin u.a. durch Effekte auf die Clearance-Fähigkeit der Mikroglia entzündungshemmend. Bei APP/PS1-Mäusen verringerte Icarin das induzierte depressive Verhalten und das gestörte räumliche Gedächtnis. Zudem wurden die Überexpression von M1-Mikroglia-Markern sowie die A β -Plaques-Akkumulation in Hippocampus und präfrontalem Kortex signifikant reduziert. Der Wechsel des Mikroglia-Phänotyps könnte bei Demenz einen neuen Behandlungsansatz darstellen.

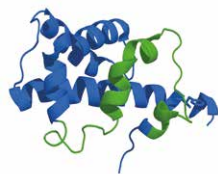
Wang Y et al.: Icarin attenuates M1 activation of ... *Front Neurosci* 2019;13: 291 [Epub 28. März; doi: 10.3389/fnins.2019.00291]

Aktuelle Guidelines der EHF

Empfehlungen zum Einsatz der CGRP-AK

Die European Headache Federation (EHF) hat im Jan. 2019* evidenzbasierte Richtlinien zur Prophylaxe der episodischen (EM) und chronischen Migräne (CM) mit gegen das Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) oder dessen Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpern (CGRP-Ak) gegeben. Hier einige der Empfehlungen.

In Deutschland sind mit Fremanezumab, Galcanezumab und Erenumab drei CGRP-Ak-Präparate zugelassen



und werden von der EHF empfohlen. Die Leitlinie zu ihrem Einsatz wurde auf Basis des Grading-of-Recommendation-, Assessment-, Development- und Evaluation-Ansatzes (GRADE) entwickelt. Bei den sechs folgenden Empfehlungen war der GRADE-Ansatz nicht anwendbar, sie wurden als „Expert opinion“ formuliert.

1. CGRP-Ak sollten EM- und CM-Patienten angeboten werden, bei denen ≥ 2 verfügbare Prophylaktika gescheitert sind oder bei denen andere präventive Behandlungen aufgrund von Komorbiditäten, Nebenwirkungen oder schlechter Compliance nicht in Frage kommen.

2. Andere Prophylaktika sollten bei EM-Patienten bei Therapiebeginn mit CGRP-Ak abgesetzt werden – es sei denn, anamnestisch hätte schon mal eine CM bestanden: Dann sollte der CGRP-Ak der Therapie hinzugefügt (und das Absetzen der anderen Prophylaktika später bewertet) werden. Entsprechend sollten CGRP-Ak bei CM-Patienten als Add-on zu den (nicht ausreichend wirksamen) oralen Prophylaktika verabreicht werden. OnabotulinumtoxinA sollte vor Start der CGRP-Ak gestoppt werden.

Bei CM-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die CGRP-Ak wird vorgeschlagen, der Therapie orale Prophylaktika hinzuzufügen.

3. Ein Stopp der CGRP-Ak-Therapie sollte nach 6–12 Monaten erwogen werden.

4. Bei CM-Patienten mit Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz können CGRP-Antikörper vor oder nach Entzug von den Akutmedikamenten eingesetzt werden.

5. Nicht eingesetzt werden sollten CGRP-Ak bei schwangeren oder stillenden Migräne-Patientinnen sowie bei Personen mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch, kardio- und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder schweren psychischen Störungen.

6. CGRP-Ak-behandelte Migräne-Patienten sollten in der täglichen klinischen Praxis nicht auf (bindende und/oder neutralisierende) Antikörper getestet werden.

Zur weiteren Optimierung der Behandlung mit den CGRP-Ak in der klinischen Praxis werden, so die Autoren, Daten aus der Real world beitragen.

HL

Sacco S et al.: Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 58 [Epub 23. Mai; doi: 10.1186/s10194-019-0972-5]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191053

Frage 4: Welche Empfehlung trifft auf andere Prophylaktika bei CGRP-Ak-Therapie nicht(!) zu?

- ☐ A bei EM-Patienten ohne CM-Anamnese absetzen
- ☐ B bei EM-Patienten mit CM-Anamnese beibehalten
- ☐ C bei CM-Patienten beibehalten
- ☐ D OnabotulinumtoxinA bei CM-Patienten beibehalten
- ☐ E orale Prophylaktika bei CM-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf CGRP-Ak hinzufügen

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

* korrigiert im Mai 2019

Übersicht zu Migräne und Cluster-Kopfschmerz

Wie wirksam sind Neuromodulations-Verfahren?

Nicht-invasive Neuromodulations-Therapien können bei Patienten mit Migräne und Cluster-Kopfschmerz eine praktische und sichere Alternative zur medikamentösen Behandlung sein. Zur Wirksamkeit diverser Verfahren wurden jetzt die Ergebnisse klinischer Studien systematisch überprüft.

Bei der Recherche in einschlägigen Datenbanken wurden von 1990 bis Jan. 2018 71 relevante klinische Studien zu Migräne und Cluster-Headache identifiziert. Guten Studiendesigns lagen nur für die nicht-invasive Vagusnervstimulation (nVNS), die single-pulse transkranielle Magnetstimulation (sTMS) und die externe Trigeminusnerv-Stimulation (eTNS) vor.

Die pivotalen Studien zur Akutbehandlung mittels nVNS und sTMS evaluierten primär den von der IHS empfohlenen Endpunkt „Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden“. Dies war in der wichtigen eTNS-Studie allerdings nur sekundärer Endpunkt

(primärer Endpunkt: VAS-Änderung Schmerz nach 1 Stunde).

Mit den drei Verfahren wurden Verbesserungen in vergleichbarem Umfang erreicht: Unter der TMS waren mit 39% vs. 22% signifikant mehr Patienten nach 2 h kopfschmerzfrei als in der Scheinstimulationsgruppe ($p=0,0179$). Die Signifikanz wurde (teils knapp) verfehlt unter der nVNS (30,4% vs. 19,7%; $p=0,067$) und der eTNS (19% vs. 8%; $p=0,136$).

