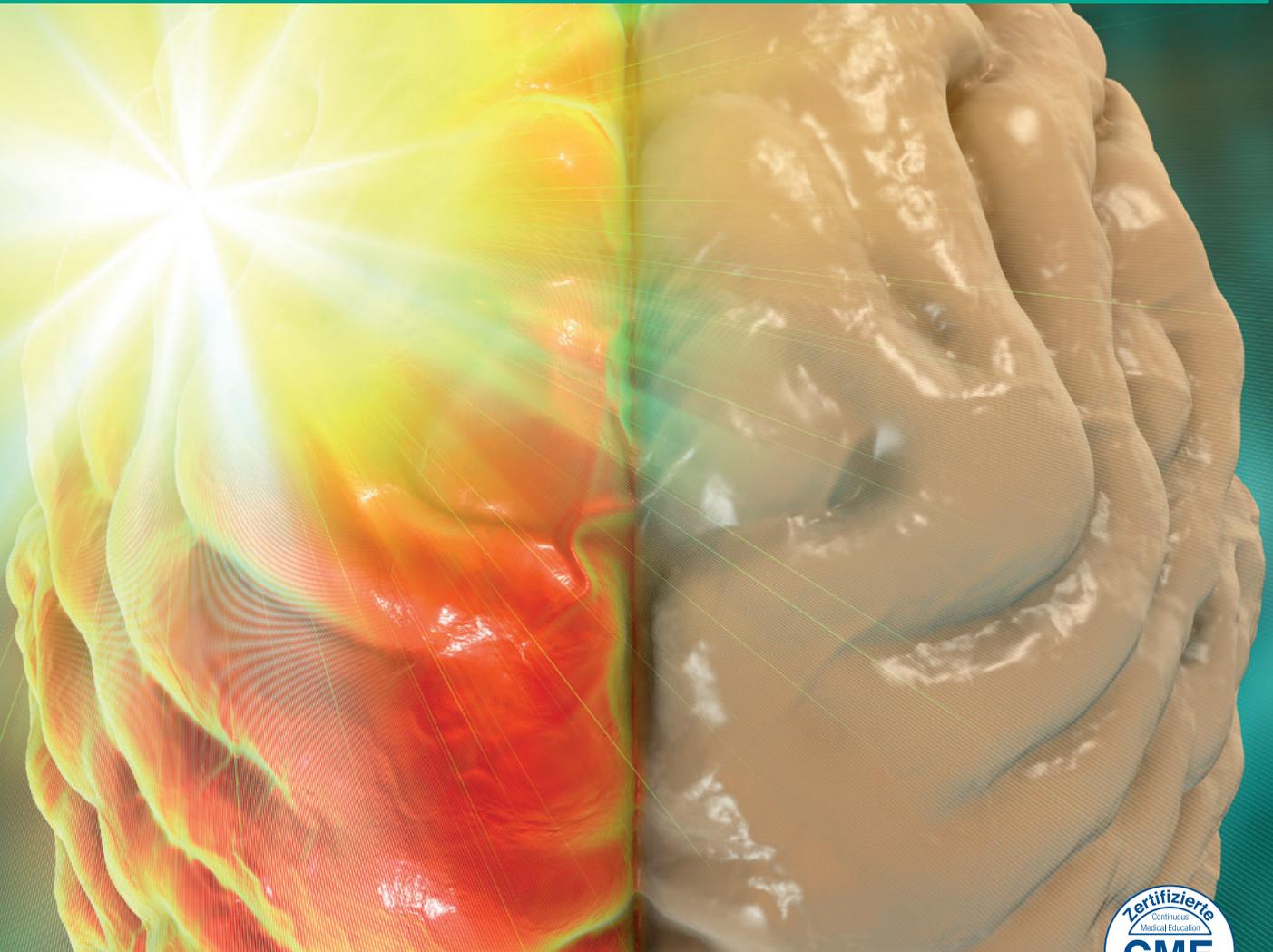


# NeuroDepesche

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



## ADHS

Sinnvoll? Web-basierte Überwachung der Kinder 7

## Migräne

Besonders bei Aura: Suizidrisiko bei vielen Attacken 11

## KONGRESS

Die DGKN tagte vom 28. bis 30. März in Freiburg 14

## Multiple Sklerose

KKNMS-Projekt: IgG im Liquor als Biomarker 21

## Schizophrenie

OxMIV: Risikorechner zur Gewalttätigkeit erprobt 22

## Parkinson

LEAP: L-Dopa-Toxizität endgültig vom Tisch? 28

# Wir sind 1!



**Neuer 1heitspreis<sup>4</sup>:**  
 dauerhaft  
 ab 15. April

## Seit 1 Jahr: REAGILA® bei Schizophrenie

- **1 Jahr** überlegene Wirksamkeit bei überwiegender Negativsymptomatik vs. Risperidon<sup>1</sup>
- **1 Jahr** gute Wirksamkeit bei Akutsymptomatik<sup>2</sup>
- **1 Jahr** metabolische und endokrinologische Neutralität<sup>1,2</sup>
- **1 Jahr** Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens<sup>1</sup>
- **1 Jahr** Rezeptorprofil mit höchster D<sub>3</sub>-Affinität<sup>3</sup>
- **1 Jahr** Antipsychotikum mit Zusatznutzen<sup>4</sup>

\* Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Risperidon; Näheres zum Beschluss unter <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>

<sup>1</sup> Nemeth et al., Lancet 2017; 1103-13 <sup>2</sup> Durgam et al., Schizophrenia Research 152 (2014) pp. 450-457 <sup>3</sup> Kiss, J Pharmacol Exp Ther 2010; 333:328-340 <sup>4</sup> Lauer-Taxe® ab 15.04.2019

**Reagila® 1,5 mg Hartkapseln, Reagila® 3 mg Hartkapseln, Reagila® 4,5 mg Hartkapseln, Reagila® 6 mg Hartkapseln**

**Wirkstoff:** Cariprazin. **Zusammensetzung:** Reagila® 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg: Jede Hartkapsel enth. Cariprazinhydrochlorid entspr. 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg. Sonst. Bestandteile: Reagila® 1,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 3 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 4,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Gelatine, weiße Farbe (Schellack, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Simecon). Reagila® 6 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Brillantblau FCF (E133), Allurarot (E129), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). **Anwendungsgebiete:** Reagila® wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen eine Schizophrenie vorliegt. **Gegenanzeigen:** Allergie gegen Cariprazin od. einen der sonst. Bestandteile, bei Anwendung von Arzneimitteln [AM] zur Behandlung folgender Erkrankungen: Hepatitis-C (AM, die Boceprevir und Telaprevir enth.), bakt. Infektionen (AM, die Clarithro-, Erythromycin und Nafcillin enth.), Tuberkulose (AM, die Rifampicin enth.), HIV-Infektion (AM, die Cobicistat, Indina-, Nelfina-, Ritona-, Saquinavir, Efavirenz und Etravirin enth.), Pilzinfektionen (AM, die Itra-, Posa-, Vori- und Fluconazol enth.), Cushing-Syndrom (AM, die Ketoconazol enth.), Depressionen (pflanzliche AM, die Johanniskraut enth. und AM, die Nefazodon enth.), Epilepsie und Krampfanfälle (AM, die Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin enth.), Herzerkrankungen (AM, die Diltiazem und Verapamil enth.), Schläfrigkeit (AM, die Modafinil enth.), Bluthochdruck in der Lunge (AM, die Bosentan enth.). **Warnhinweis:** Reagila® 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enth. Allurarot (E129), das allerg. Reaktionen hervorrufen kann. Packungsbeilage beachten. **Nebenwirkungen [NW]:** Sofortige Rücksprache mit dem Arzt bei: schwerer allerg. Reaktion (Fieber, Schwellungen im Bereich des Mundes, des Gesichts, der Lippen od. der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und ev. Hypotonie / seltene NW); Kombination aus Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit od. Schläfrigkeit (Anzeichen für ein malignes neuroleptisches Syndrom / Häufigkeit [HFK] nicht bekannt); unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe od. Muskelschwäche (Anzeichen für Muskelschädigung, die sehr schwerwiegende Nierenprobleme auslösen kann / seltene NW); Symptome (wie Schwellungen, Schmerzen und Rötungen im betroffenen Bein) im Zusammenhang mit Blutgerinnseln in den Venen, insbesondere der Beine. Solche Blutgerinnsel können durch die Blutgefäße in die Lunge wandern und zu Schmerzen im Brustkorb und Schwierigkeiten beim Atmen führen / HFK nicht bekannt; Gedanken od. Gefühle über Selbstverletzung od. Suizid bzw. Suizidversuch / gelegentliche NW. Andere NW: Sehr häufig: Akathisie, Parkinsonismus. Häufig: Angstzustände, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Dystonie, sonst. extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Tachyarrhythmie, verringerter od. gesteigerter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtszunahme, Müdigkeit. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: Erhöhung der Leberwerte, Erhöhung des Kreatinkinase-Werts, ungewöhnliche Blutlipidwerte. Gelegentlich: Depression, plötzliche und schwere Verwirrtheit, Drehschwindel, Dysästhesie, Lethargie, (tardive) Dyskinesie, Libido vermindert/gesteigert, erektile Dysfunktion, Augenreizung, hoher Druck im Auge, Sehschwäche, Akkomodationsfehler, Hypotonie, ungewöhnlicher EKG-Befund bzw. ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen, Bradyarrhythmie, Schluckauf, Sodbrennen, Durst, Dysurie, Pollakisurie, Juckreiz, Hautausschlag, Diabetes. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: ungewöhnlicher Natriumspiegel im Blut, Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie, Anämie, Eosinophilie, erniedrigtes Thyreotropin. Selten: Krampfanfall, Gedächtnisverlust, Verlust des Sprechvermögens, Photophobie, Katarakt, Schluckbeschwerden, Neutropenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Rhabdomyolyse. HFK nicht bekannt: toxische Hepatitis, AM-entzugssyndrom des Neugeborenen. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Mai 2018. **Zulassungsinhaber:** Gedeon Richter Plc., 1103 Budapest, Ungarn. Repräsentant in Deutschland: Recordati Pharma GmbH, 89075 Ulm.

## Wird ja immer bunter hier ...

Liebe Leserin, lieber Leser,

in diesen Tagen dominieren die Medien wieder ausgesprochen bunte Nachrichten: Außer an Trump ist derzeit kaum vorbeizukommen am „Ibizagate“ zum heimlich aufgenommenen Mauschel-Video zu Staatsaufträgen an eine ominöse „Russin“. Es brachte erst den österreichischen Vizekanzler *Strache* (FPÖ) und dann die Regierungskoalition zu Fall. Auf Ibiza sollen neben Alkohol auch Drogen oder Medikamente im Spiel gewesen sein. Wo diese ggf. hergekommen sein mögen? Theoretisch denkbar ist, dass sie auf „Kryptomärkten“ gekauft wurden. Sie wussten nicht, dass es so etwas gibt? Auf S.6 finden Sie einen Beitrag zu diesen illegalen Internet-Handelswegen, auf denen mit sedierenden, euphorisierenden und andersartig psychoaktiven Medikamenten Milliardenumsätze gemacht werden. Die Tendenz ist steigend, auch hierzulande! Die gesundheitlichen Gefahren liegen auf der Hand. Fragen Sie Ihre Patienten also nicht naiverweise nach „verschriebenen Medikamenten“ und nach Drogen, sondern rigoros nach allen „zugeführten Substanzen“!



Gewalt gegenüber Rettungskräften und Polizeibeamten auf der Straße ist ein weiteres öffentlich breit diskutiertes Thema. Doch auch in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen ist gewalttätiges Verhalten durchaus verbreitet (zumeist von Patienten gegenüber dem Personal, seltener umgekehrt). Wir berichten auf S.22 über die Studienresultate Berliner Psychiater zum „Gewaltrisikorechner“ OxMIV. Mit diesem Tool ließen sich immerhin mit relativ hoher Zuverlässigkeit die Gewaltbereiten im psychiatrischen Maßregelvollzug identifizieren. Digital wird ferner auch versucht, der ADHS beizukommen (S.8).

Außerdem finden Sie in diesem Heft unseren Kongressbericht von der 63. Jahrestagung der DGKN in Freiburg (S.14) – und schon einige wenige Kurzmeldungen vom 71. AAN-Kongress in Philadelphia (*MED-INFO*, S.30). In der nächste Ausgabe der **NeuroDepesche** erwartet Sie dann ein umfangreicher Bericht von diesem großen Neurologen-Treffen. Ein Schwerpunkt wird dabei, wie in den letzten Jahren auch, die Multiple Sklerose sein. Ein weiterer Fokus wird auf den Neuromyelitis optica – Spektrumserkrankungen (NMOSD) liegen: Vor mehr als 200 Jahren erstbeschrieben und bis heute nicht spezifisch behandelbar, stehen jetzt nach erfolgreichen Studien gleich drei (Antikörper-)Medikamente an der Schwelle zur Zulassung. Einige Details zu NMOSD auf S.20.

Das Team der **NeuroDepesche** wünscht Ihnen frühlingshaft gute Laune und eine spannende Lektüre unseres bunten Themen-Mixes, gern auch online!

Jörg Lellwitz

Chefredakteur

®  
X  
e  
v  
i  
t  
e  
s

## DIE DRITTE SEITE

„Willingness-to-pay“: Internetbasiertes Stressmanagement kosteneffizient? JMIR MENT HEALTH 6

Kryptomärkte analysiert: Psychopharmaka-Handel im Darknet INT J DRUG POLICY 6

## ADHS

Web-basierte Überwachungsalgorithmen: Bei Kindern mit ADHS rechtzeitig interveniert DISEASES 8

13<sup>th</sup> International Conference on ADHD: Transition in das Erwachsenenalter begleiten ALZHEIMERS RES THER 8

**CME** AIMAC-Studie in Deutschland: Erst die Mutter behandeln, dann auch das Kind? BMC PSYCHIATRY 9



Yoga im Kindergarten: ADHS-Symptomatik klar gebessert FRONT PSYCHOL 9

## EPILEPSIE

**CME** Tuberoze Sklerose Komplex (TSC): Infantile Spasmen und fokale Anfälle EPILEPSIA OPEN 10

### VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

**CME Schlaganfall:** RCT-Metaanalyse: Wirksamkeit von Botulinum-Neurotoxin Typ A auf die Extremitäten-Spastik

**Schizophrenie:** Norwegische Fall-Kontroll-Studie: Psychotherapie bei Psychosen doch wirksam – zumindest teilweise

**CME Demenzielle Syndrome:** Kann der Gebrauch digitaler Geräte ältere Menschen schützen?

**Multiple Sklerose:** Vorhersage des kognitiven Abbaus schon zum Zeitpunkt der MS-Diagnose möglich?

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **NeuroDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 20 oder unter [www.gfi-online.de/abo](http://www.gfi-online.de/abo)).

## MIGRÄNE

Migräne mit und ohne Aura: Korreliert das Suizidrisiko mit der Attackenhäufigkeit? FRONT NEUROL 11

Erster direkter Antikörper gegen CGRP in Deutschland: Galcanezumab bei EM und CM wirksam 11

**CME** CGRP-Blockade bei Migräne: Gibt es kardiovaskuläre Effekte? J HEADACHE PAIN 12

**CME** Hirnstamm-Strukturen: Volumenunterschiede bei Migräne-Patienten NEUROIMAGE CLIN 12

## KONGRESS

Jahreskongress der DGKN, 28. bis 30. März in Freiburg 14

## DEMENZIELLE SYNDROME

**CME** Mild cognitive impairment (MCI) und Alzheimer-Demenz: Konversion mit MRS plus VBM vorhersagbar? NEUROIMAGE CLIN 15

## AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Schwedische Geburtskohorte: Depression durch frühe Adoption verhinderbar? BMJ PAEDIATR OPEN 18

Tranlycypromin bei therapieresistenter Depression: „Hochgradig wirksam und gut verträglich“ 18

## MULTIPLE SKLEROSE

NMOSD in Dänemark: Inzidenz, Prävalenz und wichtige Krankheitsmerkmale NEUROLOGY 20

Forschungsprojekt des KKNMS: IgG im Liquor als MS-Biomarker? JAMA NEUROL 21

CIS, RMS und SPMS als Kontinuum: Anhaltender Nutzen durch frühen Einsatz von Ocrelizumab 21

## SCHIZOPHRENIE

Forensik: Risikorechner zur Gewalttätigkeit: Mit OxMIV gefährliche Patienten identifizieren FRONT PSYCHIATRY 22

Cariprazin seit einem Jahr auf dem Markt: Zunehmend im Behandlungsalltag genutzt 22

Weltweite Übersicht: Inzidenz aller Psychosen 2002 - 2017 LANCET PUBLIC HEALTH 23

„Real-life“-Studie zu Aripiprazol-Depot: Psychopathologie bei stabilen Patienten reduziert *BMC PSYCHIATRY* 23

**CME** FOCUS RCT: CBT bei Clozapin-resistenten Patienten wirksam? *HEALTH TECHNOL ASSESS* 24

RESTLESS-LEGS-SYNDROM



**CME** Ungünstige prognostische Faktoren: Depression und RLS-Schwere erhöhen die Suizidalität *SLEEP MED* 25

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

**CME** Landesweite Kohortenstudie: **CAVE**: Pneumonie unter PPI und H<sub>2</sub>-Antagonisten *PLOS ONE* 26

PARKINSON-SYNDROME

**CME** Early onset-Parkinson, Tremordominanz: Gehäuft NMS bei nicht erkrankten Geschwistern *PARKINSONS DIS* 28

Krankheitsprogression untersucht: Vorteile für die frühzeitige L-Dopa-Gabe? *N ENGL J MED* 28

SCHMERZ

Cannabis-Fertigarzneimittel: THC:CBD-Oromukosalspray auch gegen Schmerzen 29

IM FOKUS 10

STENO 15

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 25

SITE-SEEING 26

MED-INFO 30

IMPRESSUM 29

**CME** Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 31

# 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 20 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter [www.gfi-online.de/abo](http://www.gfi-online.de/abo)

## „Willingness-to-pay“

## Internetbasiertes Stressmanagement kosteneffizient?

Berufsbedingter Stress ist bei Beschäftigten weit verbreitet und mit hohen Kosten für die Gesellschaft verbunden. Internetbasierte Stressmanagement-Interventionen (iSMI) können diesen Stress effektiv reduzieren. Es gibt allerdings bislang kaum Belege für ihre Wirtschaftlichkeit. Jetzt wurde eine deutsche iSMI auf Kosteneffizienz geprüft, u. a. anhand der „Willingness-to-pay“.