Der von der IHS für die Prophylaxe empfohlene primäre Endpunkt, die Verringerung der Tage mit Migräne (bis zum dritten Monat), wurde in zwei wichtigen Präven-

KOMMENTAR

Der Vergleich der verschiedenen Neuromodulations-Therapien erwies sich aufgrund großer Heterogenität der Studiendesigns und mangelnder statistischer Power als äußerst schwierig. Die Autoren bemängeln, dass in vielen Studien nicht die etablierten IHS-Wirksamkeitskriterien eingesetzt worden waren. Untersuchungen zu den Neuromodulations-Geräten sollten darauf abzielen, das gleiche Maß an wissenschaftlicher Genauigkeit zu erreichen, wie Medikamenten-Studien. In Kürze sollen übrigen gerätespezifische Richtlinien für Migräne und Cluster-Kopfschmerz verfügbar sein.

tionsstudien eingesetzt. Auch hier wurde trotz klarer Reduktion keine Signifikanz erreicht – weder für die nVNS (-2,26 vs. -1,80 Migränetage; $p=0,146$) noch für die eTNS (-2,06 vs. -0,32 Migränetage; $p=0,054$). In der zentralen sTMS-Präventionsstudie war nur die Reduktion der Kopfschmerz-, nicht der Migräne-Tage primärer Endpunkt. JL

Reuter U et al.: Non-invasive neuromodulation for migraine ... J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(7): 796-804

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191069

Migräne-Prophylaxe mit Fremanezumab in der FOCUS-Studie

Auch schwer behandelbare Patienten profitieren

Die Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)-Antikörper haben die Migräne-Prophylaxe revolutioniert. Auf dem 13th European Headache Congress (EHF) in Athen wurden aktuelle Daten der FOCUS-Studie vorgestellt, in der Patienten mit einer schwer behandelbaren chronischen (CM) oder episodischen Migräne (EM) mit dem CGRP-Antikörper Fremanezumab behandelt werden. Auf einer Presseveranstaltung von Teva wurden von einer Expertin neben der Studienlage auch die bisherigen klinischen Erfahrungen präsentiert.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen Migräne-Prophylaktika, erläuterte Prof. Dr. Dagny Holle-Lee, Westdeutsches Kopfschmerzszentrum Essen, zeichnen sich CGRP-Antikörper durch ihre gute Verträglichkeit aus, die mit einer hohen Adhärenz der Patienten einhergeht. Das an den CGRP-Liganden bindende Fremanezumab ist das einzige Medikament dieser Antikörper-Klasse mit einem flexiblen Injektionsintervall: Neben der monatlichen Injektion ist auch eine Quartalsdosis verfügbar, so dass Arzt und Patient flexibel das individuell geeignete Therapieschema auswählen können, betonte Holle-Lee.

Im klinischen Alltag „haben wir viele Pa-

tienten, die bereits einige prophylaktische Therapieversuche erfolglos durchlaufen haben – sei es aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder zu starker Nebenwirkungen“, erläuterte Holle-Lee. Bei anderen sind einige der herkömmlichen Optionen kontraindiziert. Um dieser alltäglichen Situation gerecht zu werden, wurden in die FOCUS-Studie (nach den Vorgaben des G-BA) Patienten mit einer schwer behandelbaren EM oder CM aufgenommen, die bereits auf zwei bis vier prophylaktische Therapien nicht oder nicht ausreichend angesprochen hatten. Die monatlichen Migräne-Tage als primärer Endpunkt konnten in FOCUS um 4,1 Tage

(monatliche Gabe) bzw. 3,7 Tage (Quartalsdosis) reduziert werden (Placebo: 0,6 Tage; $p<0,0001$). Wie zuvor im HALO-Programm waren die Unterschiede zugunsten Verum bereits nach einer Woche signifikant.

„In den letzten Jahren konnten wir bereits Erfahrungen mit Fremanezumab sammeln“, schilderte Holle-Lee in Athen. Gerade bei den langjährig erkrankten Patienten, die schon unzählige Therapien ausprobiert und die Hoffnung auf Besserung praktisch aufgegeben hatten, wurden noch beeindruckende Rückgänge der Migräne-Tage gesehen. Viele Patienten berichteten, „ein ganz neues Leben gewonnen zu haben, endlich einmal keine Familienfeier mehr ausfallen lassen zu müssen und auch auf der Arbeitsstelle nicht mehr so häufig zu fehlen“. Holle-Lee: „Noch nie habe ich so viele dankbare Patienten erlebt.“ JL

PRESELUNCH „Migräne-Prophylaxe mit Fremanezumab – Aktuelles aus Wissenschaft und Praxis“ 13th European Headache Congress (EHF), Athen, 31. Mai 2019. Veranstalter: Teva

Fremanezumab: Ajovy®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191070

Therapierefraktärer Status epilepticus



VNS unterbricht den SE bei der Mehrheit der Patienten

Aufgrund der hohen Sterblichkeit werden bei Patienten mit einem therapierefraktären Status epilepticus (SE) oft alle Register gezogen. Jetzt überprüften Neurologen anhand einer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit einem refraktären oder superrefraktären SE die Therapieaussichten einer Vagusnerv-Stimulation (VNS) als Akutmaßnahme. Die Erfolgsrate war außerordentlich hoch.

Ein refraktärer SE (rSE) liegt bei Persistenz trotz Zweitlinienbehandlung (nach Benzodiazepinen) vor, ein superrefraktärer SE (srSE) bei Persistenz trotz 48-stündiger Anästhesie. In Einzelfallberichten und kleinen Fallserien mit insgesamt 28 SE-Patienten ging die Akut-Implantation eines VNS-Generators mit einer Erfolgsrate von 76% bei einem generalisierter bzw. von 26% bei einem fokalen refraktären SE einher.

In der umfangreichen aktuellen Recherche wurden jetzt insgesamt 45 Patienten identifiziert. Bei fünf wurde die VNS nicht-akut gegen eine Epilepsia partialis continua, bei einem gegen einen refraktären SE im Schlaf (EEG) und bei einem gegen refraktäre repetitive fokale Anfälle auf dem Boden einer akuten Enzephalitis eingesetzt. 38 von ihnen hatten aufgrund eines rSE/srSE eine Akut-Implantation des VNS-Generators erhalten.

KOMMENTAR

Aufgrund der hohen Sterblichkeitsrate bei rSE von 16%–39% werden häufig Off-Label-Behandlungen ohne Nachweis der Wirksamkeit durchgeführt. Die VNS konnte in dieser Studie den rSE/srSE bei knapp drei Viertel der Patienten unterbrechen. Da die Daten zum Teil aus Phase-IV-Studien stammen, räumen die Autoren ein hohes Risiko für Verzerrungen ein. Es dürfte sich lohnen, die Ergebnisse in prospektiven Studien zu überprüfen.