In einer Stichprobe von 264 deutschen Angestellten, die unter Stress litten (Score der Perceived Stress Scale  $\geq 22$ ), hatte sich die iSMI „GET.ON Stress“ gegenüber der Wartelisten-Kontrollbedingung (WLK) mit sehr hoher Effektstärke (Cohen's *d*: 1,02) als anhaltend wirksam erwiesen (Heber E et al., *J Med Internet Res* 2016). Die auf Techniken zur Problemlösung und Stimmungsregulierung basierende internetbasierte Stressmanagement-Intervention (iSMI) bestand aus sieben Web-basierten Sitzungen plus einer Booster-Sitzung.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ergab: Wenn die Gesellschaft nicht bereit ist,

irgendeinen Betrag aufzuwenden, um eine zusätzliche symptomfreie Person zu erhalten (Willingness-to-pay [WTP]=0€), bestand eine Wahrscheinlichkeit von 70%, dass die Intervention kostengünstiger ist als die WLK. Diese erhöhte sich auf 85% bzw. 93% bei einer gesellschaftlichen Bereitschaft, dafür 1.000€ bzw. 2.000€ auszugeben.

Die weitergehende Kosten-Nutzen-Analyse ergab bei einer konservativen WTP-Schwelle von € 20.000 (US\$ 25.800) pro gewonnenem QALY eine Wahrscheinlichkeit von 76%, dass die Intervention kostengünstiger ist als WLK. **HL**



Kählke F et al.: Economic evaluation of an internet-based stress management intervention alongside a randomized controlled trial. *JMIR Ment Health* 2019; 6(5): e10866 [Epub: 15. Mai; doi: 10.2196/10866]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190881](http://www.neuro-depesche.de/190881)

## KOMMENTAR

Die iSMI für gestresste Mitarbeiter ist mit einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit kosteneffizient. Es kommt darauf an, wieviel die Gesellschaft für eine zusätzliche beschwerdefreie Person ausgeben will. Angesichts des zunehmenden Stresses am Arbeitsplatz und der begrenzten Interventionsmöglichkeiten (von Face-to-Face-Therapien) könnte es sich den Autoren zufolge lohnen, iSMI in die routinemäßige arbeitsmedizinische Versorgung zu integrieren.

## Kryptomärkte analysiert

## Psychopharmaka-Handel im Darknet

Der (nicht-medizinische) Konsum verschreibungspflichtiger psychiatrischer Medikamente ist ein global zunehmendes Problem. Die Aufdeckung erweist sich oft als schwierig, weil der illegale Handel vielfach über Kryptomärkte bzw. im Darknet abgewickelt wird.

Zwischen Sept. 2013 und Juli 2016 wurden 31 aktive Kryptomärkte mittels digitalem Tracing (DATACRYPTO-Software) erfasst und auf Umsatztrends für sieben – auf ihrer Hauptindikation oder der beabsichtigten Verwendung in der psychiatrischen Praxis basierende – Psychopharmaka-Gruppen analysiert

## KOMMENTAR

Auf Kryptomärkten werden erwartungsgemäß überwiegend Psychopharmaka mit starken beruhigenden, stimulierenden oder euphorisierenden Wirkungen verkauft. Da dieser Handel mit gefährlichen, bei Überdosierung potenziell tödlichen Mitteln zuzunehmen scheint, ist mit sehr negativen gesundheitlichen Folgen bei vielen Menschen zu rechnen.

Sedativa (wie Diazepam und Alprazolam), Stimulanzien (hauptsächlich Adderall, Modafinil und Methylphenidat) und Opioid-substitute machten den größten Umsatzanteil aus. Dabei waren Verbrauch und Trends je nach Land unterschiedlich. Bei Sedativa beispielsweise führend sind die USA (41%), das Vereinigte Königreich (UK; 31%), Australien (7,3%), Kanada (5,8%) und Deutschland (5,7%)

Das UK verzeichnet einen sehr hohen und steigenden Umsatz von Beruhigungsmitteln, während in den USA daneben zunehmend Stimulanzien (fast 60%) und Medikamente zur Behandlung der Opiat-abhängigkeit (64%) wie Methadon ge-

handelt werden. Letztere sind auch in Deutschland besonders gefragt (11%). Auf dem gesamten europäischen Festland ist das Bild weniger homogen, u. a. werden in Ländern Mittel- und Nordeuropas unerwartet hohe Umsätze verzeichnet. Außer in den USA zeigte sich auch in Australien und im UK ein Trend zu dem stärkeren Sedativum Alprazolam.

Der Kryptomärkte-Verkauf von Antidepressiva, Antipsychotika, Stimmungsstabilisierern und Antidementiva – allesamt Medikamente mit begrenztem Missbrauchspotenzial – war wie erwartet vernachlässigbar. Dies weist darauf hin, dass diese Art der Online-Beschaffung in den seltensten Fällen einer Selbstmedikation psychischer Probleme dient. **JL**

Cunliffe J et al.: Nonmedical prescription psychiatric drug use and the darknet: A cryptomarket analysis. *Int J Drug Policy* 2019; pii: S0955-3959(19)30024-6 [Epub 12. Feb.; doi: 10.1016/j.drugpo.2019.01.016]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190882](http://www.neuro-depesche.de/190882)

# HIZENTRA® – das einzige subkutane Immunglobulin zur Behandlung der CIDP

- Durch Heimtherapie flexibel in den Alltag integrierbar
- Freiheit und Lebensqualität für Ihre CIDP-Patienten



**Hizentra®**  
Immune Globulin Subcutaneous (Human) 20% Liquid

**Hizentra®** 200 mg/ml Lösung zur subkut. Injektion. **Wirkstoff:** Normales humanes Immunglobulin. **Zusammensetzung:** 1 ml Hizentra® enth. 200 mg normales humanes Immunglobulin (Reinheitsgrad mind. 98% IgG). Verteilung der IgG-Subklassen: IgG1 ca. 69%, IgG2 ca. 26%, IgG3 ca. 3%, IgG4 ca. 2%. IgA max. 50 µg/ml. Sonst. Bestandteile: L-Prolin, Polysorbat 80, H<sub>2</sub>O. **Anwendungsgebiete:** Substitutionstherapie bei prim. Immundefizienz mit verminderter Antikörperprodukt., bei chron. lymphat. Leukämie oder multiplem Myelom mit Hypogammaglobulinämie und rezidiv. Infekt. sowie bei Hypogammaglobulinämie vor und nach allogener HSCT. Immunmodulationstherapie bei chron. inflammator. demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff oder einen der sonst. Bestandteile, Hyperprolinämie Typ I od. II. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen (einschl. Migräne), Hautausschlag, Schmerzen im Bewegungsapparat (einschl. Muskelspasmen und -schwäche), Reakt. an der Infusionsstelle. *Häufig:* Schwindel, Hypertonie, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelk., Erbrechen, Pruritus, Urtikaria, Arthralgie, Fieber, Müdigk. (einschl. Unwohlsein), Schmerzen im Brustraum, grippeähnli. Symptome, Schmerzen. *Gelegentl.:* Überempfindlichk., Syndrom der asept. Meningitis, Tremor (einschl. psychomotor. Hyperaktivität), Tachykardie, Hautrötung, Schüttelfrost (einschl. Unterkühlung), erhöhtes Kreatinin, niedriger Blutdruck, Rückenschmerzen. *In Einzelfällen:* Anaphylakt. Schock. *Häufigk. nicht bekannt:* Anaphylakt. Reakt., Brennen, embol. und thrombot. Ereignisse, Ulkus an der Infusionsstelle. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg. **Stand:** Februar 2019.

## Web-basierte Überwachungsalgorithmen

### Bei Kindern mit ADHS rechtzeitig interveniert

Neurologen aus Boston prüften, inwieweit ein Web-basiertes System mit automatisierten Alarmalgorithmen bei Kindern mit ADHS und ihren Eltern eine akute Symptomverschlechterung und die Notwendigkeit eines Arztkontaktes anzeigen kann.

Teilnehmer waren die Eltern ADHS-kranker Kinder. Der in ein elektronisches Patientenüberwachungssystem eingebettete „Trigger-Algorithmus“ wurde anhand der Ergebnisse elterlicher Angaben aus dem TriVox Health-ADHS-Fragebogen programmiert. Dieser umfasste u. a. Medikamentennebenwirkungen sowie Befunde der Vanderbilt ADHD Parent Rating Scale mit 18 Items und der modifizierten Clinical Global Impression Scale für Schweregrad und Verbesserung (CGI-S bzw. CGI-I). Wichtige Aspekte für den „Trigger-Algorithmus“ waren u. a. Aggression/Feindseligkeit, Selbst-/Fremdverletzungen, akute Symptomzunahme. Jetzt wurde ein erstes Datenset zu 98

Kindern mit ADHS und ihren Eltern ausgewertet. Die Alarmauslösungen anhand der regelmäßigen Elternberichte wurden nach Dringlichkeit und anderen klinischen Gesichtspunkten kategorisiert. Zwischen den Patienten-Gruppen mit und ohne Alarmauslösung verglichen wurden die Befunde der Vanderbilt-ADHS-Skala

Bei den 98 ADHS-Kindern lösten 146 von 1.738 Elternberichten (8%) einen Alarm aus. 111 der 146 Alarme (76%) erforderten eine sofortige Überprüfung durch den Arzt. Krankenschwestern kontaktierten die Eltern in 68 umsetzbaren Warnungen (61%) erfolgreich. In knapp der Hälfte der Fälle (31/68; 46%) führte dies zu einem Arztkon-

#### KOMMENTAR

Der „Trigger-Algorithmus“ ermöglichte die zeitnahe Intervention durch Arzt oder Pflegekräfte und wurde – trotz der zeitlichen Belastung – auch von den Ärzten als sinnvoll angesehen..

takt vor dem nächsten geplanten Termin. Im Vergleich zu den Patienten ohne Alarmauslösung zeigten jene mit Alarm in den 90 Tage davor eine relevante Verschlechterung der ADHS-Symptomatik ( $\beta = 5,8$ , 95%-KI: 3,5–8,1;  $p < 0,001$ ), die u. a. auch zur Therapieänderung Anlass gab.

Wie die Autoren hervorheben, fühlten sich die Kliniker durch die Alarme nicht „überflutet“ und sahen die Warnungen häufig als klinisch relevant an. Außerdem konnten sie so durch ein Telefonat die Eltern vor dem nächsten geplanten Termin in etwaige medizinische Entscheidungen einbeziehen.

HL

Oppenheimer J et al.: Timely interventions for children with ADHD... *Diseases* 2019; 7(1) pii: E20 [Epub 7. Feb.; doi: 10.3390/diseases7010020]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190883](http://www.neuro-depesche.de/190883)

## 13<sup>th</sup> International Conference on ADHD

### Transition in das Erwachsenenalter begleiten

Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Störung mit hoher Neigung zur Persistenz. So bleiben Schätzungen zufolge in bis zu 80% der kindlichen ADHS-Fälle Symptome im Erwachsenenalter bestehen, bei einem Drittel sogar das Vollbild der Störung. Die Frage der Transition der ADHS ins Erwachsenenalter und die Behandlung, z. B. mit retardiertem Methylphenidat für Erwachsene, war einige der Themen auf der von Medice veranstalteten 13<sup>th</sup> International Conference on ADHD in Berlin.

Wie *PhD Barbara Franke*, Nijmegen, Niederlande, erläuterte, hat sich die Forschung zu epigenetischen Veränderungen – z. B. Methylierung der DNA, Modifikation der Histone oder beschleunigter Abbau von Telomeren ohne Mutation im Genom oder Rekombination – bei psychiatrischen Erkrankungen in den letzten Jahren intensiviert.

Besonders stark sind (schädliche) Effekte von Umwelteinflüssen in der prä- und perinatalen Wachstumsphase des Gehirns, in der die epigenetischen Veränderungen von Zelle zu Zelle weitergegeben werden. Epigenetik-Studien zur ADHS befassen

sich u. a. mit den Genen für die Dopamin-Transporter (DAT1), die Serotonin-Transporter (5-HTT) und mit dem Dopamin-Rezeptor D4 (DRD4). In einer Studie fanden sich zwischen Methylierung von Dopamin (COMT, ANKK1) bzw. von mit neurotrophen Faktoren assoziierten Gen-Loci (BDNF, NGFR) signifikante Zusammenhänge mit der ADHS-Schwere.

Die Umsetzung von Erkenntnissen aus der Forschung in die Praxis stellt eine große Herausforderung dar, betonte *Prof. Benedetto Vitiello*, Turin und Baltimore. Dies gilt auch für die erfolgreiche Transition: Während sich die Symptomatik gegenüber

der Kindheit meist verändert, stellen sich im Erwachsenenalter zunehmend schwere psychosoziale Folgen der Erkrankung ein.

Nach *Vitiellos* Worten ist ein multimodaler, medikamentös gestützter Behandlungsansatz auch bei Erwachsenen erfolgreicher als eine rein psychotherapeutische Intervention. Dies zeigt u. a. eine große Studie über drei Jahre (2006–2009), in der bei medikamentös behandelten Erwachsenen mit ADHS ( $n = 17.408$ ) das Risiko für Autounfälle um 38% (Frauen) bzw. 42% (Männer) gegenüber Phasen der Nicht-Behandlung reduziert war. Außerdem ergab sich, hob *Vitiello* als interessantes Detail hervor, bei schwedischen ADHS-kranken Erwachsenen ( $n = 25.656$ ) unter Stimulanzien ein um 34% geringeres Risiko für Inhaftierungen aufgrund krimineller Delikte.

nm

„Translation, Transition & Transformation in ADHD“, 13<sup>th</sup> International Conference on ADHD, Berlin, 23. März 2019. Veranstalter: Medice

Methylphenidat: u. a. Medikinet®, Medikinet adult®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190421](http://www.neuro-depesche.de/190421)

## AIMAC-Studie in Deutschland



## Erst die Mutter behandeln, dann auch das Kind?

Nicht wenige Eltern ADHS-kranker Kinder leiden selbst unter der Erkrankung. In der randomisierten Studie ADHD in Mothers and Children (AIMAC) wurde jetzt die Wirksamkeit eines Eltern-Kind-Trainings auf die ADHS-Symptomatik der Kinder untersucht, wenn zunächst die ADHS-kranken Mütter behandelt wurde.

Die zweistufige, zweiarmige Studie schloss 143 Mütter und Kinder (6-12 Jahre) ein, bei denen jeweils eine ADHS diagnostiziert worden war. Je etwa die Hälfte der Mütter wurde in Stufe 1 zu einer Behandlungsgruppe [BG] mit intensiver Psycho- und/oder Pharmakotherapie oder zu einer Kontrollgruppe [KG] mit nur unterstützender Beratung randomisiert. In Stufe 2 unterzogen sich beide Gruppen dem EKT. Die kindlichen Symptome wurden anhand von drei Quellen (verblindeter Arzt, Mutter, Lehrer/in) bewertet.

Obwohl sich die ADHS-Symptomatik der 77 Mütter der BG in Stufe 1 signifikant stärker besserte als die der 66 in der KG, unterschieden sich die Gruppen mit und ohne mütterliche Vorbehandlung im externalisierenden Verhalten der Kinder als primärer Wirksamkeitsendpunkt nach Stufe 2 nicht signifikant (s. Jans T et al., 2015).

Die vorliegende Sekundäranalyse zeigt: Kinder in der BG zeigten am Ende von Stufe 1 eine stärkere Besserung ihres (von den Müttern bewerteten) Störverhaltens als jene in der KG. Dabei unterschied sich das Ausmaß nicht von der weiteren Verbesserung in der EKT-Stufe 2, die Effekte stellten sich also gleichmäßig ein. Bei den Kindern in der KG war die Verringerung des Störverhaltens (nach Bewertung durch die Ärzte und Mütter) in der EKT-Stufe 2 aber deutlich stärker als in Stufe 1; sie schienen die zunächst „verpasste“ Besserung „nachzuholen“ – am Ende aber ohne Unterschied. In den ADHS-Symptomen fanden sich keinerlei signifikante Vorteile für eine der Gruppen.

Jedenfalls belegt die AIMAC-Studie, so das Fazit der Autoren, dass das EKT eine klare Wirkung hat – ob ADHS-kranken Mütter vorher behandelt werden oder nicht. JL

Hautmann C et al.: Sequential treatment of ADHD in mother and child (AIMAC study): importance of the treatment phases for intervention success in a randomized trial. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 388 e541 [Epub 2018; doi: 10.1186/s12888-018-1963-9]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190884](http://www.neuro-depesche.de/190884)

### Frage 1: Die Vorbehandlung der ADHS-kranken Mütter führte (vs. Nicht-Vorbehandlung) zu einer stärkeren

- A Verringerung des kindlichen Störverhaltens in Stufe 1
- B Verringerung des kindlichen Störverhaltens in Stufe 2
- C Besserung der kindlichen ADHS-Symptome nach Stufe 1
- D Besserung der kindlichen ADHS-Symptome nach Stufe 2
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Yoga im Kindergarten

## ADHS-Symptomatik klar gebessert

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde geprüft, ob ein zwölfwöchiges Yoga-Programm bei Fünfjährigen lernrelevante kognitive Funktionen verbessert und ADHS-Symptome verringert.

Die 45 tunesischen Kinder (28 Mädchen; 5,2 Jahre) hatten keine ADHS-Diagnose, zeigten aber etliche Symptome von Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. 15 Kinder praktizierten im Kindergarten über zwölf Wochen zweimal pro Woche 30 Min. lang klassisches Hatha-Yoga. Weitere 15 Kinder hatten zweimal wöchentlich 30 Min. lang Sportunterricht. Die übrigen 15 Kinder ohne körperliche Aktivitäten dienten als Kontrollgruppe.



Vor Studienbeginn und nach zwölf Wochen absolvierten alle Kinder bei der neuropsychologischen Untersuchung einen visuellen und visuomotorischen Präzisionstests nach dem Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY, NEPSY-II) zu Aufmerksamkeit sowie exekutiven bzw. sensomotorischen Funktionen. Unaufmerksames und hyperaktives Verhalten der Kinder wurden anhand der ADHD Rating Scale-IV bewertet.

Anfänglich bestanden zwischen den Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede. Yoga führte gegenüber den beiden anderen Gruppen zu verschiedenen positiven Effekten. Nach Adjustierung wirkte Yoga (vs. Kontrollen) signifikant positiv auf die visuellen Aufmerksamkeits-Scores (adj.  $p=0,005$ ). Darüber hinaus führte das Yoga in den zwei visuomotorischen Aufgaben gegenüber der Sportgruppe zu signifikant besseren Testzeiten (adj.  $p=0,004$  bzw. adj.  $p=0,003$ ). Schließlich beeinflusste Yoga im Vergleich sowohl zur Sport- als auch zur Kontrollgruppe jeweils signifikant positiv das Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsverhalten sowie den Gesamtscore der ADHD Rating Scale (je adj.  $p=0,003-0,005$ ). JL

Jarraya S et al.: 12 Weeks of kindergarten-based yoga practice increases visual ... Front Psychol 2019; 10: 796 [Epub 10. Apr.; doi: 10.3389/fpsyg.2019.00796] Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190885](http://www.neuro-depesche.de/190885)

### KOMMENTAR

Wegen der in dieser Studie erzielten Besserungen stellt Hatha-Yoga im Kindergarten eine sinnvolle und kostengünstige Maßnahme dar. Die Besserung von kognitiven Leistungen und Verhaltensaspekten können für das Lernen und die schulischen Leistungen sehr relevant sein.

**Bessern IVIg die Kognition bei Alzheimer?**

Inwieweit sich intravenöse Immunglobuline (IVIg) für Patienten mit Alzheimer-Krankheit eignen, wurde in einer systematischen Prüfung und Metaanalyse untersucht: Nach den gepoolten Daten von fünf Placebo-kontrollierten Studien änderten IVIg (0,2 und 0,4 g/kg KG alle zwei Wochen) die Kognition der Teilnehmer nach ADAS-COG nicht (gewichteter mittlerer Unterschied: 0,37 bzw. 0,77 Punkte). Abgesehen von einer Häufung an Hautausschlägen ergaben sich keine wesentlichen unerwünschten Ereignisse. Zukünftige Studien zu den IVIg müssten vielleicht in früheren Alzheimer-Stadien ansetzen.

Manolopoulos A et al.: Intravenous immunoglobulin for patients with ... Am J Alzheimers Dis 2019 [Epub 15. Apr. doi: 10.1177 / 153331751984372]

**CRP: „Risikofaktor“ für die Parkinson-Krankheit?**

Als Entzündungsmarker könnte C-reaktives Protein (CRP) an der Pathogenese neurologischer Erkrankungen beteiligt sein. Eine Metaanalyse von 23 Fall-Kontroll-Studien mit 2.646 Parkinson-Patienten und 1.932 gesunden Kontrollen ergab nun eine deutlich erhöhte Standardisierte Mittlere Differenz (SMD): Signifikant höhere CRP-Spiegel bei den Patienten fanden sich sowohl im Serum (SMD: 1,115;  $p < 0,001$ ) und im Vollblut (SMD: 1,071;  $p < 0,001$ ) als auch im Liquor (SMD: 1,127;  $p = 0,026$ ). Ob CRP das Parkinson-Risiko oder die Parkinson-Krankheit die CRP-Spiegel erhöht, ist allerdings unklar.

Qiu X et al.: C-reactive protein and risk of Parkinson's disease ... Front Neurol 2019; 10: 384 [17. Apr.; doi: 10.3389 / fneur.2019.00384]

**NFL-Spiegel bei KIS, MS und NMO**

Die Auswertung der Liquorproben von 41 Patienten mit KIS, 34 mit MS und 73 mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMO) sowie 40 Patienten mit nicht-entzündlichen neurologischen Krankheiten zeigte jeweils signifikant höhere Spiegel von Neurofilament-Leichtkette (NFL) als die Gesunden ( $p < 0,05$ ). Diese korrelierten mit dem Behinderungsgrad (EDSS) und der Gd-anreichernden T1-Läsionen in der MRT (je  $p < 0,05$ ), nicht jedoch mit oligoklonalen Banden, Aquaporin 4-Antikörpern und den Vit.-D<sub>3</sub>-Serumkonzentrationen (je  $p > 0,05$ ). Zwischen den drei Patientengruppen (KIS, MS, NMO) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Somit eignet sich NFL im Liquor zur Beurteilung von Schweregrad und Prognose, nicht jedoch zur Differenzialdiagnose zwischen KIS, MS und NMO.

Peng L et al.: Increased cerebrospinal fluid ... Mult Scler Relat Disord 2019; 30: 123-8

**Tuberöse Sklerose Komplex (TSC)****Infantile Spasmen und fokale Anfälle**

Die zumeist auf einer Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen beruhende Tuberöse Sklerose (TS) geht in 62% bis 93% der Fälle mit (meist früh einsetzenden) epileptischen Anfällen einher. Aus dem internationalen Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) wurden jetzt die Basisdaten von mehr als 2.200 TSC-Patienten präsentiert.

Retrospektiv und prospektiv ausgewertet wurden die Daten von 2.216 von 159 Ärzten behandelten TSC-Patienten aus 31 Ländern, darunter 162 aus Deutschland. 806 Patienten waren Erwachsene und 1.410 Kinder oder Jugendliche. Erfasst wurden Anfallstyp, Alter zu Beginn, Art der Behandlung und Therapie-Outcome sowie deren Assoziationen mit Genotyp, Anfallskontrolle und geistige Behinderung (leicht: IQ 51-70, mittel: IQ 36-50, schwer IQ 20-35, massiv: IQ < 20).

Eine Epilepsie bestand zu Studienbeginn bei 1.852 Teilnehmern (83,6%). Dabei litten 38,9% unter infantilen Spasmen und 67,5% unter fokalen Anfällen (beide: 20,5%). Das durchschnittliche Alter bei Diagnose lag bei 0,4 Jahre (median < 1 Jahr; Spanne < 1-30 Jahre) bzw. 2,7 Jahren (median 1 Jahr; Spanne < 1-66 Jahre). Bei insgesamt 1.469 Patienten (79,3%) wurde eine Epilepsie im Alter von < 2 Jahren diagnostiziert.

Von den 1.000 getesteten Patienten wiesen 638 (63,8%) eine TSC2- und 191 (19,1%) eine TSC1-Mutation auf (und sechs beide; 0,6%). Die Rate an infantilen Spasmen war bei TSC2-Mutation deutlich höher als bei TSC1-Mutation (47,3% vs. 23%).

Das Therapiespektrum umfasste mTOR-Inhibitoren, ketogene Diät, Vagusnerv-Stimulation etc. Am häufigsten wurde Vigabatrin verabreicht (in Mono oder Kombinations-therapie) – bei infantilen Krämpfen (78,7%) und fokalen Anfällen (65,5%). Infantile Spasmen ließen sich bei 76,3% der Patienten und fokale Anfälle bei 58,2% ausreichend gut kontrollieren. Eine gute Anfallskontrolle ging in beiden Gruppen mit einer niedrigeren Rate geistiger Behinderungen einher (s. Abb 1a und 1b). JL

Nabbout R et al für das TOSCA Consortium: Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. Epilepsia Open 2019; 21; 4(1): 73-84  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190886](http://www.neuro-depesche.de/190886)

**Frage 2: Bei wie vielen Patienten mit infantilen Spasmen bzw. fokalen Anfällen wurde eine gute Anfallskontrolle erzielt?**

- A 58,2% bzw. 76,3%  
 B 76,3% bzw. 58,2%  
 C 78,7% bzw. 65,5%  
 D 65,5% bzw. 78,7%  
 E 76,3% bzw. 65,5%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

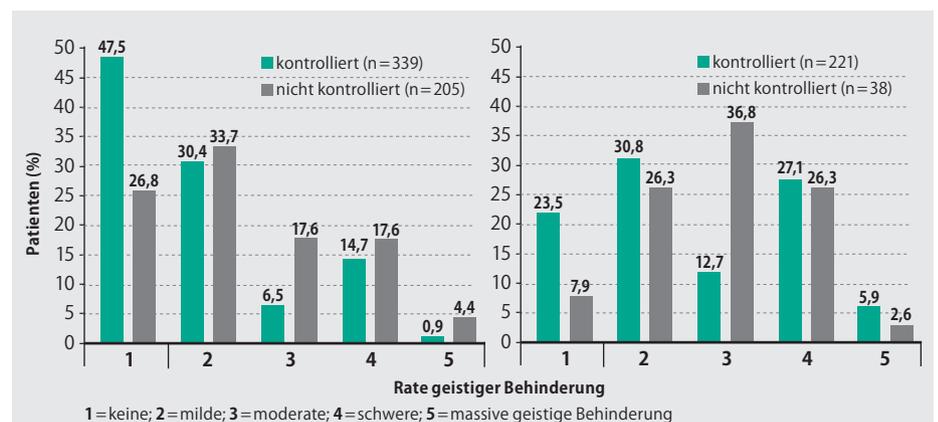


Abb. 1: Die gute Anfallskontrolle bei Patienten mit infantilen Krämpfen (links) oder fokalen Anfällen (rechts) war mit einer niedrigeren Rate geistiger Behinderung verbunden

## Migräne mit und ohne Aura

### Korreliert das Suizidrisiko mit Attackenhäufigkeit?

Eine Migräne mit Aura wird bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer erhöhten Suizidalität in Verbindung gebracht. Jetzt wurde bei Patienten mit und ohne Aura untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Suizidgedanken/-versuchen und der Häufigkeit von Kopfschmerz-Attacken besteht. Das scheint der Fall zu sein.

In die Querschnittsstudie wurden 528 Patienten einer Kopfschmerz-Ambulanz in Taiwan im Alter zwischen 20 und 60 Jahren eingeschlossen. Sie wurden in niederfrequente (1-4 Tage), mittelfrequente (5-8 Tage), hochfrequente (9-14 Tage) episodische Migräne und chronische Migräne ( $\geq 15$  Tage pro Monat) unterteilt. Zusam-

menhänge zwischen Migräne-Häufigkeit und Suizidalität wurde mittels multivariater linearer/logistischer Regression untersucht. 177 Gesunde dienten als Kontrollen.

Die Häufigkeit der von den Patienten selbst berichteten Suizidgedanken/-versuchen war bei jenen mit chronischer Migräne mit Aura am höchsten (Suizidideation:

#### KOMMENTAR

Eine hohe Attackenhäufigkeit korrelierte bei Patienten mit Aura mit dem Suizidrisiko – jedoch nicht bei Migräne-Patienten ohne Aura. Sie sollte besonders beachtet werden, insbesondere, wenn sich noch eine Depression dazugesellt.

47,2%; Versuche: 13,9%) und bei den Kontrollen ohne Migräne am niedrigsten (Suizidideation: 2,8%, keine Versuche). Dabei erwies sich die Migräne-Häufigkeit bei Patienten mit Aura als unabhängiger Risikofaktor für Suizidgedanken und -versuche (je  $p < 0,001$ ), nicht jedoch bei den Migräne-Kranken ohne Aura.

Die Existenz einer Aura erhöhte das Risiko für Suizidgedanken und vor allem für Suizidversuche (OR: 1,11 bzw. 5,8), und die einer Depression (nach Beck Depression Inventory) ebenfalls (OR: 1,17 bzw. 1,1). Dagegen hatten Angst (nach der Hospital Anxiety and Depression Scale), Schlafstörungen (nach dem Pittsburgh Sleep Quality Index) und Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung (nach dem Migraine Disability Assessment) auf die Suizidalität keinen maßgeblichen Einfluss. **HL**

Lin YK et al.: Association of suicide risk with headache frequency among migraine patients with and without aura. *Front Neurol* 2019; 10: 228 [Epub 19. März; doi: 10.3389/fneur.2019.00228]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/1190887](http://www.neuro-depesche.de/1190887)

## Erster direkter CGRP-Antikörper in Deutschland

### Galcanzumab bei EM und CM wirksam und gut verträglich

Galcanzumab bietet Migräne-Patienten eine neue Prophylaxe-Option. Entscheidend für die Zulassung waren die Ergebnisse dreier Studien, in denen der gut verträgliche, direkt gegen das CGRP gerichtete monoklonale Antikörper gegenüber Placebo die Anzahl der monatlichen Migräne-/Kopfschmerztage sowohl bei episodischer (EM) als auch bei chronischer Migräne (CM) signifikant verringerte. Dies erläuterten Kopfschmerzexperten auf der Pressekonferenz zur Einführung von Galcanzumab in Deutschland.

Hierzulande leiden c.a 1,6 Mio. Menschen unter Migräne an vier Tagen/Monat. 17.000 bis 88.000 Patienten haben auf die konventionellen Prophylaktika nicht angesprochen, diese nicht vertragen oder Kontraindikationen gegen sie. „Einige Medikamente gehen bei den meisten Patienten mit belastenden Nebenwirkungen einher, so dass sie die Behandlung vorzeitig abbrechen“, sagte *Dr. Astrid Gendolla*, Essen.

Galcanzumab wurde in drei klinischen Phase-III-Studien geprüft: In EVOLVE-1 und EVOLVE-2 bei 858 bzw. 915 Patienten mit EM und in REGAIN bei 1.113 Patienten mit CM (def. als  $\geq 15$  Kopfschmerztage/Monat, davon  $\geq 8$  Tage Migräne-artig). In allen drei Studien war Galcanzumab (120 mg [nach einer Anfangsdosis von 240 mg] bzw. 240 mg s.c.) im primären Endpunkt, die mittlere Änderung der monatlichen Migräne-/Kopfschmerztage (MKT) über

sechs Monate, Placebo deutlich überlegen. Eine MKT-Reduktion  $\geq 50\%$  erreichten 62,3% bzw. 59,3% versus 38,6% bzw. 36,0% der EM-Patienten ( $p < 0,001$ ), eine durchschnittliche MKT-Verringerung um  $\geq 75\%$  38,8% bzw. 33,5% und um 100% 15,6% der Patienten. Bei den CM-Patienten in REGAIN reduzierte der Antikörper die monatlichen MKT im Mittel um 4,8 Tage (vs. 2,7 unter Placebo,  $p < 0,001$ ). In allen drei Studien setzte der signifikante prophylaktische Effekt bereits im ersten Monat ein. „Besonders beeindruckend ist auch der Effekt auf die Lebensqualität der Patienten. Mit Galcanzumab fühlten sich viele Patienten schon nach einem Monat besser und weniger in ihrem Alltag eingeschränkt“, betonte *Gendolla*.

Weniger als 2,5% der Patienten brachen die Studien nebenwirkungsbedingt ab. Die Nebenwirkungen auf Placeboniveau,

ergänzte *Prof. Uwe Reuter*, Berlin „ist ein großer Fortschritt für die Patienten und wird die Compliance sicherlich fördern.“

Galcanzumab ist zugelassen für Erwachsene mit mind. vier Migräne-Tagen pro Monat. Es lässt sich mittels Fertipgen von den Patienten selbst s.c. injizieren. Die Erhaltungstherapie-Dosis liegt bei 120 mg/Monat. Im Feb. 2019 hat Lilly zusätzlich die Zulassung zur Prophylaxe des episodischen Cluster-Kopfschmerzes bei der EMA beantragt. **JL**

**LAUNCH-PRESSEKONFERENZ** „Frischer Wind in der Migräne-Prophylaxe – was kann der neue CGRP-Hemmer Emgality® (Galcanzumab) bewirken?“. Frankfurt/Main, 25. Feb. 2019. Veranstalter: Lilly Deutschland

Galcanzumab: Emgality®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190904](http://www.neuro-depesche.de/190904)

## CGRP-Blockade bei Migräne



## Gibt es kardiovaskuläre Effekte?

Das vasoaktive Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt in der Pathophysiologie der Migräne eine Schlüsselrolle. Die neuen Antikörpertherapien blockieren seine Wirkung. Einen Überblick über potenzielle kardiovaskuläre Effekte und die klinischen Erfahrungen gibt jetzt ein aktuelles Review.

CGRP und seine Rezeptoren sind nicht nur im zentralen und peripheren Nervensystem vorhanden, sondern in zahlreichen Organismen, darunter im gesamten Gefäßsystem und im Herzen. CGRP-Rezeptoren befinden sich dabei auf den glatten Muskelzellen, vornehmlich der kranialen Arterien, aber auch der Koronarien. Die Gefäßrelaxation erfolgt über endotheliale und Endothel-unabhängige Mechanismen. Als starker Vasodilatator spielt CGRP eine wichtige physiologische Rolle bei der Regulierung von Gefäßwiderstand und Organblutung, auch bei pathologischen Zuständen wie zerebraler oder kardialer Ischämie. Zahlreiche Studien an Tiermodellen wie auch mit gesunden Probanden ergaben allerdings weder für die Gepante (Akuttherapie mit „Small molecules“, die an CGRP-Rezeptoren antagonistisch wirken) noch für die CGRP-Antikörper (Ak) negative Auswirkungen auf EKG-Parameter, Herzfrequenz und systemische arterielle Blutdruckregulation.

## KOMMENTAR

Trotz aller hypothetischer Implikationen hatte die Migräne-Prophylaxe mit CGRP-Antikörpern in den klinischen Studien mit mehreren Tausend Patienten keine kardiovaskulären oder andere relevante Nebenwirkungen. Wie bei allen neu eingeführten Medikamenten sind jetzt Langzeit- und Praxisdaten gefragt, um die langfristige Sicherheit der CGRP-Therapien zu beurteilen..