Die VNS-Akutimplantation bewirkte bei 74% der Fälle (28/38 Pat.) eine Unterbrechung des rSE/srSE. In 18% der Fälle (7/38 Pat.) wurde der SE nicht beendet. Vier Patienten (11%) verstarben (alle durch Grunderkrankung und höchstwahrscheinlich nicht durch die VNS). Die mediane Dauer der rSE/srSE-Episode vor der VNS-Implantation hatte 18 Tage (3–1.680 Tage) betragen. Nach der Implantation persistierte der rSE/srSE noch median acht Tage (3–84 Tage). Angesichts dreier Fälle, bei denen die SE-Beendigung nicht dokumentiert, aber ein insgesamt positives Langzeit-Outcome berichtet worden war, lag die Erfolgsrate bei insgesamt 82% (31/38 Pat.).

JL

Dibué-Adjei M et al.: Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – a systematic review. Brain Stimul 2019; pii: S1935-861X(19)30218-9 [Epub 14. Mai; doi: 10.1016/j.brs.2019.05.011]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191065

Frage 5: Der rSE/srSE wurde bei wie vielen Patienten durch die Akut-VNS-Implantation nachgewiesen beendet?

- ☐ A 82 %
☐ C 26 %
☐ E 11 %

- ☐ B 74 %
☐ D 18 %

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

„Electronic Dance Music“

Epileptische Anfälle durch Stroboskop

Zahlreiche Musikkonzerte, insbesondere solche des Genres „Electronic Dance Music“ nutzen zur Unterhaltung Lichteffekte einschl. der Stroboskopie. In einer Kohortenstudie untersuchte jetzt ein niederländisches Team, ob bzw. in welchem Umfang bei Menschen mit photosensitiven Epilepsien dadurch epileptische Anfälle ausgelöst werden.

Unter 400.343 Besuchern von 28 in den Niederlanden durchgeführten EDM-Konzerten waren 241.543 (entsprechend 2.222.196 Personenstunden) bei Dunkelheit stroboskopischen Lichteffekten ausgesetzt. Die übrigen 158.800 Konzertbesucher (2.334.360 Personenstunden), die an Veranstaltungen am Tage teilgenommen hatten, dienten als Kontrollgruppe.

Es traten insgesamt 39 epileptische Anfälle auf: 30 in der exponierten und neun in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis der Inzidenzdichte (für 10.000 Personen bei standardisierten 9 h Exposition) epileptischer Anfälle gegenüber den nicht-exponierten Personen betrug mit 1,20 vs. 0,35 das Dreieinhalbfache (3,5; 95%-KI: 1,7–7,8) und war damit signifikant erhöht ($p < 0,0005$). Dabei trat weniger als ein Drittel der Fälle unter dem Einfluss von (anfallsförderndem) Ecstasy oder ähnlichen Stimulanzien auf: acht von 30 (27%) in der exponierten bzw. drei von neun (33%) in der nicht-exponierten Gruppe.

Die Autoren berichten außerdem von einem jungen Mann, der während eines nächtlichen EDM-Konzerts in Amsterdam eine Aura entwickelte und einen tonisch-klonischen Anfall erlitt. Im späteren Provokationstest kam es bei Ansehen des Videomaterials desselben Konzerts erneut zu einem Krampfanfall.

JL

Salet N et al.: Stroboscopic light effects during electronic dance music festivals and photosensitive epilepsy: a cohort study and case report. BMJ Open 2019; 9(6): e023442 [Epub 11. Juni; doi: 10.1136/bmjopen-2018-023442]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191066

KOMMENTAR

Patienten mit photosensitiven Epilepsien sollten vor dem Besuch von Konzerten im Dunkeln mit stroboskopischen Lichteffekten gewarnt werden: In der aktuellen Kohortenstudie wurde das Risiko für epileptische Anfälle mehr als verdreifacht. Die Veranstalter sollten, so die Autoren, das Publikum vor dem Konzertbeginn vor dem erhöhten Anfallsrisiko warnen. Da derartige Festivals oft mehrere Tage dauern, könnte auch ein zunehmendes Schlafdefizit zur der erhöhten Anfallsrate beitragen.

Heterogene Stichprobe älterer Menschen

Schützen Computer, Smartphone und Co. vor kognitivem Abbau?

Die Nutzung von Computern, Smartphones und anderen digitalen Geräten gehört heute zum Alltagsleben. Ob der Gebrauch digitaler Geräte vor dem Verlust kognitiver Fähigkeiten schützt, wurde jetzt in einer größeren Stichprobe älterer Menschen untersucht.

Die 323 Erwachsenen (Durchschnittsalter 75,9 Jahre; 65,5% Frauen) hatten eine Gedächtnisklinik initial aufgrund subjektiver Merkfähigkeitsstörungen aufgesucht. 112 (34,7%) waren kognitiv uneingeschränkt, 127 (39,3%) litten unter einem Mild Cognitive Impairment (MCI), 84 (26,0%) unter einer manifesten Alzheimer-Demenz (AD). 60,1% verwendeten täglich einen Computer oder ein Touchscreen-Gerät (Smartphone oder Tablet). Dies betraf insbesondere jüngere und besser ausgebildete Menschen. Die Personen wurden entsprechend der Häufigkeit der Nutzung verschiedener digitaler Geräte (täglich oder nicht-täglich) in vier Gruppen eingeteilt: 26% benutzten täglich sowohl einen Computer als auch ein Touchscreen-Gerät, 26,9% nur einen Computer, 7,1% nur ein Touchscreen-Gerät und 39,9% kein digitales Gerät.

Kontrolliert auf die jeweils signifikanten ($p < 0,001$) Gruppenunterschiede bzgl. Alter, Ausbildung und klinischer Diagnose wiesen die 129 nicht-täglichen Benutzer digitaler Geräte im Vergleich zu den 84 täglichen Benutzern von Computer und Touchscreen-Gerät der Studienhypothese gemäß signifikant schlechtere geistige Leistungen in mehreren Aspekten auf: Dies



betraf eine signifikant schlechtere globale kognitive Funktion nach MMST (25,5 vs. 28,3; $p = 0,005$) und eine längere Verarbeitungsgeschwindigkeit nach den Ergebnissen des Trail Making Test Teil A (TMT-A) (59,6 vs. 38,5; $p = 0,002$).