In allen bislang veröffentlichten Kurz- und Langzeitstudien zu den CGRP-Ak traten keine zerebrovaskulären Nebenwirkungen oder blutdrucksteigernden Effekte auf. Weder entstand noch verschlechterte sich eine Herzinsuffizienz – wengleich Letzteres nicht speziell geprüft wurde. Allerdings könnte, geben die Autoren zu bedenken, der überschaute Zeitrahmen nicht ausreichen, um etwaige klinische Effekte eines langfristigen Organumbaus zu erfassen. Die sich ausweitende Anwendung muss nun zeigen, wie sich die CGRP-Ak-Therapien bei Risikogruppen (höheres Alter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, weibliches Geschlecht, hormonelle Kontrazeption, Migräne mit Aura, Triptan-Einnahme etc.) auswirken. Positiv sehen die Autoren, dass in den Phase-II- und -III-Studien weder kardiovaskuläre, noch insgesamt irgendwelche ernste Sicherheitsprobleme auftraten. JL

Favoni V et al. für die European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS): CGRP and migraine from a ... J Headache Pain 2019; 20(1): 27 [Epub: 12. März; doi: 10.1186/s10194-019-0979-y]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190888](http://www.neuro-depesche.de/190888)

## Frage 3: Was stimmt nicht(!)? CGRP

- A ist ein starker Vasodilatator
- B wirkt prinzipiell an kranialen und koronaren Arterien

## Hirnstamm-Strukturen

## Volumenunterschiede bei Migräne

Der Hirnstamm spielt bei Entstehung und Unterhaltung der Migräne eine wichtige Rolle. Jetzt wurden die Zusammenhänge zwischen Volumenänderungen diverser Hirnstamm-Strukturen und den Merkmalen einer Migräne mit Aura (MwA) untersucht.

Bei 42 MwA-Patienten und 42 gesunden Kontrollen wurden die Volumina von Pons, Medulla, Mesencephalon und den Pedunculi cerebellaris superiores sowie des gesamten Hirnstamms mittels 1,5-Tesla-MRT (FSPGR-Frequenz) bestimmt. Größenunterschiede wurden mit Merkmalen von Aura (Dauer, Häufigkeit, Auftreten somatosensorischer Symptome, Dysphasie) und Kopfschmerz (Dauer, Intensität) sowie mit der Erkrankungsdauer in Relation gesetzt.

Die MwA-Patienten wiesen gegenüber den Kontrollen ein signifikant größeres Hirnstamm-Gesamtvolumen auf (25.941 vs. 25.179 mm<sup>3</sup>; p=0,008). Deutlich größer fielen bei ihnen das Mittelhirn (6.155 vs. 5.964 mm<sup>3</sup>, p=0,002) und die Pons (15.105 vs. 14.539 mm<sup>3</sup>, p=0,007) aus, während sich die Volumina von Medulla (p=0,754) und den oberen Kleinhirnstielen (p=0,914) zwischen Patienten und Gesunden nicht maßgeblich unterschieden. Entgegen der Studienannahme korrelierte jedoch weder das Gesamtvolumen des Hirnstamms noch das Volumen einzelner Hirnstamm-Regionen mit den Migräne- bzw. Aura-Merkmalen signifikant. JL

Petrusic et al.: Volume alterations of brainstem subregions in migraine with aura. Neuroimage Clin 2019; 22 [Epub 4. Feb.; doi: 10.1016/j.nicl.2019.101714]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190889](http://www.neuro-depesche.de/190889)

## Frage 4: Welche Hirnstammregionen waren bei den MwA-Patienten (vs. Kontrollen) vergrößert?

- A nur Mesencephalon
- B nur Pons
- C nur Medulla
- D Mesencephalon und Pons
- E Medulla und Pons

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## KOMMENTAR

Die Befunde stimmen mit der vor über 30 Jahren aufgestellten Theorie dysfunktionaler Hirnstamm-Kerngebiete im Sinne eines Migräne-Generators überein. Das Fehlen pathophysiologisch plausibler Zusammenhänge zwischen Volumenänderungen und klinischen Merkmalen der Migräne/Aura führen die Autoren nicht auf die kleine Fallzahl zurück, sie halten aber die verwendete T1-MRT-Sequenz für einen potenziell beitragenden Faktor.

- C wirkt über endotheliale und endothel-unabhängige Mechanismen
- D erhöht im Tiermodell den Blutdruck
- E ist auch ein Target für die Akuttherapie mit Gepanten

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Bei EM und CM: Erster CGRP-Antikörper mit flexiblem Dosisintervall

## Fremanezumab schafft Entscheidungsfreiheit in der Migräne-Prophylaxe

Gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder seinen Rezeptor gerichtete Antikörper haben die Migräne-Prophylaxe revolutioniert. Mit Fremanezumab (AJOVY®) ist nun in Deutschland der erste CGRP-Antikörper verfügbar, der sich – ohne Einschränkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit – einmal monatlich oder im vierteljährlichen Turnus anwenden lässt.<sup>1</sup> Die flexiblen Therapiemöglichkeiten mit Fremanezumab schilderten nun deutsche Kopfschmerzexperten auf der Launch-Presskonferenz des Unternehmens Teva.

Durch die Kopfschmerzattacken selbst, aber auch durch die Begleitsymptome wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit etc. sind Migräne-Patienten in ihren Alltagsaktivitäten teilweise massiv beeinträchtigt.<sup>2</sup> Gerade bei häufigen Attacken leidet ihre Lebensqualität oft drastisch. Wirksame Prophylaktika, die die Attackenfrequenz senken und einer Chronifizierung entgegenwirken können, erhalten heute lediglich 15 % der Patienten, die davon profitieren könnten.<sup>3,4</sup>

### Spezifische Prophylaxe benötigt

Hinzu kommt, dass die herkömmlichen unspezifischen Prophylaktika mit teils erheblichen Verträglichkeitsproblemen und einer sehr schlechten Adhärenz einhergehen. Nach einem Jahr nehmen nur noch 26 % der CM-Patienten ihr Prophylaktikum (Betablocker, Antiepileptikum, Antihypertensivum etc.) wie verordnet ein.<sup>5</sup> „Der Bedarf an neuen Therapien für eine spezifische Migräne-Prophylaxe ist groß“, erklärt Prof. Uwe

Reuter, Berlin. Für die Adhärenz ist „neben der Wirksamkeit vor allem auch eine gute Verträglichkeit“ wichtig.

### Fremanezumab reduziert die Migräne- bzw. Kopfschmerztage

Die CGRP-Antikörper stellen in der Migräne-Therapie einen echten Meilenstein dar. Fremanezumab ist ein vollständig humanisierter IGG2Δa-Antikörper gegen CGRP, der aufgrund seiner Halbwertszeit (32 Tage) und seiner Pharmakokinetik sowohl eine monatliche (225 mg) als auch eine quartalsweise Gabe (675 mg) erlaubt.<sup>1</sup> Dabei ist zu Therapiebeginn keine „Loading dose“ erforderlich.<sup>1</sup>

Mit beiden Dosierungen wurden mit Fremanezumab im HALO-Studienprogramm bei Patienten mit EM und CM alle primären und sekundären Endpunkte erreicht, betonte PD Tim Jürgens, Rostock.<sup>6,7</sup> Die Anzahl der monatlichen Kopfschmerz- bzw. Migräne-Tage wurden in den Phase-III-Studien sowohl vs. Baseline als auch vs. Placebo signifikant reduziert.<sup>6,7</sup>

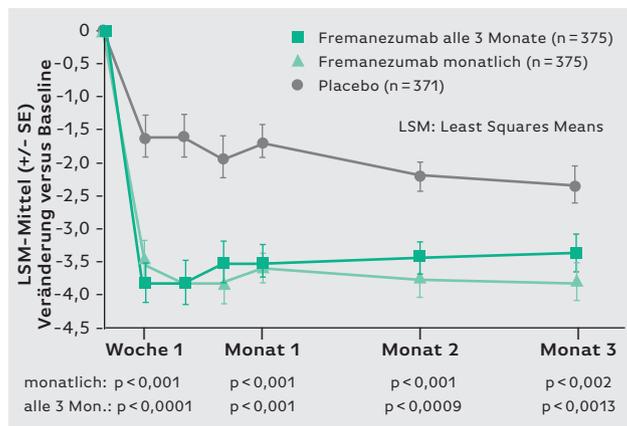


Abb. 1: Chronische Migräne (CM): Fremanezumab reduziert die Kopfschmerztage nach nur 1 Woche signifikant. Mod. n. [8]

### Indikation für Fremanezumab

Indiziert ist die Migräne-Prophylaxe mit AJOVY® als Fertigspritze (1x monatl. 225 mg oder 1x vierteljährlich 675 mg Fremanezumab) bei Erwachsenen mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat. Dies betrifft

#### ■ Episodische Migräne (EM)

#### ■ Chronische Migräne (CM),

definiert durch monatl. ≥ 15 Kopfschmerztage (inkl. ≥ 8 Migräne-Tage)

Tage (225 mg/Monat) bzw. 4,3 Tage (675 mg/Quartal) verringert (je p < 0,0001 vs. Placebo).<sup>7</sup> Die Ansprechrate betrug 37,6 % bzw. 40,8 % (vs. 18,1 % unter Placebo). Im Gegensatz zu den herkömmlichen Prophylaktika mit ihrer oft wochenlangen Eindosierung sprachen die Migräne-Patienten auf Fremanezumab zum Teil sehr schnell an; in der CM-Studie wurde bereits nach einer Woche eine signifikante Verbesserung vs. Placebo erreicht (Abb. 1).<sup>8</sup> Außerdem, so Jürgens, „profitierten auch Patienten, bei denen andere Prophylaktika versagt haben“.

### Individuell anpassbare Therapie

CGRP-Antikörper sind sehr gut verträglich, betonte Astrid Gendolla, Essen. Die Nebenwirkungen von Fremanezumab beschränken sich weitgehend auf lokale Injektionsreaktionen – und lagen in den Studien insgesamt auf Placebo-Niveau.<sup>6,7</sup> Mit der Option der quartalsweisen Behandlung, so die niedergelassene Neurologin, kann die Fremanezumab-Therapie flexibel „auf die individuelle Situation des Patienten angepasst werden“.

### Literatur

1. Teva Fachinformation AJOVY®, Stand März 2019;
2. Blumenfeld AM et al., *Cephalalgia* 2011; 31, 301-15;
3. Lipton RB et al., *Neurology* 2007; 68: 343-9;
4. VanderPluym J et al., *Headache* 2016; 56: 1335-43;
5. Hepp Z et al., *Cephalalgia* 2015; 35: 478-88;
6. Dodick DW et al., *JAMA* 2018; 319: 1999-2008;
7. Silberstein SD et al., *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22;
8. Brandes J et al., *Poster P4.102, AAN 2018/Los Angeles*

### 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.: Launch-Presskonferenz „Schnell, stark und flexibel: AJOVY® schafft Entscheidungsfreiheit in der spezifischen Migräne-Prophylaxe“, 9. April 2019, Berlin.  
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GFI  
Mit freundl. Unterstützung der Teva GmbH, Ulm

Jahreskongress der DGKN, 28. bis 30. März in Freiburg

## Von einer rein diagnostischen zur auch therapeutischen Disziplin

Auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) wurden verschiedene neuartige Therapieansätze vorgestellt. Sie basieren zum einen auf dem gewachsenen Verständnis der mit neurologischen und psychischen Erkrankungen einhergehenden spezifischen Netzwerkstörungen, zum anderen auf der Entwicklung selbstlernender Algorithmen für Neurofeedback und -stimulation.

Hier aus den vielfältigen Beiträgen eine Auswahl, insbesondere zu den therapeutisch relevanten Erkenntnissen.

### Paradigmenwechsel in der Neurophysiologie

„Wir erleben derzeit einen Paradigmenwechsel in der Neurophysiologie“, erklärte Prof. Cornelius Weiller, Freiburg. Mit zunehmender Aufklärung der Mechanismen, die mittels Umbau der Netzwerkarchitektur dafür sorgen, dass nach einer fokalen Hirnschädigung andere Hirnareale die Funktionen des geschädigten Gebiets übernehmen, könne man prädiktive Aussagen über die Wirksamkeit bestimmter Therapiemaßnahmen treffen.

Mit der „explosionsartigen Vermehrung des Wissens“ über diese Zusammenhänge verstünde man heute immer besser, warum z. B. eine Spiegeltherapie bei manchen Schlaganfall-Patienten funktioniert, bei anderen nicht. Das führte zu dem Ansatz, das Gehirn zur Bildung funktionaler Netzwerke anzuregen – über Neurofeedback oder durch direkte (elektrische oder magnetische) Stimulation des Kortex. Damit entwickelt sich die Neurophysiologie von einer vormals rein diagnostischen zu einer auch therapeutischen Disziplin.

### Neurofeedback 2.0

Als Brain-Computer-Interfaces (BCI) bezeichnet man computergestützte selbst-

lernende Systeme. Diese sollen herausfinden, wo die neuronalen Regelkreise, deren Funktionieren zum Lernen neuer Fertigkeiten und Abspeichern von Gedächtnisinhalten notwendig ist, unterbrochen sind. Sobald sich Hirnaktivität zeigt, die zum

Schließen einer solchen Schleife tendiert, bekommt die behandelte Person vom Computer ein positives Feedback. Daraufhin werden nach und nach immer mehr für die Aufgabenlösung notwendige Gehirnareale aktiviert. Diese Effekte werden Weiller zufolge darüber hinaus „generalisiert“. Auch bei älteren Menschen könne diese Neuroplastizität

gezielt angeregt werden.

### Förderung funktionaler Hirnaktivität

Die Neurophysiologin Dr. Mariacristina Musso und der Informatiker Dr. Michael Tangermann, Freiburg, versuchen mithilfe eines BCI Schlaganfall-Patienten darin zu trainieren, einen bestimmten Aktivitätsstatus des Gehirns mit einem bestimmten Sprachstimulus in Einklang zu bringen. Während der Patient im Rahmen einer Sprachaufgabe versucht, einen Satz durch das fehlende „Zielwort“ zu ergänzen, analysiert das BCI-System die ereigniskorrelierten EEG-Potenziale P300 und N200. Diese fallen bei Gesunden unterschiedlich aus, je nachdem ob ein Zielwort oder Nicht-Zielwort verarbeitet wird. Verwen-

det die mit BCI behandelte Person die „richtige“ Hirnaktivität bei der Verarbeitung des Zielworts, erhält sie – ohne dass sie dieses Wort bereits ausgesprochen hätte – ein positives Feedback vom System. Der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben wird nach und nach erhöht.

### Proof-of-Concept als nächster Schritt

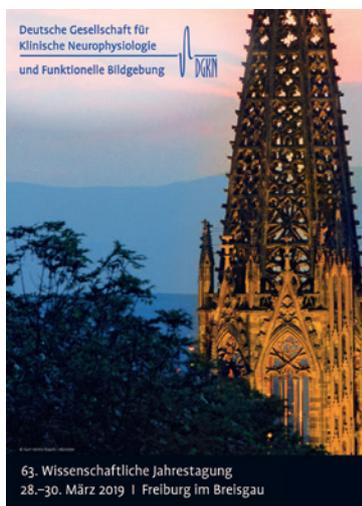
Weltweit wurde das intensive und anstrengende BCI-gestützte Training bislang bei zehn Schlaganfall-Patienten getestet. Es scheint zu einer alltagsrelevanten Verbesserung der gestörten Sprachkompetenz zu führen, die nach Weiller weit über das Trainierte hinausgeht und nicht durch unspezifische Faktoren wie Aufmerksamkeit oder kognitive Geschwindigkeit bedingt wird.

In Proof-of-Concept-Studien sollen diese ersten Ergebnisse nun u. a. daraufhin überprüft werden, ob es wirklich das EEG ist, das die entscheidenden Parameter liefert, um bei den bisher mit BCI Behandelten zum Erfolg zu führen. Im nächsten Schritt sollen dann randomisierte Placebo-kontrollierte Studien folgen.

### High Speed mit 50 TMS-Spulen

Möglicherweise können die therapeutischen Möglichkeiten der BCI in Zukunft im Rahmen der Closed Loop Stimulation (CLS) erheblich erweitert werden. Prof. Ulf Ziemann, Tübingen, berichtete aus dem EU-geförderten Forschungsprojekt ConnectToBrain, man entwickle derzeit eine helmartige Apparatur, mit der man über bis zu 50 TMS-Spulen sehr präzise bestimmte Kortexareale ansteuern und funktionale Netzwerkaktivitäten verstärken kann.

Der gesamte Kortex soll damit der computergesteuerten TMS zugänglich sein. Die EEG-Daten für CLS sollen dabei mit einer zeitlichen Präzision von wenigen Millisekunden umgesetzt werden. In den nächsten drei Jahren laufen Ziemann zufolge erste Tests an gesunden Versuchspersonen. Danach sollen erste Tests mit Schlaganfall-, Depressions- und Alzheimer-Patienten erfolgen. TH



63. Wissenschaftliche Jahrestagung  
28.-30. März 2019 | Freiburg im Breisgau

Mild cognitive impairment (MCI) und Alzheimer-Demenz



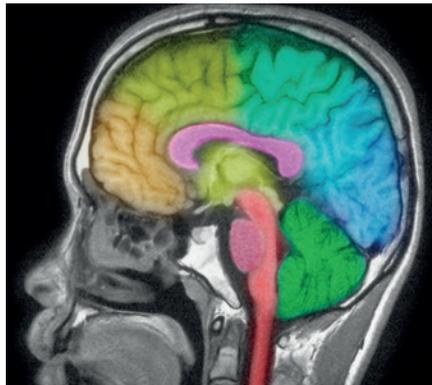
**Konversion mit MRS plus VBM vorhersagbar?**

Die Rate des Übergangs von MCI zur Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist hoch. In einer Studie wurde retrospektiv untersucht, ob sich diese Konversion mithilfe der Protonen-gewichteten Magnetresonanztomographie (<sup>1</sup>H-MRS) plus lokaler voxelbasierter Morphometrie (VBM) zwei Jahre vor Entwicklung klinischer Demenzzymptome vorhersagen lässt.

38 MCI-Patienten, 18 gesunde Ältere und 23 DAT-Patienten unterzogen sich einer T1-gewichteten 3D-volumetrischen Fast Spoiled Gradient Recalled (FSPGR)-Sequenz im 1,5-T-MRT mit Voxel-weiser Auswertung. In der MRS wurde isoliert der für die Kognition (insb. das episodische Gedächtnis) wichtige posteriore zinguläre Kortex (PCC) untersucht.

Die MCI-Patienten wurden zu Studienbeginn umfangreich neuropsychologisch getestet und nach durchschnittlich 28 Monaten neu bewertet. Zwölf MCI-Patienten blieben stabil, und 26 (68,4%) konvertierten zu einer DAT. Zu Studienbeginn unterschieden sich die beiden MCI-Gruppen weder in der globalen Kognition (MMST: 25,9 vs. 26,8 Punkte) noch in einer der anderen kognitiven Domänen oder in der Depressivität oder Angst.

In der Konvertierer-Gruppe wurden im Vergleich zur stabilen MCI-Gruppe (und den gesunden Kontrollen) allerdings signifikant reduzierte Volumina des Gyrus parahippocampus (Ghp) (p=0,010) und des Gyrus fusiformis (p=0,026) gefunden. Diese Befunde ähnelten denen der DAT-Patienten. Zur Abgrenzung der beiden MCI-Gruppen (bei Cut-Off-Werten von ≤ 1.604mm<sup>3</sup> bzw. ≤ 7.132mm<sup>3</sup>) betrug die Sensitivität 84,6% bzw. 73,1%, die Spezifität 83,3% bzw. 75,0% und der positive Vorhersagewert (PPV) 91,7% bzw. 86,4%. Daraus resultierte eine Genauigkeit (nach



der Area under the Curve, AUC) von 0,853 bzw. 0,705.

Ganz ähnlich verhielt es sich mit dem Verhältnis von N-Acetylaspartat zu Myo-Inositol (NAA/MI) im PCC: Die Rate (Cut off: ≤ 1,52) war in der Lage, MCI-Konvertierer von den Nicht-Konvertierern mit einer Sensitivität von 76,9%, einer Spezifität von 75,0% und einem PPV von 87% zu unterscheiden (AUC: 0,779).

Die Kombination aus NAA/MI-Rate und Ghp-Volumen erhöhte die Unterscheidungsfähigkeit deutlich: Die Sensitivität betrug jetzt 84,6%, die Spezifität 91,7% und der PPV 95,6% (AUC: 0,910). JL

Mitolo M et al.: Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using ... Neuroimage Clin 2019; 23: 101843 [Epub 30. Apr.; doi: 10.1016/j.nicl.2019.101843]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190890](http://www.neuro-depesche.de/190890)

**Frage 5: Welche AUC wurde mit PPC-<sup>1</sup>H-MRS plus Ghp-VBM erzielt?**

- A 0,853
- B 0,705
- C 0,779
- D 0,910
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

**KOMMENTAR**

Neben den zur Prädiktion der MCI-DAT-Konversion bestimmten Biomarker wie Aβ oder tau-Protein lassen sich auch neuroradiologische Marker einsetzen. Die frühe Unterscheidung von DAT-Gefährdeten – hier für die PPC-<sup>1</sup>H-MRS plus Gyrus-parahippocampus-VBM demonstriert – kann dazu dienen, möglicherweise wirksame Präventivmaßnahmen (kognitive Stimulation, tDCS, rTMS etc.) zu ergreifen..

**„Feldmanual“ für Krisenregionen aus dem UK**

17-05-2019: Britische Ärzte und Save the Children haben ein „Feldmanual“ erarbeitet, das Ärzt(innen) in Kriegsgebieten wie Syrien bei der Behandlung von Kindern mit schweren Verletzungen durch Sprengwaffen unterstützen soll. Jedes fünfte Kind weltweit lebt in Konfliktregionen; allein 2017 wurden in Syrien, Jemen, Irak, Afghanistan und Nigeria Schätzungen zufolge mehr als 5.300 Kinder durch Sprengstoff getötet oder verstümmelt. Das Manual (und eine App) sollen übersetzt und in den Krisenregionen verteilt werden.

**Neue WHO-Guideline zu MCI und Demenz**

15-05-2019: Die WHO hat Leitlinien zur Reduktion des Risikos für kognitiven Abbau und Demenz-Entstehung publiziert, die die Wissensbasis für Entscheidungsträger in Politik und Gesundheitswesen sein sollen. Ein Fokus liegt auf der Ernährung, so wird u.a. Erwachsenen mit normaler Kognition und leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) eine mediterrane Ernährung empfohlen. Nähere Informationen und Download unter [www.who.int](http://www.who.int).

**Illegale Fortpflanzung**

30-04-2019: Der niederländische Arzt Jan Karbaat hat sich offenbar auf illegale Art und Weise zigfach fortgepflanzt: DNA-Analysen zufolge ist der vor zwei Jahren im Alter von 89 Jahren verstorbene Arzt Vater von 49, inzwischen mehrheitlich erwachsenen Kindern. Er hatte über Jahre vielen Patientinnen ohne deren Wissen sein eigenes statt des Spenderspermias verabreicht. Nach eigenen Angaben war Karbaat, dessen Klinik schon vor zehn Jahren behördlich geschlossen wurde, sogar leiblicher Vater von 60 Kindern.

**US-Psychiater: arm aber happy**

24-04-2019: Eine Umfrage unter fast 20.000 US-amerikanischen Ärzten ergab, dass sie unter den 30 Fachrichtungen mit am wenigsten verdienen, aber mit ihrer Arbeit zum zufriedensten sind. Die überwiegende Mehrheit (94%) war zufrieden oder sehr zufrieden mit der eigenen Arbeitsleistung. Dabei ist ihr Einkommen im letzten Jahr sogar gesunken – von 273.00 auf 260.000 US-Dollar. US-Spitzenverdiener unter den Ärzten sind Orthopäden und plastische Chirurgen (471.000 bzw. 482.000 US-Dollar).

Einsatz von Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

## Frühe Therapie bei SMA essenziell

Die spinale Muskelatrophie ist eine schwere, seltene genetische Erkrankung mit hierzulande ca. 1.500 Betroffenen, bei der Motoneuronen im Rückenmark und unteren Hirnstamm aufgrund eines Mangels an Survival of Motor Neuron (SMN) Protein absterben.<sup>1</sup> Dadurch kommt es zur fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur bis hin zum Verlust vitaler Funktionen wie Atmen und Schlucken.<sup>2</sup> Nusinersen (Spinraza®) stellt die bisher einzige zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie der SMA dar – mit umfangreichen Behandlungserfahrungen bei Säuglingen, Kleinkindern, älteren Kindern und Erwachsenen.<sup>3</sup> Aktuellen Interimsergebnissen der NURTURE-Studie zufolge sind die frühe Diagnose und Therapie besonders vielversprechend.<sup>4</sup>

Das 2017 zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit 5q-asoziiierter SMA zugelassene Nusinersen wurde in einem umfangreichen Entwicklungsprogramm mit symptomatischen und präsymptomatischen Patienten in verschiedenen Altersstufen und mit unterschiedlichen SMA-Typen geprüft.<sup>3</sup>

### Gentest für die schnelle Diagnose

Bislang wird die SMA aufgrund von Unterschieden in Symptomschwere, Krankheitsstadien sowie Krankheitsbeginn und Lebensalter oft mit einer beträchtlichen Verzögerung diagnostiziert.<sup>5</sup> Oft kündigt sie sich durch ein verändertes Gangbild an, Patienten haben zunehmend Schwierigkeiten beim Gehen, Laufen und Treppensteigen. Im weiteren Verlauf können auch die Arme betroffen sein. Um das Intervall zwischen Anfangsverdacht und Diagnose zu verkürzen, bietet eine Diagnostik-Initiative niedergelassenen Ärzten einen kostenfreien Gentest an. Das Testkit kann online ([www.sma-diagnostics.com](http://www.sma-diagnostics.com)) oder telefonisch (Service-Hotline: 0800-4430420, Mo. - Fr., 8 - 16 Uhr) angefordert und bereits früh im Zuge der Differenzialdiagnostik eingesetzt werden. Die Ergebnisse liegen in der Regel binnen einer Woche vor.

### SMA in allen Lebensaltern

Bei früh einsetzender, infantiler SMA treten die ersten Symptome im Alter von ≤6 Monaten auf. Die

Betroffenen erreichen unbehandelt oftmals keine motorischen Meilensteine wie Kopfheben, freies Sitzen, Stehen oder Gehen<sup>1</sup> – und nur beatmet ein Alter über drei Jahre.

Daneben erkranken auch ältere Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene. Mit unterschiedlichem Behinderungsgrad leiden sie meist unter Bewegungseinschränkungen, Schluck- und Atembeschwerden. Auch wenn die später einsetzende, sog. „later-onset“-SMA (Erstsymptome >6 Monate) oft langsamer verläuft, schreitet sie ohne krankheitsmodifizierende Therapie fort: Die zunehmende Verschlechterung motorischer Fähigkeiten (Körperpflege, Essen, Schreiben, Computer-Bedienung etc.) oder deren Verlust können die Betroffenen in ihrem Lebensalltag massiv einschränken.<sup>6</sup>

### Einsatz von Nusinersen in allen Altersgruppen

Nusinersen wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien bei Säuglingen und

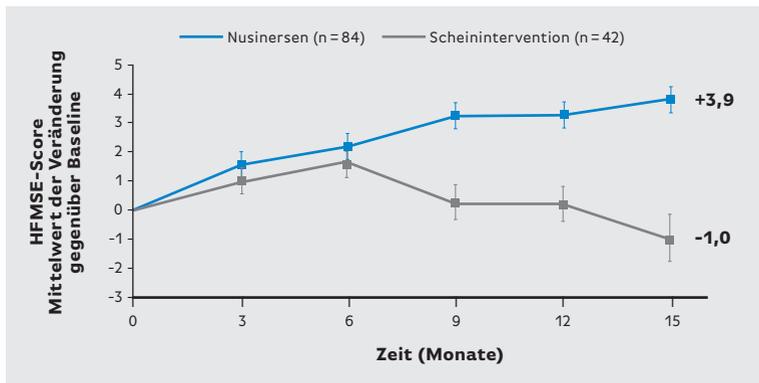


Abb. 1: Therapie der später einsetzenden SMA (Patientenalter 2 - 12 Jahre) mit Nusinersen versus Scheinintervention in der Studie CHERISH: signifikante Besserungen des HFMSE-Motorikscores bis Monat 15. Mod. nach [8]

### Nusinersen (Spinraza®)

Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Das intrathekal injizierte ASO Nusinersen moduliert die Spleißung der prä-mRNA von SMN2. Dies führt dazu, dass vollständiges, funktionsfähiges SMN-Protein in größeren Mengen gebildet werden kann und die Motoneuronen überleben. Dabei wird das Genom der Patienten nicht verändert.

■ Gerade bei infantiler SMA erreichen viele Patienten unter Nusinersen wichtige motorische Meilensteine und ein insgesamt höheres Funktionsniveau.<sup>7,8</sup> Dabei kann der frühe Therapiebeginn essenziell sein.

Kindern mit SMA geprüft.<sup>7,8</sup> In der Studie ENDEAR mit rund 121 symptomatischen Säuglingen wurden bei 51% der Patienten wichtige motorische Meilensteine (nach Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) erreicht.<sup>7</sup> Zudem wurde die Wahrscheinlichkeit von Tod oder permanenter Beatmung um 47% verringert. Jetzt zeigen aktuelle Studiendaten, dass auch Kinder mit präsymptomatischer SMA von Nusinersen profitieren (siehe Textkasten rechts).<sup>4</sup>

Bei älteren Kindern (2-12 Jahre) ergab sich in der CHERISH-Studie ebenfalls eine deutliche Wirksamkeit: Es wurden signifikante Besserungen der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF-MSE) und des Revised Upper Limb Module (RULM) erreicht (Abb. 1).<sup>8</sup> Die beiden offenen Studien CS2 und CS12 ergaben bei noch gehfähigen adulten Patienten alltagsrelevante motorische Verbesserungen z.B. der Gehfähigkeit und der Fatigue.<sup>3</sup> Dies zeigt, dass auch bei ihnen eine Stabilisierung oder Besserung motorischer Beeinträchtigungen bewirkt werden kann. Bereits der Erhalt der Fähigkeit zur Bedienung einer Computer-Tastatur kann z.B. für die Berufsfähigkeit entscheidend sein.

AAN 2019: Interimsanalyse der SMA-Studie NURTURE

## Klare Vorteile durch frühe Behandlung

Nusinersen war in mehreren klinischen Studien bei SMA-Patienten in einem breiten Altersspektrum wirksam. Die offene Phase-II-Studie NURTURE, deren Zwischenergebnisse Anfang Mai auf dem 71. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Philadelphia vorgestellt wurden, zeigt den Nutzen von Nusinersen speziell bei Säuglingen mit SMA im präsymptomatischen Stadium.<sup>4</sup> Viele Kinder entwickelten sich motorisch dem Alter entsprechend weitgehend normal.

Von 25 Säuglingen im Alter von jetzt 14,0 bis 34,3 Monaten (Medianalter: 26,0 Monate), die an einer gendiagnostisch gesicherten, aber klinisch präsymptomatischen infantilen SMA litten, wiesen 15 zwei und 10 drei SMN2 Kopien auf. Alle erhielten mindestens eine intrathekale Injektion von Nusinersen. Primärer Wirksamkeitseindpunkt ist die Zeit bis zum Tod oder einer Atemwegsintervention (Beatmung  $\geq 6$  h/d über kontinuierlich  $\geq 7$  Tage oder Tracheotomie).

### Alle Säuglinge leben

Die Plasmaspiegel der phosphorylierten schweren Kette des Neurofilaments (pNF-H) als Marker der axonalen Degeneration nahmen unter Nusinersen schon während der Loading-Phase rasch ab und stabilisierten sich dann. Zum Stichtag (15.5.2018) waren alle Kinder am Leben – und keines musste permanent beatmet oder tracheotomiert werden. Lediglich bei vier Kindern (4/15 mit zwei SMN2-Kopien und keines mit drei SMN2-Kopien) war

überhaupt eine Atemwegsintervention erforderlich – stets während einer reversiblen akuten Krankheitsphase. Alle Kinder erreichten den Meilenstein „Sitzen ohne Unterstützung“. 88% konnten mit und 77% sogar ohne Hilfe laufen. Die motorische Entwicklung zeigt die Abb. 2.

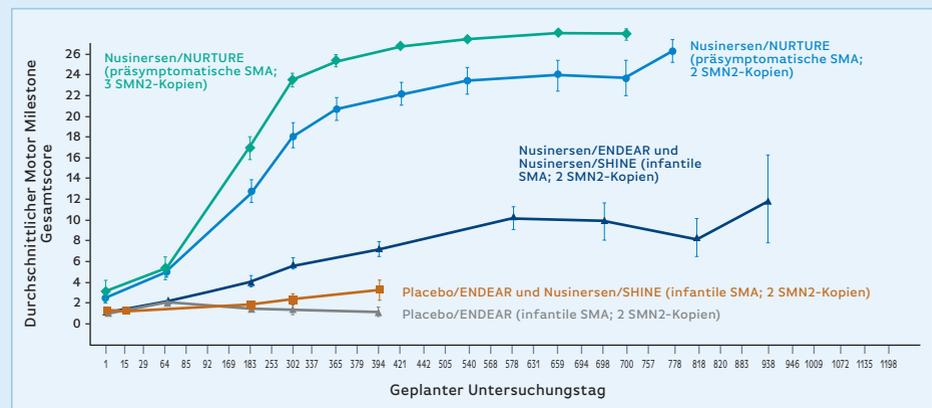


Abb. 2: Frühzeitige Therapie der Kinder mit präsymptomatischer infantiler SMA in der NURTURE-Studie mit Nusinersen: Vorteilhaftere Entwicklung des HINE Motor Milestone Scores im Vergleich mit SMA-Studien bei symptomatischen Patienten. Mod nach [4]

### Therapieziele und -management

Der Erhalt von sozialer Teilhabe, Autonomie und Lebensqualität sind wichtige Behandlungsziele. Allein die Stabilisierung des Verlaufs erachteten 4 von 5 Patienten mit später einsetzender SMA in einer europäischen Befragung (n = 822) als Fortschritt.<sup>6</sup> Dies spricht für einen möglichst frühen Therapiebeginn.

Die SMA soll dabei interdisziplinär, d.h. unter Beteiligung u.a. von Neuropädiatern, Neurologen, Pneumologen, Orthopäden und Physiotherapeuten behandelt werden. Eine stets aktuelle Liste neuromuskulärer Therapiezentren für Kinder und Erwachsene bietet die

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (unter <http://bit.ly/SMA-DGM>). Unterstützt werden SMA-Patienten durch ein erfahrenes und qualifiziertes Team des Therapiebegleitprogramms „Gemeinsam stark“ von Biogen (unter <https://care.togetherinsma.de>).

### Fazit: Neue Lebensperspektiven durch Nusinersen

Die Behandlung mit Nusinersen kann vielen Patienten mit SMA neue Lebensperspektiven eröffnen. Wie u.a. die AAN-Daten der NURTURE-Studie (s.o.) zeigen, sind eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie der SMA essenziell.

### Keine neuen Sicherheitssignale

Kein Teilnehmer brach die Studie oder die Behandlung ab. Die bei allen Kindern verzeichneten unerwünschten Ereignisse (UE) waren zumeist leicht oder moderat. Wie De Vivo beim AAN betonte, ergaben sich keine neuen spezifischen medikamentenbezogenen Sicherheitsbedenken.

### Fazit: Bessere Prognose

Die aktuellen, beim AAN 2019 vorgestellten Interimsdaten der NURTURE-Studie belegen bei Säuglingen im präsymptomatischen Stadium der infantilen SMA den hohen Stellenwert einer früh begonnenen Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen.