Auch die Leistungen im Kurzzeitgedächtnis nach dem Forward Digit Span-Test waren schlechter ($p = 0,020$), ebenso die des episodischen Gedächtnisses nach dem Free and Cued Selective Reminding Test ($p = 0,025$). Schließlich ergaben sich auch Defizite in verschiedenen Komponenten der exekutiven Funktionen, darunter nach den Resultate des TMT-B (197,2 vs. 90,1; $p = 0,002$). Nicht signifikant schlechter waren dagegen u.a. die Wortlisten-Generierung und die Wortflüssigkeit. JL

Wu YH et al.: Cognitive function and digital device use in older adults attending a memory clinic. *Gerontol Geriatr Med* 2019 2; 5 [Epub 2. Mai; doi: 10.1177/2333721419844886]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191050

Frage 6: Welcher Parameter fiel nicht(!) zugunsten der täglichen Digital-User aus?

- ☐ A MMST
- ☐ B TMT-A
- ☐ C TMT-B
- ☐ D Forward Digit Span
- ☐ E Wortflüssigkeit

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

**Tod auf Flucht/ Migration**

03-07-2019: Eine aktuelle statistische Auswertung hat ergeben, dass im Rahmen von Flucht und Migration weltweit in den letzten vier Jahren jeden Tag ein Kind gestorben ist, so die Vereinten Nationen. Diesen 1.600 Kindern stehen mehr als 30.000 Migranten gegenüber, die dabei den Tod gefunden haben. Dies zeigen die ab 2014 erhobenen Daten.

American Pain Society aufgelöst

02-07-2019: Nach dem Aus für die Academy of Integrative Pain Medicine (AIPM) Anfang des Jahres hat nun die seit 1978 bestehende American Pain Society (APS) ihre Auflösung beschlossen und befindet sich im Konkurs. Hintergrund ist die in Folge der „Opioid-Krise“ in den USA schwindende Unterstützung durch die Industrie und die mehr oder minder berechtigten Klagen geschädigter Patienten sowie zurückgehende Mitgliederzahlen und weniger Teilnahmen an Veranstaltungen. Die APS war in den USA eine Säule der Erforschung neuer Therapien und der Behandlung von Schmerzpatienten.

Klimawandel ist ein Notfall

01-07-2019: Zeitgleich mit Temperaturspitzen von 44 Grad in Südfrankreich und Nordspanien sowie den heftigen Waldbränden in Katalonien warnen 74 medizinische, öffentliche und private US-Gesundheitsorganisationen, u.a. die American Medical Association, vor einem „Notfall“ für die öffentliche Gesundheit. Besonders gefährdet sind vulnerable Gruppen wie Kinder und Ältere. In einem Aufruf zum Handeln gegen den Klimawandel (und für Gesundheit und Gerechtigkeit) werden zehn politische Forderungen aufgestellt (<https://climatehealthaction.org>).

EU: „Ausstieg“ aus Glyphosat?

27-06-2019: Als erstes EU-Land hat Österreich den Einsatz von Glyphosat verboten. Auch wenn dieser nationale Alleingang umstritten ist, weil er EU-Recht widerspricht, deutet sich für die Verwendung des umstrittenen Unkrautvernichtungsmittels von Monsanto/Bayer in Europa ein „Ausstieg“ an. Laut Kanzlerin Angela Merkel will die deutsche Bundesregierung im September ein Konzept zum künftigen Umgang mit Glyphosat vorgehen. Bayer verdient sein Geld weniger mit dem Verkauf von Glyphosat als mit dem von Saatgut für glyphosatresistente Pflanzen.

KOMMENTAR

Auch in dieser Studie zeigte sich bei älteren Menschen ein positiver Zusammenhang zwischen Computernutzung und kognitiven Fähigkeiten. Ungelöst ist allerdings, ob ältere Erwachsene mit besseren kognitiven Fähigkeiten eher einen Computer nutzen oder die Verwendung von Computern tatsächlich zur Aufrechterhaltung und Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten beiträgt. Positiv betrachtet könnte der Umgang mit digitalen Technologien die kognitive Reserve erhöhen. Und auch wenn dies den Einzelnen nicht vor kognitivem Abbau schützt, wirkt es doch der drohenden gesellschaftlichen Marginalisierung entgegen.

www.ehdn.org



Auf seiner neuen Website präsentiert sich das Europäische Huntington (HD) Netzwerk (EHDN) als Plattform: Das EHDN will ein Forum für die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschern und Klinikern sein und bietet für große klinische Studien in Europa die Infrastruktur (Datenbank, IT-Werkzeuge, Personal für Monitoring etc.).

<https://de.hdbuzz.net>



Hier finden Sie die neuesten Nachrichten aus der Huntington-Welt, insbesondere zu den aktuellen Therapieansätzen. Derzeit können Sie sich hier mit einem mehrteiligen Bericht von der Huntington's Disease Therapeutics Conference 2019 in Palm Springs beschäftigen. Das international organisierte Portal bietet seine Inhalte auch in Deutsch an.

www.huntington-hilfe.de



Die Seite für Ihre Patienten: Die Deutsche Huntington-Hilfe e.V. (DHH) ist eine Selbsthilforganisation, die vor allem Betroffene und deren Familien, aber auch Ärzte, Pflegekräfte etc. unterstützen will. Die DHH stellt zahlreiche Materialien zur Verfügung, informiert z.B. über Studien (wie GENERATION-HD1) und bietet u.a. auch Seminare an.

SCHIZOPHRENIE

Psychotherapie bei Psychose?

„Dialogtherapie“ bessert Funktionsniveau

In einer retrospektiven Fallkontrollstudie untersuchten norwegische Psychiater die Effekte einer spezifischen Psychotherapie bei Patienten mit Psychose. Hauptzielparameter der vielmonatigen „Dialogtherapie“ war das globale Funktionsniveau (GAF).

Die Dialogtherapie (DT) basiert auf einem humanistischen Ansatz zur Selbstwertstärkung des Patienten und beinhaltet in drei Phasen viele verschiedene Elemente einschl. einer familientherapeutischen Intervention. Die Therapie erfolgt generell in einstündigen wöchentlichen Sitzungen über drei Monate bis drei Jahre.

Im retrospektiven Fall-Kontroll-Design unterzogen sich je 54 Patienten mit verschiedenen Psychose-Formen der DT (durchschnittlich 36 Monate) oder einer Standardbehandlung (ST) als Kontrolle. Die auf Diagnose, Alter, Geschlecht und Therapiebeginn gematchten Patienten beider Gruppen waren im Durchschnitt 29 bzw. 28 Jahre alt und zu 43 % weiblich. Primärparameter war das globale Funktionsniveau nach Global Assessment of Functioning Scale (GAF), sekundär wurden Medikationsänderungen und Krankenhausaufenthalte erfasst.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer vom Einschluss bis zum Follow-up betrug 4,1 Jahre. Am Ende fielen die durchschnittlichen GAF-Werte für die Funktionalität (GAF-F) und Symptomatik (GAF-S) in der Dialogtherapie-Gruppe signifikant vorteilhafter aus als in der Kontrollgruppe (74,9 vs. 47,5 bzw. 77,7 vs. 47,7 je $p < 0,001$) (s.

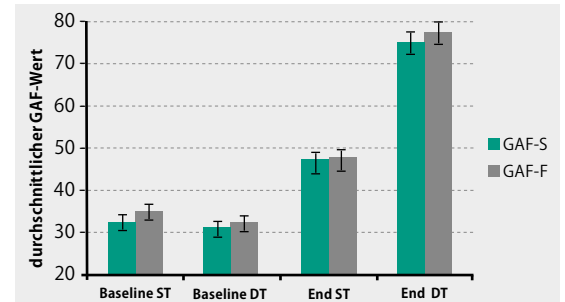


Abb.: Die durchschnittlichen GAF-Werte verbesserten sich unter der Dialogtherapie (DT) sehr viel stärker als unter der Standardtherapie (ST).

Abb.). Die Effektgrößen erwiesen sich mit Cohen's d -Werten von 1,8 (GAF-S) bzw. 2,1 (GAF-F) als sehr groß.

Darüber hinaus wurden gegenüber der Kontrollgruppe signifikant weniger Psychopharmaka eingesetzt ($p < 0,001$). Dies betraf ebenfalls mit Signifikanz sowohl niedrig- und hochdosierte Antipsychotika als auch Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer und Anxiolytika. Nach Entfernung eines „Ausreißers“ in der DT-Gruppe fiel die Zahl der Krankenhaustage zwischen den beiden Gruppen allerdings nicht unterschiedlich aus.

JL

Haram A et al.: Impact of psychotherapy in psychosis: a retrospective case control study. Front Psychiatry 2019; 10: 204 [Epub. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00204]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191046

Frage 7: Welche Parameter fielen signifikant zugunsten der DT-Gruppe aus?

- ☐ A nur GAF-F
- ☐ B nur GAF-S
- ☐ C nur GAF-F und GAF-S
- ☐ D nur GAF-F/S und Antipsychotika-Verordnung
- ☐ E GAF-F/S, Antipsychotika-Verordnung und Krankenhaustage

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

KOMMENTAR

Da eine Langzeitbehandlung mit Antipsychotika bei teils mäßiger Wirksamkeit mit einer Reihe ernster Nebenwirkungen einhergeht, besteht Bedarf an zusätzlichen therapeutischen Interventionen. Mit allen Einschränkungen einer retrospektiven Untersuchung zeigt die explorative, nicht-randomisierte Studie nun, dass die Dialogtherapie im Vergleich zur Standardbehandlung – trotz gleichzeitiger Reduktion an Psychopharmaka – das Funktionsniveau der Patienten und ihre Symptome bessern kann. Mit einer dreijährigen Therapiedauer ist der Aufwand allerdings nicht unerheblich.

Nusinersen bei 5q-assoziiierter SMA

Früh diagnostizieren und behandeln

SMA-erfahrene Ärzte stellten auf einem von Biogen unterstützten Satellitensymposium auf der 45. Jahrestagung der GNPI in Leipzig klinische Daten zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit Nusinersen bei 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) vor und berichteten von ihren praktischen Erfahrungen. Die Experten betonten die Vorteile, die eine möglichst frühzeitige Diagnose und eine entsprechend frühe Behandlung mit dem Antisense-Oligonukleotid haben, das hierzulande seit Mitte 2017 für Kinder und Erwachsene mit SMA zugelassen ist.

SMA-Patienten aller Altersgruppen und Krankheitsausprägungen können von Nusinersen mit einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung des Verlaufs profitieren, berichtete *Dr. Ralf Husain*, Jena. Dazu liegt aus mehreren Studien eine klare Evidenz vor. Insgesamt wurden (Stand 31.3. 2019) schon mehr als 7.000 Patienten mit Nusinersen behandelt, am Uniklinikum Jena 19 mit SMA-Typ I, II oder III. Da die SMA insbesondere bei Krankheitsbeginn im Säuglings- oder Kleinkindalter oft schnell voranschreitet, sind bei diesen Patienten („Notfall“) eine frühzeitige Diagnose und Therapie eminent wichtig. Dies belegen auch die Interimsresultate zur präsymptomatischen Behandlung in der NUTURE-Studie, die auf dem 71. Jahrestreffen der AAN in Philadelphia vorgestellt wurden.

In diese Phase-II-Studie, schilderte *Dr. Katharina Vill*, München, wurden 25 Neugeborene mit genetisch gesicherter SMA eingeschlossen, zehn mit drei und 15 mit nur zwei SMN2-Kopien. Letzteres spricht bei Nicht-Behandlung für eine besonders schwere Ausprägung der SMA und eine sehr schlechte Prognose. Die Kinder wurden in den ersten sechs Lebenswochen und noch vor Auftreten erster Symptome mit Nusinersen behandelt. Alle haben überlebt, und keines musste tracheotomiert oder permanent (beatmet werden). Darüber hinaus erreichten die Säuglinge und Kleinkinder – ein bei unbehandelten SMA-Patienten so noch nicht beobachtetes Phänomen – motorische Meilensteine auf dem Niveau einer altersgemäßen Entwicklung: Im Alter von median 26 Monaten waren alle Kinder in der Lage, ohne Unterstützung zu sitzen. Etwa 88% konnten mit und rund 77% sogar ohne jede Unterstützung laufen. Daneben belegt die NUTURE-Studie erneut das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Nusinersen: Es ergaben sich weder neue Sicherheitssignale noch nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche.