### Literatur

- Lunn MR, Wang CH, Lancet 2008; 21; 371(9630): 2120-33
- Darras B et al. Spinal Muscular Atrophies. In: Vivo BTD (Hrsg.): Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (2. Auflage), San Diego: Academic Press; 2015: 117-145.
- Fachinformation Spinraza®, Stand März 2019;
- De Vivo DC et al., Scientific Session S25.001, 7.5.2019;
- AAN in Philadelphia/USA;
- Lin CW et al., *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 293-300;
- Rouault F et al., *Neuromuscul Disord* 2017; 27(5): 428-38;
- Finkel RS et al., *N Engl J Med* 2018; 377(7): 1723-32;
- Mercuri E et al., *N Engl J Med* 2017; 378(7): 625-35

### Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media  
V. i. S. d. P. Dr. med. Christian Bruer  
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Autor: Jörg Lellwitz.  
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GfI  
Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

## Schwedische Geburtskohorte nachuntersucht

**Depression durch frühe Adoption verhinderbar?**

Neben genetischen Faktoren haben auch Umweltbedingungen, insbesondere die elterliche Psychopathologie und das „Parenting“ auf das spätere Depressionsrisiko einen großen Einfluss. Ob eine frühzeitige Adoption von – aufgrund elterlichen Versagens gefährdeter – Kindern vor dem Auftreten von Depressionen im Erwachsenenalter schützen kann, wurde jüngst in einer schwedischen Kohortenstudie untersucht.

Die Wissenschaftler des Karolinska Institutet unterteilten die Register-Daten der nationalen Geburtskohorte (1972–1981) in drei Gruppen: 618 bzw. 8.878 in Schweden bzw. außerhalb Europas geborene Kinder, die im Alter <2 Jahren adoptiert waren, wurden 1.115 Kindern gegenübergestellt, die (über median 15,2 Jahre) in Kinderheimen aufwuchsen. Beide Gruppen wurden mit 930.944 „normal“ aufgewachsenen Kindern der Bevölkerung verglichen.

Die Häufigkeit depressiver Störungen im Erwachsenenalter wurde anhand der Indikatoren verschriebene Antidepressiva und

Depressionsdiagnose (F32–F39) durch Psychiater im Zeitraum 2006–2012 erhoben.

Verglichen mit der Bevölkerungsstichprobe als Referenz wiesen die in Heimen langzeitbetreuten Kinder in der Cox-Regressionsanalyse alters- und geschlechtsbereinigt die höchsten Hazard Ratios für Depressionen im Erwachsenenalter auf – sowohl anhand der Antidepressiva-Verordnung (HR: 2,07; 95%-KI: 1,87–2,28), als auch anhand der Depressionsdiagnose (HR: 2,85; 95%-KI: 2,42–3,35). Unter ihnen erkrankte ein sehr hoher Anteil von 27% der Männer und 39% der Frauen. Durch

## Tranlycypromin bei therapieresistenter Depression

**„Hochgradig wirksam und gut verträglich“**

Ein nicht kleiner Anteil depressiver Patienten spricht auf das initial verabreichte Antidepressivum (AD) nicht (ausreichend) an. Dass der irreversible MAO-A/B-Hemmer Tranlycypromin in diesen Fällen keineswegs eine „Ultima ratio“, sondern eine wertvolle, ggf. frühzeitig zu erwägende Therapieoption darstellt, wurde auf einer von Aristo Pharma unterstützten Fortbildungsveranstaltung deutlich.

Nach den S3-Leitlinien zur unipolaren Depression bestehen für therapieresistente depressive Patienten verschiedene Optionen: Erhöhung der AD-Dosis (wegen fehlender Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch nicht bei SSRI), Augmentation mit Lithium oder einem atypischen Neuroleptikum (Quetiapin), die Kombination eines SSRI oder SNRI mit einem Blocker präsynaptischer Autorezeptoren (z.B. Mianserin, Mirtazapin) und der Wechsel zu einem Antidepressivum mit anderem Wirkansatz.

Tranlycypromin (TCP) reduziert durch die irreversible und nicht-selektive MAO-Hemmung effektiv den Abbau von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Die Substanz

hat sich bei therapieresistenter Depression bereits seit mehr als 50 Jahren bewährt, schilderte PD Dr. Mazda Adli, Berlin.

In einer praxisbasierten Beobachtungsstudie wurden 32 Patienten mit therapieresistenter Depression durchschnittlich sechs Wochen lang mit TCP (20–100 mg/d, durchschnittlich 51,9 mg/d) behandelt, so Adli. Zwischen Baseline, Erreichen der Zieldosis und Therapieende gingen die Werte auf der CGI-S-Skala für die Krankheitschwere signifikant von 5,3 über 4,3 auf 2,8 zurück ( $p \leq 0,001$ ). Auch der Score der Depressionskala HAMD-21 verringerte sich signifikant von 22,4 über 16,0 auf 9,6 Punkte ( $p \leq 0,001$ ). Zu Studienende waren nur

## KOMMENTAR

Die Studie zeigt einerseits den depressionsverhütenden Effekt einer Adoption von Kleinkindern. Andererseits unterstreicht sie die Notwendigkeit, die pädagogische Unterstützung für Kinder in Heimen zu verbessern. Bildung, Beschäftigung und Einkommen können sich auf die Prognose sehr positiv auswirken.

Anpassung der Kalkulation auf Schulnoten und Einkommen wurden die Risiken in der Kinderheimgruppe allerdings deutlich gemindert.

Erwachsene, die von Adoptiveltern aufgezogen worden waren, ähnelten in der Depressionshäufigkeit dagegen eher der Bevölkerung: Anhand der Antidepressiva-Verordnung betragen die HR 1,19 (95%-KI: 1,00–1,43) für inländisch und 1,13 (95%-KI: 1,08–1,18) für international adoptierte Kinder. JL

Hjern A et al.: Can adoption at an early age protect children at risk from ... *BMJ Paediatr Open* 2018; 2(1): e000353 [Epub 6. Dez.; doi: 10.1136/bmjpo-2018-000353]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190891](http://www.neuro-depesche.de/190891)

sechs Patienten (18,7%) Non-Responder, sieben (21,9%) hatten mit einer maßgeblichen Reduktion ihrer depressiven Symptome angesprochen, und 19 Patienten, also deutlich mehr als die Hälfte (59,4%), befanden sich in Remission, betonte der Experte in Frankfurt.

Dabei wurde die unter TCP notwendige Diät in der Selbst- und Fremdbeurteilung am häufigsten als „gut durchführbar“ bewertet. Außerdem traten unter TCP signifikant weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf als während der Vorbehandlung mit anderen Antidepressiva ( $p \leq 0,001$ ), hob Adli in Frankfurt hervor.

Somit erwies sich die Intensivbehandlung mit TCP bei Patienten mit therapieresistenter Depression, fasste Adli zusammen, als gut durchführbar, hochgradig wirksam und auch gut verträglich. GS

**FORTBILDUNGSKOLLEG** der Neuro-Depesche, Frankfurt, 16. Februar 2019. Unterstützt von Aristo Pharma

Tranlycypromin: Jatrosom®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190892](http://www.neuro-depesche.de/190892)

MS: IFN $\beta$ -1a (s.c.) per elektronischem Autoinjektor RebiSmart<sup>®</sup>

## RebiSmart<sup>®</sup> in der READOUTsmart-Studie: Adhärenz-Rate über zwei Jahre höher als 85 %

Adhärenz ist bei der Multiplen Sklerose (MS) eine wesentliche Voraussetzung für die Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden Therapie und damit auch für die Langzeitprognose der Patienten. In der abschließenden Analyse der Studie „READOUTsmart“ ergab sich jetzt für die subkutane Gabe von Interferon-beta (IFN $\beta$ )-1a (Rebif<sup>®</sup>) mit dem elektronischen Autoinjektor RebiSmart<sup>®</sup> über zwei Jahre eine außerordentlich hohe Adhärenz von gemittelt mehr als 85%.<sup>1</sup>

Zahlreiche Studien belegen, dass die Adhärenz mit der MS-Medikation häufig unzureichend ist. Eine jüngere deutsche Kohortenstudie zeigte, dass zwei Jahre nach Beginn einer Injektionstherapie nur 30% bis 40% der MS-Patienten adhären waren.<sup>2</sup> Eine einfache, anwenderfreundliche Injektion könnte eine wichtige Adhärenz-Barriere ausräumen.

### Der Autoinjektor RebiSmart<sup>®</sup>



Der in erster Version bereits 2009 eingeführte elektronische RebiSmart<sup>®</sup>-Autoinjektor erleichtert dem MS-Patienten die Selbstinjektion von IFN $\beta$ -1a (s.c.). Einstellbar sind u.a. Injektions- und Durchflussgeschwindigkeit, die Nadeln sind nicht sichtbar. Das Gerät verfügt u.a. über eine Erinnerungsfunktion – und die Auslesefunktion des RebiSmart<sup>®</sup> ermöglicht die Dokumentation der verabreichten Injektionen und damit der objektiven quantitativen Adhärenz. Auch unvollständige Injektionen werden erkannt und aufgezeichnet.

### Zweijährige Adhärenzstudie READOUTsmart

An der nicht-interventionellen, einarmigen Studie READOUTsmart (REal ADherence mONitoring in mULTIPLE sclerosis applying the electronic device RebiSmart<sup>®</sup>) nahmen 392 Patienten (69,6% Frauen) im durchschnittlichen Alter von 36,8 Jahren teil, darunter 83,7% mit schubförmig-remittierender MS. Die Patienten injizierten sich mit dem RebiSmart<sup>®</sup> – jeweils dreimal wöchentlich – für die ersten 2 Wochen

8,8  $\mu$ g, in Wochen 3 und 4 dann 22  $\mu$ g sowie ab der 5. Woche 44  $\mu$ g. Das angebotene Starterpack umfasst 2 Wochen 8,8  $\mu$ g und 2 weitere Wochen 22  $\mu$ g Rebif<sup>®</sup>.

Über zwei Jahre erfasst wurden die quantitative Adhärenz (Anteil der geplanten Injektionen) und die qualitative Adhärenz (Anteil der Wochen mit korrekter Behandlung). Weitere Endpunkte waren u.a. die selbsteingeschätzte Adhärenz (auf einer Skala von 0 bis 10) und die vom Patienten beurteilten Veränderungen von Fatigue, Depression, Lebensqualität und Kognition.

### Quantitative Adhärenzrate 85,3 %

Insgesamt konnten mit 368 der 392 eingeschlossenen Patienten (93,9%) mehr als neun von zehn Teilnehmern ausgewertet werden. Die durchschnittliche quantitative Adhärenz betrug über die gesamten zwei Jahre 85,3% (Abb. 1). Die mittlere qualitative Adhärenz betrug insgesamt 67,0% (Monate 1-24). Verschiedene Patientenvariablen wie Geschlecht, Alter (< 37 vs.  $\geq$  37 Jahre), vorherige Medikation oder Dosis (44 vs. 22  $\mu$ g) hatten auf die Adhärenz keinen we-

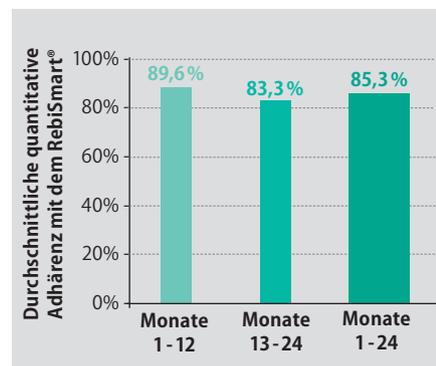


Abb. 1: Über die zwei Jahre ergab sich bei der Anwendung des RebiSmart<sup>®</sup> in der READOUTsmart-Studie eine hohe quantitative Adhärenz von mehr als 85%. Mod. nach [1]

### STATEMENT

Prof. Dr. med. Peter Rieckmann, Chefarzt  
Medical Park Loipl in  
Bischofswiesen



„Übereinstimmend mit unseren bisherigen Studien- und Alltagserfahrungen belegt unsere prospektive Zweijahresstudie, dass sich mit dem elektronischen RebiSmart<sup>®</sup> bei den mit Rebif<sup>®</sup> behandelten MS-Patienten eine anhaltend hohe Adhärenz erzielen lässt.“

sentlichen Einfluss. Die Selbsteinschätzung der Adhärenz war (mit 9,3 initial und 8,6 zu Studienende) höher als die mit dem RebiSmart<sup>®</sup> überwachte Adhärenz.

### Kognition signifikant gebessert

Eine hohe quantitative Adhärenz ging mit einer leichten, aber signifikanten Besserung von Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis nach den durchschnittlichen Werten des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) einher (Adhärenz  $\geq$  85%: +3,2 [p=0,0167 vs. Baseline] gegenüber Adhärenz < 85%: +2,4 [p=0,0844 vs. Baseline]). Zudem zeigte sich eine Tendenz zu einem intensiveren Selbstmanagement: Bei Patienten mit hoher Adhärenz bestand ein Trend zu mehr MS-bezogenen Arztbesuchen.

### Fazit: Die Patienten bleiben auf Dauer adhären

Die Einführung oraler MS-Medikamente hat die Adhärenz-Problematik nicht grundsätzlich gelöst. Die hohe Adhärenz in READOUTsmart über zwei Jahre harmonisiert mit früheren Studienergebnissen zur RebiSmart<sup>®</sup>-Anwendung, z.B. lag die Adhärenz über ein Jahr in einer großen Studie mit 912 MS-Patienten bei 97%.<sup>3</sup> JL

1. Rieckmann P et al.: Adherence to subcutaneous IFN $\beta$ -1a in multiple sclerosis: final analysis of the non-interventional study READOUTsmart using the dosing log and readout function of RebiSmart<sup>®</sup>. Adv Ther 2019; 36(1): 175-86; 2. Hansen K et al.: Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. PLoS One 2015; 10(7): e0133279; 3. Bayas A et al.: Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart<sup>®</sup> in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study. Expert Opin Drug Deliv 2015; 12(8): 1239-50

Mit freundlicher Unterstützung von Merck Serono, Darmstadt

NMOSD in Dänemark

# Inzidenz, Prävalenz und wichtige Krankheitsmerkmale

In Dänemark wurde eine landesweite Studie zu Neuromyelitis optica – Spektrumserkrankungen (NMOSD) anhand der aktuellen Diagnosekriterien von 2015 durchgeführt. Erfasst wurden neben Inzidenz und Prävalenz auch demografische klinische Kennzeichen sowie der Aquaporin-4- bzw. MOG-Antikörperstatus.

Grundlage der dänischen Erhebung waren die Daten des nationalen Patientenregisters, des MS-Registers und verschiedener medizinischer Einrichtungen, die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-Ak)-Tests durchführen. Die Fälle wurden auf der Grundlage der Wingerchuk-NMO-Kriterien 2006 und der Kriterien des Internationalen Panels für NMO-Diagnose (IPND) von 2015 (die AQP4-Ak-negative Fälle explizit einschließen) klassifiziert und von einem Expertengremium einzeln validiert.

Zwischen 2007 und 2014 wurden 30 NMO-Fälle identifiziert und nach den 2015 überarbeiteten IPND-Kriterien 56 NMOSD-Fälle. Damit betrug die NMO-Inzidenz 0,029 und die NMOSD-Inzidenz 0,070 pro 100.000 Personenjahre. 50 der NMOSD-Patienten (89,3%) waren Kaukasier, vier (7,1%) Asiaten und je einer (1,8%) arabischer oder afrikanischer Abstammung.

Das mittlere NMOSD-Erkrankungsalter betrug 35,5 Jahre (Spanne: 5 - 76 Jahre). Ein Krankheitsbeginn < 16 Jahre lag in sieben Fällen (12,5%) und > 50 Jahre in 19 Fällen (34%) vor. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug insgesamt 4,6:1, in der AQP4-Ak-seropositiven NMOSD-Gruppe (n=39) jedoch 12:1 und in der seronegativen Gruppe (n=17) nur 1,3:1.

Unter den 17 AQP4-Ak-seronegativen Patienten wiesen neun (53%) Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) auf, zwei Patienten (12%) waren doppelt (AQP4-/MOG-Ak) serone-

**KOMMENTAR**  
Die hier berichteten NMOSD-Merkmale stimmen sehr gut mit bisherigen bevölkerungsbasierten Studien überein. Es zeigte sich, dass die erweiterten IPND-Kriterien von 2015 die Zahl der diagnostizierten Fälle gegenüber den NMO-Kriterien von 2006 fast verdoppelte.



*Neben Optikusneuritiden sind langstreckige entzündliche Läsionen des Rückenmarks (transverse Myelitis) ein typischer Befund bei NMOSD-Patienten. Sie können teilweise dramatische Folgen wie eine sich schnell entwickelnde Tetraparese haben.*

gativ und sechs (35%) nicht auf MOG-Ak getestet worden. Fünf der 56 NMOSD-Patienten waren zwischenzeitlich verstorben. Somit lag die aktuelle Prävalenz der NMOSD in Dänemark bei 1,09 pro 100.000 Einwohner. **HL**

Papp V et al.: Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91(24): e2265-e2275 [Epub 9. Nov.; doi: 10.1212/WNL.0000000000006645]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190893](http://www.neuro-depesche.de/190893)

Foto: Case courtesy of A.Prof.Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 32605

## 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 Inlandspporto (€ 18,80 Auslandspporto)

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](http://www.gfi-online.de/abo) – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

## Forschungsprojekt des KKNMS

### IgG im Liquor als MS-Biomarker?

Für die MS existiert bislang kein zuverlässiger Biomarker zur Abschätzung von Krankheitsaktivität und Verlauf. Jetzt zeigte eine Arbeitsgruppe der TU München, dass das Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulin-G-Synthese erlaubt, eine frühe und ausgeprägte Behinderungsprogression zu prognostizieren.