Eine stets aktuelle Übersicht der SMA-Therapiezentren bietet die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (<http://bit.ly/SMA-DGM>). Patienten und Angehörigen steht das Therapiebegleitprogramm „Gemeinsam stark“ offen. JL

SATELLITENSYMPOSIUM „Spinale Muskelatrophie erkennen und behandeln“, 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), Leipzig, 24. Mai 2019. Unterstützt von Biogen Nusinersen: Spinraza®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190996

**DGN-Kongress****2019**

92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

25. bis 28. September 2019**ICS – Internationales Congresscenter
Stuttgart**

Anmeldung & weitere Informationen:
www.dgnkongress.org

BTX-A bei Schlaganfall-Patienten



Wird die Extremitäten-Spastik verringert?

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin Typ A (BTX-A) bei Erwachsenen mit Extremitätenspastik nach Schlaganfall wurde in zahlreichen klinischen Studien geprüft, doch die Ergebnisse weisen eine gewisse Heterogenität auf. Daher wurde jetzt dazu eine Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien (RCT's) durchgeführt.

Die Literaturrecherche in PubMed, Embase und Cochrane-Library (bis Dez. 2018) ergab 27 RCT's mit insgesamt 2.793 erwachsenen Patienten (Durchschnittsalter 49-63 Jahre; 40%-80% Männer). 16 Studien befassten sich mit der Spastizität der oberen und neun mit der der unteren Extremitäten. In verschiedenen Dosierungen eingesetzt wurden OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA oder IncobotulinumtoxinA.

Bei Spastik der oberen Extremitäten verbesserte die BTX-A-Therapie den Muskeltonus gegenüber den Kontrollgruppen signifikant: Die Standard Mean Difference (SMD) betrug -0,76 (95%-KI: -0,97 bis

-0,55; $p < 0,001$). Diese Wirkung spiegelte sich auch in der ärztlichen Gesamtbewertung (sechs Studien; SMD: 0,51; $p < 0,001$) und den Behinderungen nach der Disability Assessment Scale (fünf Studien; SMD: -0,30; $p < 0,001$) wider. Allerdings ergaben sich keine signifikanten Auswirkungen auf die aktive Funktion der oberen Extremität (SMD: 0,49; $p = 0,093$).

Bei Spastik der unteren Extremitäten hatte BTX-A jedoch keine signifikanten therapeutischen Effekte auf den Muskeltonus (SMD = -0,12; 95%-KI: -0,83 - 0,59; $p = 0,736$) und auch nicht auf die Gehgeschwindigkeit (SMD: 0,06; $p = 0,116$). Immerhin ging die BTX-A-Therapie mit einem höheren Fugl-Meyer-Score der Patienten für die Beinmotorik einher (SMD: 5,09; 95%-KI: 2,16 - 8,01; $p = 0,001$).

Die Therapieeffekte ließen überwiegend 12 Wochen nach der Injektionsbehandlung nach. BTX-A wurde insgesamt gut vertragen: Das gepoolte relative Risiko für

unerwünschte Ereignisse (UE) unterschied sich dabei zwischen den aktiven und den Kontrollgruppen nicht signifikant – weder in der Spastik der oberen noch der unteren Extremitäten (RR: 1,18; $p = 0,509$ bzw. RR: 1,01; $p = 0,949$). JL

METAANALYSE Sun LC et al.: Efficacy and safety of botulinum toxin type A for limb spasticity after stroke: ... Biomed Res Int 2019 [Epub 7. April; doi: 10.1155/2019/8329306]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191051

Frage 8: Was wurde bei oberer Spastik nicht(!) signifikant gebessert?

- ☐ A Muskeltonus
- ☐ B ärztliche Gesamtbewertung
- ☐ C Behinderungsskala
- ☐ D aktive Funktion der oberen Extremität
- ☐ E alle Parameter

Frage 9: Was wurde bei unterer Spastik signifikant gebessert?

- ☐ A Muskeltonus
- ☐ B Fugl-Meyer-Score
- ☐ C Ganggeschwindigkeit
- ☐ D kein Parameter
- ☐ E alle Parameter

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

KOMMENTAR

Den Mittelwertdifferenzen dieser Metaanalyse zufolge hat BTX-A deutliche Effekte auf die Spastik der oberen Extremitäten, weniger ausgeprägt auf die der unteren Extremitäten. Die Autoren betonen, dass die Heterogenität der Studien hoch und deren Qualität (nach JADAD-Skala) sehr unterschiedlich war.

ABONNEMENT

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **NeuroDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

- ☐ Ich möchte die **NeuroDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 69,-/Jahr zzgl. € 12,20 Inlandsporto (€ 18,80 Auslandsporto)
- ☐ Ich möchte die **NeuroDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 55,-/Jahr

Datum Unterschrift

Anrede/Titel	Vorname	Name
Straße		Hausnummer/Postfach
PLZ	Ort	
E-Mail-Adresse		
Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Multiple Sklerose, Schizophrenie“)		

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089 / 43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

Hinweis: Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter www.gfi-online.de/abo – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

Schwere Major Depression

Ketamin versus EKT in Head-to-head-Studie



Bei Patienten, die auf verschiedene First-line-Antidepressiva wie SSRI nicht ansprechen, gilt die Elektrokrampftherapie (EKT) als Alternative. Nun wurde die EKT in einer kleinen kontrollierten Studie direkt mit der intravenösen Infusion von Ketamin verglichen.

32 akut depressive Erwachsene mit Einschlusskriterien für eine EKT wurden zu zwei Gruppen (je n=16) randomisiert: Jeweils zweimal wöchentlich erhielten sie eine bitemporale EKT oder 0,5 mg/kg KG Ketamin (i.v. in Kochsalzlösung über 40 Min.). Zielparame-ter war die Veränderung der Depressivität nach der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) in Woche 1 nach der Behandlung sowie in Monat 1, 2 und 3. Etwaige Effekte auf das Gedächtnis wurden in Woche 1 sowie in Monat 1 mit der Wechsler Memory Scale (WMS) erfasst.

Vier Patienten der EKT- und sechs der Ketamin-Gruppe konnten nicht nachbeobachtet werden. Bei den verbleibenden Patienten ergab die HDRS mit einem durchschnittlichen Rückgang von 26,1 auf 13,6 Punkte (EKT) bzw. von 24,6 auf 16,9 Punkte eine Besserung der depressiven Symptomatik. Die Persistenz der Effekte über bis zu vier Monate zeigt die Tabelle. Die antidepressive Wirkung setzte in der EKT-Gruppe langsamer ein, war dafür ausgeprägter und hielt auch länger an – allerdings war keiner der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant.

Der durchschnittliche WMS-Score betrug anfänglich in der EKT-Gruppe 50,3 ($\pm 8,8$) und war nach einer Woche bzw. einem Monat auf 47,0 ($\pm 8,9$) bzw. 47,8 ($\pm 9,5$) zurückgegangen. In der Ketamin-Gruppe wurde dagegen der umgekehrte

	HDRS-Werte		
	EKT (n=12)	Ketamin (n=10)	p-Wert
vor Therapie	26,1 $\pm$ 3,8	24,6 $\pm$ 2,4	0,3
Sitzung 1	24,5 $\pm$ 4,2	20,0 $\pm$ 2,4	0,6
Sitzung 2	23,4 $\pm$ 4,4	19,1 $\pm$ 3,9	0,5
Sitzung 3	21,9 $\pm$ 3,5	17,9 $\pm$ 3,1	0,8
Sitzung 4	19,0 $\pm$ 2,2	17,3 $\pm$ 3,3	0,4
Sitzung 5	16,6 $\pm$ 2,6	16,8 $\pm$ 4,4	0,3
Sitzung 6	14,7 $\pm$ 3,3	16,4 $\pm$ 4,1	0,6
nach 1 Woche	13,6 $\pm$ 3,1	16,9 $\pm$ 3,3	0,5
nach 1 Monat	12,9 $\pm$ 2,6	19,4 $\pm$ 1,5	0,3
nach 2 Monaten	12,5 $\pm$ 2,9	21,1 $\pm$ 1,6	0,1
nach 3 Monaten	13,9 $\pm$ 2,9	22,6 $\pm$ 1,8	0,4

Effekt verzeichnet: Der durchschnittliche WMS-Score stieg von initial 42,9 ($\pm 8,2$) Punkten auf 50,4 ($\pm 8,4$) bzw. 49,8 ($\pm 9,9$) Punkte. Dies deutet auf eine zumindest tendenziell günstigere Wirkung von Ketamin auf das Gedächtnis hin.

Neben klassischen Nebenwirkungen wie Muskel- und Gelenkschmerzen traten in der EKT-Gruppe häufiger Übelkeit und Kopfschmerz auf. Nur in der Ketamin-Gruppe kam es bei je 40 % zu Schwindel und Diplopie sowie bei je 60 % zu Verschwommensehen, Taubheitsgefühlen und Depersonalisierungs-Erscheinungen. JL

RCT Kheirabadi G et al.: Comparative effect of intravenous ketamine ... Adv Biomed Res 2019; 8: 25 [Epub 10. Apr.; doi: 10.4103/abr.abr_166_18]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/191052

Frage 10: Welche (zumindest tendenziellen) Effekte hatte Ketamin vs. EKT?

- ☐ A schnellere HDRS-Reduktion
- ☐ B stärkere HDRS-Reduktion
- ☐ C länger anhaltende HDRS-Reduktion
- ☐ D Verschlechterung des WMS-Scores
- ☐ E keine Antwort ist richtig

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

KOMMENTAR

Ketamin hat in klinischen Studien eine innerhalb von 2 h einsetzende antidepressive Wirkung gezeigt, die eine Woche oder länger anhält. Nachteilige Effekte wie psychotische oder dissoziative Symptome sind (in subanästhetischen Dosen) ggf. nur mäßiggradig und verschwinden meist innerhalb von 1-2 h. Jetzt zeigt diese kleine „H2H“-Studie, dass Ketamin bei EKT-Kandidaten eine Alternative darstellen könnte. Allerdings müssten die – keineswegs nebenwirkungsarmen – Infusionen aufgrund nachlassender Wirkung wiederholt werden.

NeuroDepesche

Impressum

Herausgeber:

GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Straße 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:

Dr. med. Christian Bruer

Redaktion:

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

Anzeigenleitung:

Klaus Bombos, Tel.: 0177/7 31 12 54
E-Mail: bombos@gfi-online.de
Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203
E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

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

Anzeigenpreisliste: 2019 vom 1. Okt. 2018

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: creativdrei Werbeagentur

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.;

€ 69,- zzgl. € 12,20 Inlandspporto (Ausland € 21,80)
ISSN: 1435-5515

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers. Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen. Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können. Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Angaben zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation 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-Preseschauen 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, 2019



THERAPIEOPTIONEN

Schwangerschaft: IFN β ist sicher

■ Viele Studien zeigen, dass die Behandlung mit Beta-Interferonen (IFN β) vor und am Anfang der Schwangerschaft als sicher gelten kann. So zeigten prospektiv erhobene Daten der Merck Serono Global Drug Safety Datenbank, dass Fehlgeburten unter IFN β -1a s.c. (Rebif®) nicht häufiger auftraten als in der Bevölkerung. Für die Unbedenklichkeit sprechen jetzt auch aktuelle Auswertungen des – u.a. von Merck unterstützten – Europäischen IFN β -Schwangerschaftsregisters sowie der finnisch/schwedischen MS-Preg-Studie, die beim 71. AAN-Kongress präsentiert wurden: Unter IFN β bestand gegenüber unbehandelten MS-Patientinnen und Frauen der Allgemeinbevölkerung weder ein erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen noch für Fehlbildungen bei den Kindern. Dies gilt für IFN β als Klasse, nach Dosis/Präparat wurde nicht unterschieden.

G-BA: Zusatznutzen für Aimovig®

■ Für alle Migräne-Patienten, bei denen mindestens fünf Migräne-Prophylaktika erfolglos waren, hat der G-BA die IQWiG-Bewertung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Erenumab (Aimovig®, Novartis) in der Prophylaxe bestätigt. Dies basiert auf den Ergebnissen der Liberty-Studie – insbesondere auf der 50%-Responserrate bzgl. der monatlichen Migräne-Tage sowie der Verbesserung von Lebensqualität

(HIT-6) und Arbeitsproduktivität/Aktivität (WPAI). Das mittels SureClick®-Fertigpen s.c. verabreichte Aimovig® ist zugelassen für Erwachsene mit mind. vier Migräne-Tagen/Monat. Die Rabattverträge decken bereits rund 41% der gesetzlich Versicherten in Deutschland ab (aktuelle Übersicht: www.zusammen-gesund.de/aimovigrabattvertraege).