In die Nationale MS-Patientenkohorte des KKNMS wurden zwischen Aug. 2010 und Nov. 2015 insgesamt 1.376 Patienten aus 18 Studienzentren eingeschlossen. Nach Ausschluss aller Teilnehmer ohne Liquorbefunde oder EDSS-Daten konnten 673 Patienten ausgewertet werden (mittleres Alter initial 34 Jahre; 68,2% Frauen). Zu Studienbeginn hatten 319 Patienten (47,4%) eine CIS- und 354 (52,6%) eine MS-Diagnose. 88,6% wurden leitliniengerecht mit einem immunmodulierenden Medikament behandelt. Eine EDSS-Verschlechterung war definiert als +1,5 Punkte bei einem Ausgangs-EDSS von 0, von +1,0 Punkte bei einem initialen EDSS-Wert von 1,0 bis 5,0 und von +0,5 bei einem Ausgangs-EDSS > 5,0.

Eine intrathekale IgG-Synthese (58,2% der Patienten) ging der multivariaten Regressionsanalyse zufolge mit einem doppelt so hohen Risiko für eine EDSS-Verschlechterung nach vier Jahren

## CIS, RMS und SPMS als Krankheitskontinuum

### Anhaltender Nutzen durch frühen Einsatz von Ocrelizumab

Zahlreiche Daten zur Therapie mit Ocrelizumab belegen, dass der CD20-Antikörper bei Patienten mit schubförmiger MS (RMS) und mit progredienten MS-Formen (SPMS, PPMS) anhaltend wirksam ist. Dabei erscheint die Reduktion der Behinderungsprogression bei früher Ein- oder Umstellung am größten. Dies berichteten MS-Experten auf einem von Roche unterstützten Satellitensymposium auf der 63. Jahrestagung der DGKN in Freiburg.

Die Pathomechanismen der MS finden in allen Phasen der Erkrankung statt, erläuterte Prof. Sebastian Rauer, Freiburg, durchlaufen aber eine zeitliche Entwicklung. Die klassischen Verlaufskategorien CIS, RMS und SPMS könnten folglich aufeinanderfolgende Phasen derselben Grunderkrankung, mithin ein Kontinuum darstellen. Interessanterweise kam in den Ocrelizumab-Studien OPERA I und II bei RMS-Patienten „der mit Abstand größte Anteil an Behinderung durch eine schubunabhängige Progression (PIRA) zustande.“

Dass die frühzeitige Intervention den MS-Verlauf positiv beeinflusst, wird u.a. durch die Daten einer britischen Kohortenstudie unterstrichen: RMS-Patienten, die aufgrund einer aktiven MS früh intensiv therapiert wurden, zeigten gegenüber Patienten unter initialer Basistherapie eine verlangsamte Progression.

#### KOMMENTAR

Trotz großer Fortschritte in der MS-Therapie fehlen prognostische und prädiagnostische Marker für eine optimale Behandlungswahl, für das Monitoring, eine Beurteilung des Ansprechens und der Prognose. Die intrathekale IgG-Synthese scheint bei MS-Patienten ein nützlicher Biomarker für die Behinderungszunahme zu sein. Sie könnte damit vor allem frühe Therapieentscheidungen unterstützen. Der prognostische Wert über die überblickten vier Jahre hinaus ist, räumen die Autoren ein, allerdings unbekannt.

einher (Odds Ratio: 2,02; 95 %-KI: 1,15 - 3,58; p=0,01). Dieser Zusammenhang (als primärer Endpunkt) war unabhängig von der Schubinzidenz und der Art der verlaufsmodifizierenden Therapie.

Der Kaplan-Meier-Analyse zufolge bestand auch ein Zusammenhang mit einer früheren Verschlechterung: Nur vier Jahre nach Studienbeginn hatte sich eine Behinderungsprogression bei 28,4% der Patienten mit IgG-Synthese eingestellt, aber nur bei 18,1% der Patienten ohne diesen Liquorbefund.

Für IgM oder IgA (die bei 21,7% bzw. 8,8% der Patienten vorlagen) und auch andere routinemäßig bestimmte Liquorparameter als exploratorische Endpunkte der Studie fanden sich mit der EDSS-Verschlechterung keine Zusammenhänge. **HL**

Gasperi C et al. für das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS): Association of intrathecal immunoglobulin G synthesis with disability worsening in multiple sclerosis. JAMA Neurol 2019 [Epub 29. Apr.; doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0905]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190894](http://www.neuro-depesche.de/190894)

Die langfristig Reduktion von Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression – bei weiterhin positivem Nutzen-Risiko-Profil – belegen auch die Daten der beiden OPERA-Studien und ihrer offenen Verlängerungen: Durchgängig über fünf Jahre mit Ocrelizumab behandelte RMS-Patienten erzielten gegenüber jenen, die erst nach zwei Jahren von Interferon beta-1a (s.c.) auf den CD20-Antikörper umgestellt wurden, eine deutlich geringere Schubrate und langsamere Behinderungprogression. Die frühzeitige und anhaltende Therapie mit Ocrelizumab führt also zu „einem Vorsprung, der nicht mehr eingeholt werden kann“, betonte der Experte.

„Es ist wichtig, bei Krankheitsaktivität bisherige Therapiestrategien zu hinterfragen und die uns zur Verfügung stehenden hochwirksamen Therapieoptionen wie Ocrevus frühzeitig einzusetzen“, fasste Rauer zusammen. „Nur so haben wir die Chance, rechtzeitig zu reagieren, eine bestehende Krankheitsaktivität frühzeitig zu unterdrücken und damit einer irreversiblen Verschlechterung der Mobilität und der täglichen Lebensqualität des Patienten entgegenzuwirken – sowohl bei RMS als auch bei PPMS.“ **JL**

**SATELLITENSYMPOSIUM** „Paradigmenwechsel bei Multipler Sklerose und Alzheimer-Krankheit: Verlaufen beide Erkrankungen als Kontinuum?“ Freiburg, 29. März 2019, 63. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN). Unterstützt von Roche

Ocrelizumab: Ocrevus®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190905](http://www.neuro-depesche.de/190905)

## Forensik: Risikorechner zur Gewalttätigkeit

**Mit OxMIV die gefährlichen Patienten identifizieren**

Obwohl Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen ein höheres Risiko für aggressives Verhalten haben, wird letztlich nur eine Minderheit gewalttätig. Um diese Patienten zu identifizieren, testeten jetzt Psychiater im Berliner Krankenhaus des Maßregelvollzugs die prädiktiven Eigenschaften des Oxford Mental Illness and Violence Tool (OxMIV).

Das 2017 entwickelte Risikobewertungstool OxMIV soll anhand mehrerer, den Krankenakten entnommener Informationen zur Vorgeschichte des psychisch

erkrankten Patienten das aktuelle Risiko für Gewalttätigkeit vorhersagen. Zur Validierung wurde jetzt eine Kohorte von 474 Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren



gebildet, die unter einer Erkrankung aus dem Schizophrenie-Spektrum oder einer bipolaren Störung litten. Die Teilnehmer wurden in eine gewalttätige Gruppe mit 191 bzw. eine gewaltlose Gruppe mit 283 Patienten unterteilt.

Der OxMIV-Score war in der gewalttätigen Gruppe wie erwartet signifikant höher als in der gewaltlosen Gruppe (median 1,77%; Interquartil-Spanne [IQR] 2,01 % vs. 4,21 %; IQR: 8,51 %;  $p < 0,0001$ ). Mit einem Grenzwert von 5% betrug die Sensitivität des OxMIV für ein erhöhtes Gewaltisiko 44% und die Spezifität 89%; der positive Vorhersagewert (PPV) lag bei 72% und der negative Vorhersagewert (NPV) bei 70%.

In der logistischen Regression waren für die Vorhersage von Gewaltverhalten vier Faktoren signifikant: Erhöht war das Risiko bei früherer Gewaltkriminalität (adjustierte Odds Ratio: 5,29;  $p < 0,0001$ ), früherem Drogenmissbrauch (adj. OR: 1,80;  $p = 0,025$ ) und früherem Alkoholmissbrauch (adj. OR: 1,89;  $p = 0,005$ ), während sich eine kürzlich durchgeführte Behandlung mit Antidepressiva als deutlich risikomindernd darstellte (adj. OR: 0,28;  $p < 0,0001$ ). **HL**

Negatsch V et al.: Identifying violent behavior using the Oxford mental illness and violence tool in a psychiatric ward of a German prison hospital. *Front Psychiatry* 2019 ;10: 264 [23. Apr.; doi: 10.3389/fpsy.2019.00264]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190896](http://www.neuro-depesche.de/190896)

**KOMMENTAR**

Dieser Validierung zufolge lässt sich mit dem Risikobewertungstool OxMIV gewalttätiges Verhalten bei inhaftierten psychiatrischen Patienten vorherzusagen. Es kann daher unter den besonderen Bedingungen des Gefängnisses eingesetzt werden, um die Sicherheit von Gefangenen und Personal zu erhöhen.

## Cariprazin seit einem Jahr auf dem Markt

**Zunehmend im Behandlungsalltag genutzt**

Das atypische Antipsychotikum Cariprazin hat vor mehr als einem Jahr die Zulassung zur Therapie von Schizophrenie-Patienten erhalten. Seine besonders hohe Affinität zum D3-Rezeptor und seine klinische Wirksamkeit, insbesondere bei dominierenden negativen Symptomen, legten Experten auf einem Pressegespräch von Recordati in München dar. Das generell gut vertragene Atypikum ist im Praxisalltag „angekommen“.

Auf Cariprazin eingestellte Patienten profitieren oftmals deutlich von dem einzigartigen Rezeptorprofil, bei dem die D3-erstmals stärker als die D2-Rezeptoraffinität ist. Als partieller D2-Agonist/Antagonist mit sehr hoher Affinität zum D2-Rezeptor hat Cariprazin aber auch eine gute antipsychotische Wirksamkeit. Entscheidend zu den positiven Erfahrungen im Klinikalltag beigetragen haben die exzellente Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik sowie das insgesamt günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. „Die Studiendaten zeigen, dass die Patienten einerseits von der guten Wirkung von Cariprazin bei Positivsymptomatik und andererseits von der signifikant überlegenen Wirksamkeit bei Negativsymptomatik profitieren“, betonte PD Andreas Menke, Würzburg. „Damit kann Cariprazin bei erwachsenen Schizophrenie-Patienten nach der Hoch-Akutphase breit eingesetzt werden.“

Die besondere Wirksamkeit von Cariprazin auf die negativen Symptome zeigt u.a. ein Head-to-head-Vergleich: Im PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik (PANSS-FSNS) kam es zu einer signifi-

kant stärkeren Reduktion als unter Risperidon ( $p = 0,002$ ). Auch in der Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus war Cariprazin überlegen. Dieses Wirkprofil bestätigte auch Prof. Klaus-Christian Steinwachs, Nürnberg, anhand seiner Erfahrungen in der eigenen Praxis. Zudem berichten seine Patienten von einer deutlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

„Auch das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist ein entscheidender Vorteil für die Patienten“, ergänzte Dr. Karolina Leopold, Berlin. Insbesondere im Hinblick auf kardiovaskuläre, metabolische und sedative Nebenwirkungen sowie die Hyperprolaktinämie ist Cariprazin im Vergleich zu den meisten anderen Antipsychotika verträglicher. Da diese Nebenwirkungen oft nicht toleriert werden, so Leopold, sollte ggf. eine Umstellung auf Cariprazin (mittels behutsamer Cross-Titration) in Erwägung gezogen werden. **JL**

**PRESSEGESPRÄCH** „Vom Hoffnungs- zum Leistungsträger – 1 Jahr Reagila® in der Schizophrenie-Therapie“. München, 4. April 2019. Veranstalter: Recordati Pharma

Cariprazin: Reagila®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190896](http://www.neuro-depesche.de/190896)

## Weltweite Übersicht

**Inzidenz und Merkmale aller Psychosen 2002 - 2017**

Die letzte umfassende systematische Übersicht über die Inzidenz psychotischer Störungen wurde 2004 veröffentlicht. Neue epidemiologische Daten ermöglichen nun eine Aktualisierung über Auftreten und Variationen affektiver und nicht-affektiver Psychosen.

Von 56.721 Originalpublikationen (Jan. 2002 bis Dez. 2017) zur Inzidenz nicht-organischer psychotischer Erkrankungen bei Personen  $\geq 16$  Jahren erfüllten nur 177 die Einschlusskriterien. Die meisten Studien (79%) waren in Europa (aber keine in Deutschland!) durchgeführt worden, 8% in Nordamerika, 11% in Asien, 4% im Nahen Osten und jeweils 2% in Australien, Latein- oder Südamerika sowie 1% (zwei Studien) in Afrika.

Soweit möglich wurden die Daten nach Geschlecht, Alter, Ethnie und Migranten-

status aufgeschlüsselt, 93 Studien waren mittels Metaanalysen auswertbar.

Bei starker Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2 \geq 98,5\%$ ) betrug die gepoolte Inzidenz aller psychotischen Störungen 26,6 pro 100.000 Personenjahre (PJ) (95%-KI: 22,0-31,7). Sie schwankte dabei um den Faktor 15: Von 6,3 pro 100.000 PJ im spanischen Santiago bis 55-90,0 pro 100.000 PJ in den USA. Die gepoolte Inzidenz affektiver Psychosen betrug 18,7 pro 100.000 PJ und variierte um das 30-Fache: von 5,2 in Santiago bis 148,4 pro 100.000 PJ in Finnland. Die Inzidenz schizophrener Psychosen schwankte ebenfalls beträchtlich: von 2,7 im irischen Cavan-Monaghan bis 43-75,9 pro 100.000 PJ in Südkorea. Ihre gepoolte Inzidenz betrug 13,1 pro 100.000 PJ in Erstkontaktstudien und 32,8 pro

100.000 PJ in den Bevölkerungsregistern

Männer hatten insgesamt ein höheres Risiko für alle Psychosen (Inzidenz Rate Ratio [IRR]: 1,44) und für nicht-affektive Psychosen (IRR: 1,60) als Frauen, aber ein geringeres Risiko für affektive psychotische Störungen (IRR: 0,87). Auch ethnische Minderheiten wiesen ein größeres Risiko für alle psychotischen Störungen (IRR: 1,75) und für nicht-affektive-Psychosen (IRR: 1,71) auf. Höhere Risiken fanden sich außerdem auch bei Migranten und in den jüngeren Altersgruppen.

Die Vergleichbarkeit der Daten wird der Meta-Regressionsanalyse zufolge dadurch erschwert, dass die Bevölkerungsregister deutlich höhere Erkrankungsdaten ergaben als Studien mit Erstkontakt-Designs. Dies betraf z.B. die Raten an nicht-affektiven Psychosen (IRR: 9,64), schizophrenen Psychosen (IRR: 2,51) und Psychosen bei bipolarer Störung (IRR: 4,53). **HL**

Jongsma HE et al.: International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic ... *Lancet Public Health* 2019; 4(5): e229-e244 [Epub Mai; doi: 10.1016/S2468-2667(19)30056-8]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190897](http://www.neuro-depesche.de/190897)

## KOMMENTAR

Die deutlichen Unterschiede in der Inzidenz psychotischer Störungen geht u.a. auf unterschiedliche Erhebungsmethoden und andere geografisch bedingte Unterschiede zurück.

## „Real-life“-Studie zu Aripiprazol-Depot

**Psychopathologie bei stabilen Patienten reduziert**

Die Therapie mit Aripiprazol in Depotform einmal monatlich hat in klinischen Studien bei Schizophrenie-Patienten die Positiv- und Negativsymptomatik wesentlich reduziert und darüber hinaus zu einem besseren Funktionsniveau und einer höheren Lebensqualität geführt. Jetzt zeigt eine aktuelle sechsmonatige „Real-life“-Studie, dass diese Depot-Therapie auch bei bereits klinisch stabilen Patienten unter den Bedingungen des Behandlungsalltags zur deutlichen Symptombesserung führt.

In die multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Studie wurden 242, seit durchschnittlich 9,7 Monaten mit oralem Aripiprazol vorbehandelte Patienten ( $43,1 \pm 15,1$  Jahre alt, 55,0% Männer) mit Schizophrenie eingeschlossen. Anfänglich erhielten 20 Patienten (8,5%) 5 mg oral Aripiprazol, 183 (77,5%) 10-20 mg und 33 (14,0%) eine höhere Dosis.

Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche Gesamtscore der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) bei 54,1 Punkten. Dabei

wurden knapp neun von zehn Patienten (87,9%) vom behandelnden Arzt als „klinisch stabil“ beurteilt, und zwar im Durchschnitt über die Dauer der letzten 5,9 Monate. Der durchschnittliche Score für die Krankheitsschwere (Clinical Global Impressions – Severity, CGI-S) betrug 4,8 Punkte, wobei die mit 41,7% häufigste Kategorie „deutlich krank“ (CGI-S  $\geq 5$ ) war.

Sechs Monate, nachdem die Patienten auf einmal monatlich Aripiprazol-Depot (400 mg) umgestellt worden waren, hatte

der globale BPRS-Score signifikant um 13,8 Punkte abgenommen ( $p < 0,001$ ). 131 Patienten (57,5%) erfuhren eine Reduktion um mindestens 20%. Der Anteil an Patienten mit hohen CGI-S-Werten nahm auf 31,9% ab – und der mit niedrigen Werten (CGI-S  $\leq 3$ ) signifikant zu, von initial 5,1% auf 37,0% ( $p < 0,001$ ).

Die Autoren ziehen das Fazit, dass die Behandlung der Schizophrenie mit Aripiprazol-Depot unter realen Bedingungen in einem naturalistischen Umfeld eine robuste therapeutische Wirkung mit einer weiteren Abnahme der Psychopathologie entfaltet – sogar bei Patienten, die zuvor eine klinische Stabilität erreicht hatten. **JL**

Schöttle D et al.: Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients ... *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 365 [Epub 14. Nov.; doi: 10.1186/s12888-018-1946-x]. Studie unterstützt von Otsuka Pharma und Lundbeck

Aripiprazol-Depot i.m.: Abilify maintena®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190898](http://www.neuro-depesche.de/190898)



FOCUS RCT

# Ist die CBT bei Clozapin-resistenten Patienten wirksam?

Inwieweit Patienten, die auch auf das Reserve-Antipsychotikum Clozapin nicht ansprechen (CRS), von einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) profitieren, wurde jetzt in der vom Health Technology Assessment-Programm des National Institute for Health Research (NIHR) finanzierten Studie FOCUS RCT geprüft.