ALS-Therapie mit Riluzol

■ Auf einem Symposium von Desitin auf dem 24. DGM-Kongress in Göttingen diskutierten Expertenaktuelle und beforschte Therapieansätze bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Riluzol wird standardmäßig als Basismedikation eingesetzt und ist das einzige für die ALS zugelassene Medikament. So war Riluzol in einer von „Ambulanzpartner“ ausgewerteten Kohortenstudie (Fünf ALS-Zentren, n=>1.600) mit 92% der Patienten das häufigste ALS-Medikament. Zusätzlich wurden zur Linderung konkreter Symptome u.a. Anticholinergika, Antidepressiva, Analgetika und Benzodiazepine verschrieben. Seit 2016 steht Riluzol mit der Suspension Teglutik® (Desitin) erstmals auch in flüssiger Form zur Verfügung. Dies stellt in allen Krankheitsstadien eine Erleichterung dar – besonders für ALS-Patienten mit Dysphagie.



PHARMA NEU

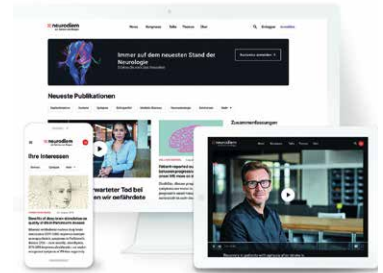
Agakalin®: Filmtablette zur ADHS-Therapie

■ „Goldstandard“ in der Pharmakotherapie von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer ADHS ist nach wie vor Methylphenidat (z.B. Medikinet®, Medikinet® retard und Medikinet® adult; Medice). Mit Agakalin® erweitert das Unternehmen nun sein Portfolio: Agakalin®, die erste und einzige Atomoxetin-Filmtablette zur Behandlung der ADHS auf dem deutschen Markt, ist zugelassen für Kinder ab sechs Jahren, Jugendliche und Erwachsene. Es ist in sieben gängigen Dosistärken erhältlich und ermöglicht damit eine unkomplizierte Umstellung. Die Bioäquivalenz zum Referenzprodukt (und gute Bioverfügbarkeit) wurden in zwei Crossover-Studien nachgewiesen. Die Initialdosis beträgt 40 mg/d, die empfohlene Erhaltungsdosis – nach langsamer Dosissteigerung – bei Kindern/Jugendlichen 80 mg/d, bei Erwachsenen 80 bis 100 mg/d.

SERVICE

Infoportal Neurodiem

■ Neurodiem ist ein neues, von Biogen unterstütztes und kostenfreies Informationsportal, das Ärzten zentralen Zugang zu wichtigen Informationen aus 18 neurologischen Gebieten bietet. Gemeinsam mit 70 Neurologen aus den USA, Frankreich und Deutschland entwickelt, werden hier Beiträge mit hoher Relevanz für den Behandlungsalltag von unabhängigen Autoren und redaktionellen Part-



nern mit wissenschaftlicher Expertise erstellt. U.a. finden sich hier tagesaktuelle Abstracts, Zusammenfassungen wissenschaftlicher Publikationen und exklusive Artikel führender Experten zu Kongress-Highlights. Mehr: www.neurodiem.de.

SONSTIGES

EV pro Copaxone®

■ Das Glatirameracetat-Präparat Copaxone® 40 mg/ml (Teva) zur Behandlung der schubförmigen MS gehört zur Gruppe der NBCDs (Non Biological Complex Drugs) und ist ein hoch komplexes Molekül, das vor allem durch den spezifischen Produktionsprozess definiert ist. Das Unternehmen Teva hat nun beim Landgericht Düsseldorf erstinstanzlich eine einstweilige Verfügung gegen das Glatirameracetat-Nachfolgeprodukt Clift® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze erwirkt. Damit wird dem Pharmaunternehmen Mylan bis auf weiteres untersagt, dieses Produkt in Deutschland zu vertreiben. Für das Original besteht mit dem innovativen Copaxone Pen® 40 mg/ml seit Kurzem eine moderne und wirtschaftliche Therapieoption. Fragen zu Therapieumstellungen beantwortet Tevas medizinischer Informationsdienst (medinfo.specialty.DE@teva.de)

Zertifizierte Fortbildung



- 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.
- Einsendeschluss: 05.07.2019, Kennziffer: ND072019
VNR: 2760909008725490017
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

NeuroDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Um wie viel war das ...
2. Welche Subgruppen profitierten ...
3. In welchem TOVA-Parameter ...
4. Welche Empfehlung trifft ...
5. Der rSE/srSE wurde ...
6. Welcher Parameter fiel nicht ...
7. Welche Parameter fielen ...
8. Was wurde bei oberer...
9. Was wurde bei unterer ...
10. Welche (zumindest tendenziellen) Effekte ...

	A	B	C	D	E
S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
S.10	☐	☐	☐	☐	☐
S.10	☐	☐	☐	☐	☐
S. 18	☐	☐	☐	☐	☐
S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
S. 21	☐	☐	☐	☐	☐
S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
S. 25	☐	☐	☐	☐	☐

F								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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

1 x täglich
AUBAGIO®
teriflunomid 14 mg Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.

14 AUBAGIO® – damit das
Leben wieder den Ton
angibt.

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt. od. signif. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. > 65 J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10–18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0–10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB mit Leukozyten und Thrombozyten bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großes 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. u./od. bedeutendem Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmä. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandlg. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Eine mittl. Abnahme d. weißen Blutkörperchen von weniger als 15%, basierend auf Baseline-Werten wurde beobachtet. B. Pat. mit vorbesteh. Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie b. Pat. mit beeinträcht. Knochenmarksfkt. od. erhöhtem Risiko f. Knochenmarksuppression ist Risiko hämatologischer Erkrankungen erhöht; b. Auftreten sollte das Verfahren z. beschleunigten Elimination erwogen werden. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe v. Aubagio u. jegl. and. myelosuppr. Ther. 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 Gabel Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr., dann 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. Immunsys., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einschl. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsys.:** Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf. reakt., Anaphylaxie, Angioödem. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschm. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig Palpitationen. **Gefäße:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust-, Mediast.:** Nicht bek. interstit. Lungenerkr. **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrech., Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. **Leber/Galle:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. **Stoffw./Ernähr.-stör:** Nicht bek. Dyslipidämie. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Gelegentl. Nagelerkr. Nicht bek. schw. Hautreakt. **Skelettskisl., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg.** **Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz, Asthenie. **Untersuch.:** Häufig Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. **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 erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Mai 2019 (GZDE.AUBA.19.06.0373(1))

1903_AUB_A-GZDE.AUBA.19.06.0393