Die Studie Focusing on Clozapine Unresponsive Symptoms (FOCUS) war eine randomisierte, Outcome-verblindete Parallelgruppen-Studie. Die CRS-Patienten im Alter von  $\geq 16$  Jahren wurden entweder zu einer CBT von bis zu 30 h über neun Monate (n=242) oder einem Treatment as Usual (TAU) als Kontrollintervention (n=245) randomisiert. Primärparameter war der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) nach 21 Monaten.

88% der Patienten absolvierten  $\geq 6$  Sitzungen. Obwohl die PANSS-Gesamtpunktzahl am Ende der Behandlung (nach neun Monaten) im CBT-Arm signifikant niedriger ausfiel als im TAU-Arm (-2,40 Punkte, 95%-KI: -4,79 bis -0,02 Punkte;  $p=0,049$ ), ergab sich im PANSS-Gesamtwert nach 21 Monaten als primärer Endpunkt zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied: Er war im CBT-Arm lediglich um 0,89 Punkte niedriger als im TAU-Arm

(95%-KI: -3,32 bis 1,55 Punkte;  $p=0,475$ ). Dieses Ergebnis traf im Wesentlichen auch auf alle Subgruppen-Analysen zu.

Kleine, aber signifikante Effekte zugunsten der CBT fanden sich zu Therapieende u.a. in Positivsymptomatik, emotionalem Stress und akustischen Halluzinationen. Über die 21 Monate traf dies auch auf die selbstbeurteilte Krankheitserholung, die emotionale Belastung durch Wahn und die Verbesserung des globalen Zustands nach Clinical Global Impression (CGI-I) zu.

Nach der fünfstufigen Skala EuroQol-5D-5L ging die CBT mit einem Netto-Gewinn von 0,052 QALYs einher. Durch die Inanspruchnahme gesundheitlicher Ressourcen verursachte sie gegenüber der TAU allerdings zusätzliche Nettokosten von £5.378. Primär- und Sensitivitätsanalysen von Kosten, Wirksamkeit und Akzeptanz ergaben für die CBT keine Kosteneffektivität (Wahrscheinlichkeit dafür  $< 50\%$ ). JL

KOMMENTAR

Clozapin gilt als Reserve-Antipsychotikum für Menschen mit mangelndem Ansprechen auf die First-line-Therapien. Bei Clozapin-Resistenz existiert kaum Evidenz für die klinische Wirksamkeit pharmakologischer oder psychologischer Interventionen. Jetzt zeigt FOCUS RCT einen leichten Benefit für die Patienten in Form eines QALY-Gewinns, der aber kostenmäßig verhältnismäßig teuer erkaufte wurde. Daher kann die CBT bei CRS nicht generell empfohlen werden. Auch wenn keine Subgruppen identifiziert wurden, die besonders von der CBT profitiert hätten, betonen die Autoren, dass die CBT bei einigen (unter pragmatischen Gesichtspunkten ausgewählten) CRS-Patienten dennoch sinnvoll sein könnte..

Morrison AP et al.: Cognitive-behavioural therapy for clozapine-resistant schizophrenia: the FOCUS RCT. Health Technol Assess 2019; 23(7):1-144  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190899](http://www.neuro-depesche.de/190899)

**Frage 6: Welche Effekte hatte die CBT nicht(!)?**

- A signifikante PANSS-Reduktion nach 21 Monaten
- B signifikante PANSS-Reduktion nach neun Monaten
- C Gewinn an QALY's
- D CGI-I-Verbesserung nach 21 Monaten
- E beträchtliche Mehrausgaben

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

LITERATURSERVICE

Sie können die englischsprachige Kurzfassung (Abstract) der Originalstudie, die einem Beitrag zugrunde liegt, direkt online lesen, wenn Sie dem Link am Ende des jeweiligen Artikels folgen ([www.neuro-depesche.de/xxxxxx](http://www.neuro-depesche.de/xxxxxx)).

Auf Wunsch schicken wir Ihnen zusätzlich eine Kopie der Volltext-Originalstudie zu (nur zum persönlichen Gebrauch).

**HINWEIS:** Dieser Service steht **exklusiv unseren Abonnenten** zur Verfügung. Diese erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos, alle weiteren angeforderten Originalarbeiten kosten € 15,-/Stück (Bezahlung per Rechnung).

Bitte schicken Sie mir folgende Originalarbeit(en):

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

\_\_\_\_\_

Datum    Unterschrift

\_\_\_\_\_

E-Mail-Adresse

\_\_\_\_\_

Anrede/Titel    Vorname    Name

\_\_\_\_\_

Straße    Hausnummer/Postfach

\_\_\_\_\_

PLZ    Ort

## Ungünstige prognostische Faktoren

**Depression und RLS-Schwere erhöhen die Suizidalität**

Quälende Missempfindungen und zur Nacht zunehmender Bewegungsdrang können bei RLS-Patienten zu massiven Schlafstörungen und Stimmungsstörungen bis hin zur klinischen Depression führen. Beides sind etablierte Risikofaktoren für eine Suizidneigung. Neurologen der Yale University prüften jetzt die prognostische Bedeutung verschiedener klinischer RLS-Merkmale für die Suizidalität der Patienten.

Für die Studie wurden 192 RLS-Patienten und 158 Kontrollpersonen rekrutiert, die in Bezug auf Alter, Geschlecht, Rasse und andere potenzielle demografische Störfaktoren vergleichbar waren. Die RLS-Diagnose wurde mit dem Cambridge-Hopkins RLS Questionnaire verifiziert und der Schweregrad mithilfe der International RLS Study Group Severity Scale (IRLSS) bewertet. Die Lebenszeitprävalenz an Depressionen wurde anhand der Brief Lifetime Depression Scale und die an Suizidgedanken und -versuchen anhand des Suicidal Behavior Questionnaire-revised erfasst.

Die RLS-Symptomatik war mit einem durchschnittlichen IRLSS-Score von 26,4 ( $\pm 7,5$ ) meist mittelschwer bis schwer ausgeprägt. Bei signifikant mehr RLS-Patienten als bei den Kontrollpersonen fanden sich Depressionen in der Anamnese (65,6% vs. 22,8%;  $p < 0,00001$ ).

Suizidgedanken/Suizidversuche im Leben waren bei den RLS-Patienten wie erwartet ebenfalls deutlich häufiger als bei den Kontrollen (27,1% vs. 7,0%;  $p < 0,00001$ ). Auch nach Berücksichtigung von depressiven Erkrankungen und anderen möglichen Einflussfaktoren war die Wahrscheinlichkeit von Suizidgedanken/Suizidversuchen in der RLS-Gruppe erhöht, und zwar um fast das Dreifache (Odds Ratio: 2,80; 95%-KI: 1,29-6,11).

Die weitere Quantifizierung der Risiken ergab, dass die Gefahr von Suizidgedan-



ken/Suizidversuchen in der Lebenszeit bei RLS-Patienten signifikant erhöht war bei einer Depressionsanamnese (OR: 7,37; 95%-KI: 2,65-20,47) und bei einer schweren oder sehr schweren RLS-Symptomatik (OR: 2,36; 95%-KI: 1,03-5,40). JL

Para KS et al.: Suicidal thought and behavior in individuals with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2019; 54: 1-7

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190900](http://www.neuro-depesche.de/190900)

**Frage 7: Suizidgedanken/Suizidversuche waren bei den RLS-Patienten um wie viel häufiger als bei den Kontrollen? Um**

- A fast das Dreifache  
 B fast das Vierfache  
 C fast das Achtfache  
 D waren nicht(!) häufiger  
 E keine Antwort ist richtig

**Frage 8: Um wie viel höher war die Wahrscheinlichkeit (OR) von Suizidgedanken/Suizidversuchen bei Depressionsanamnese und schwerem RLS?**

- A 2,36 bzw. 7,37  
 B 2,36 bzw. 2,80  
 C 2,80 bzw. 2,36  
 D 7,37 bzw. 2,36  
 E 7,37 bzw. 2,80

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

**Melatonin myelinfördernd**

In MS-Mausmodell der EAE wirkte Melatonin auf den Oligodendrozyten-Metabolismus. Die Hormongabe verringerte die neurologische Behinderung, sie verbesserte die Remyelinisierung und erhöhte signifikant die Myelinprotein-Spiegel (MBP, MOG, MOBP). Melatonin reduzierte auch entzündungsfördernde Zytokine (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) und vermehrte entzündungshemmende Zytokine (IL-4, IL-10). Da sich die Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4 (PDK-4)-mRNA- und -Proteinexpressionsniveaus nicht veränderten, sehen die Autoren vor allem in der Kombination von PDK-Hemmern und Melatonin eine mögliche Therapieoption für MS-Patienten.

Ghareghani M et al.: Melatonin therapy modulates ... *Front Pharmacol* 2019; 10: 147. [Epub Feb 28 Feb 28; doi: 10.3389/fphar.2019.00147]

**GC-Hemmer gegen Alzheimer?**

Die Glutaminylcyclase (GC) spielt bei der Alzheimer-Krankheit offenbar eine entscheidende Rolle. Jetzt wurden in einem Zellsystem die Effekte eines GC-Hemmers auf das Transkriptom von PC12-Zellen gezeigt: Neben der GC-Aktivität wurde auch die Bildung von Pyroglutamat-modifizierten  $\beta$ -Amyloiden in PC12-Zellen gehemmt. U.a. wurde die Expression von Chaperonen sowie der Hitzeschockproteine 70 und 90 hochreguliert, die Genexpression von Actin und die Menge an kodiertem Protein in PC12-Zellen verringerten sich signifikant. Diese Ergebnisse weisen auf die potenzielle Wirksamkeit von GC-Hemmern als krankheitsmodifizierende Alzheimer-Medikamente hin.

Yu X et al.: Glutaminylcyclase inhibitor contributes ... *J Cell Biochem* 2019; 120 (6): 9460-9471

**Baicalin beeinflusst ADHS-Symptome**

Im ADHS-Modell der spontan hypertensiven Ratte (SHR) verbesserten Methylphenidat (MPH) und Baicalin (100, 150 mg/kg) über vier Wochen (vs. Kochsalzlösung) die Hyperaktivität signifikant und verringerten das räumliche Lerngedächtnisdefizit. Neben Effekten auf die synaptosomalen mRNA- und Proteinspiegel erhöhte der Extrakt aus dem Baik-Helmkraut den Dopaminspiegel im Striatum signifikant. Offenbar wird das dopaminerge System so beeinflusst, dass die Kernsymptome der ADHS gelindert werden.

Zhou R et al.: Baicalin regulates the dopamine ... *Mol Brain* 2019; 12 (1): 11 [Epub 8. Feb.; doi: 10.1186/s13041-019-0428-5]

**KOMMENTAR**

Die Suizidalität von RLS-Patienten erwies sich in dieser Studie gegenüber Kontrollen als deutlich erhöht. Besonders Patienten mit einer lebensgeschichtlichen Depression und jene mit einem schweren RLS sollten daraufhin beobachtet werden.

[www.palliativ-portal.de](http://www.palliativ-portal.de)



Wie der Name schon vermuten lässt, versteht sich das Palliativ-Portal als Anlaufstelle für palliativmedizinisch und hospizlich Interessierte. Es will dabei helfen Palliativmediziner, -stationen oder ambulante Pflegedienste sowie Hospize und Betreuungen zu finden. Das Portal bietet u. a. auch topaktuelle News aus dem Bereich.

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



Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) feierte am 22. Mai 2019 ihr 25-jähriges Bestehen. Auf der Website finden sich u. a. aktuelle Pressemitteilungen, die jüngste zum verantwortungsvollen Umgang mit Medizinalcannabis. Hier können Sie auch die S3-Leitlinie Palliativmedizin (in allen Versionen) herunterladen, die unter Federführung der DGP entstanden ist.

[www.eapcnet.eu](http://www.eapcnet.eu)



Die European Association for Palliative Care (EAPC) hat gerade (23.-25. Mai) ihren 16. World Congress in Berlin begangen. Auf der mit Materialien gut bestückten Web-Präsenz werden u. a. auch mehrere interessante – noch laufende oder bereits abgeschlossene – EU-finanzierte Projekten aufgelistet.

## VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Landesweite große Kohortenstudie

### CAVE: Pneumonie nach Schlaganfall unter PPI und H<sub>2</sub>-Antagonisten

Bei Schlaganfallpatienten sind Lungenentzündungen eine Hauptursache für die erhöhte Sterblichkeit. In einer retrospektiven landesweiten Kohortenstudie wurde jetzt untersucht, inwieweit verschiedene Magenschutz-Medikamente das Auftreten einer Pneumonie beeinflussen. Es ergaben sich klinisch relevante Unterschiede.

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (H<sub>2</sub>RA) sollen durch Unterdrückung der Magensäure-Sodbrennen verringern und Ulcera vorbeugen. Da die Magensäure eine bakterizide Wirkung hat, könnte die antizide Wirkung zu Lungenentzündungen prädisponieren. Mukoprotektiva dagegen entfalten ihre magenschützende Wirkung mit einer nur geringen oder aber keiner Säure-Neutralisierung.

Anhand nationaler Krankenversicherungsdaten wurden in Korea 8.319 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im Alter > 20 Jahre identifiziert. Im ersten Jahr erhielten 147 (2,2%) einen PPI (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol oder Dexlansoprazol), 971 (14,5%) einen H<sub>2</sub>RA (Ilaprazol, Cimetidin, Famotidin, Lafutidin, Nizatidin, Ranitidin oder Roxatidin) und 1.131 (16,9%) einen mukoprotektiven Wirkstoff (Rebamipid, Teprenon, Irsogladin, Ecabet, Polaprezin, Sofalcon, Sucralfat oder Misoprostol). In der mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,95 Jahren nach dem Schlaganfall entwickelten 2.035 Patienten (24,5%) eine Lungenentzündung.

In den multivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigte sich unter den PPI ein signifikant um 56% erhöhtes Lungenentzündungsrisiko (adjustierte Hazard Ratio: 1,56). Und bei Verwendung von H<sub>2</sub>RA war

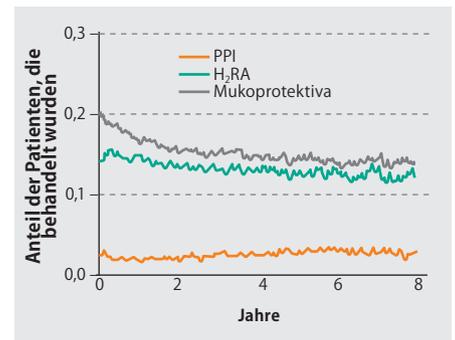


Abb. 1: Vergleich von PPI, H<sub>2</sub>RA und Mukoprotektiva bzgl. des Lungenentzündungsrisikos

das Pneumonie-Risiko um 40% erhöht (adj. HR: 1,40). Diese Risikoanstiege waren sogar größer als der Einfluss von männlichem Geschlecht (adj. HR: 1,19), Alter (adj. HR: 1,21), Diabetes (adj. HR: 1,25) und COPD (adj. HR: 1,28). Im Gegensatz dazu erhöhte der Einsatz der Mukoprotektiva das Lungenentzündungsrisiko nicht (adj. HR: 0,89). Den Vergleich zeigt die *Abbildung 1 oben*. Außerdem bestand zwischen dem Pneumonie-Risiko und der Höhe der Tagesdosis der PPI und H<sub>2</sub>RA eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung. JL

Song TJ, Kim J: Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub> receptor antagonists and ... PLoS One 2019; 14(5) [Epub 8. Mai; doi: 10.1371/journal.pone.0216750]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190901](http://www.neuro-depesche.de/190901)

#### Frage 9: Um wie viel war das Pneumonie-Risiko unter PPI erhöht? Um

- A 20%
- B 25%
- C 28%
- D 40%
- E 56%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Da die Behandlung mit PPI und H<sub>2</sub>RA mit einem deutlich erhöhten Lungenentzündungsrisiko bei Schlaganfallpatienten einherging, sollten Ärzte die Verschreibung säuresuppressiver Medikamente bei Schlaganfallpatienten vorsichtig handhaben – besonders bei Pneumoniegefährdeten Patienten, z. B. bei Aspirationsgefahr aufgrund von Schluckstörungen.

# 27. JAHRESTAGUNG



Deutsche Gesellschaft  
für Schlafforschung und  
Schlafmedizin (DGSM) e. V.

## DIE INNERE UHR



HAMBURG | 7.–9. NOVEMBER 2019

ABSTRACTDEADLINE: 31. MAI 2019

### PROGRAMMINHALTE

- Wissenschaftliche Symposien
- Fortbildungsprogramm
- Freie Vorträge, Kurzvorträge und Poster
- Curriculum Schlafmedizin
- Industriesessions
- Sitzungen der Arbeitsgruppen der DGSM
- Fortbildungsprogramm für TA
- Spezielle Programmpunkte für den niedergelassenen Facharzt

[www.dgsm-kongress.de](http://www.dgsm-kongress.de)

conventus  
CONGRESSMANAGEMENT



## „Early onset“-Parkinson, Tremordominanz Gehäuft NMS auch bei nicht- erkrankten Geschwistern

Ob auch Verwandten ersten Grades von Patienten mit Morbus Parkinson vermehrt an NMS leiden, wurde jetzt bei Patienten mit verschiedenen Ausprägungen der Parkinson-Erkrankung untersucht.

Insgesamt wurden 98 Parkinson-Kranke und 256 Geschwister eingeschlossen. Elf Patienten wiesen ein früh („Early-onset“:  $\leq 50$  Jahre) und 87 ein spät („Late onset“:  $> 50$  Jahre) einsetzendes Parkinson-Syndrom (EO bzw. LO) auf. Bei 45 lag eine Tremordominanz (TD) und bei 53 eine nicht-tremordominante Symptomatik vor. NMS wie Depressionen, Angstzuständen, kognitive Beeinträchtigungen (einschließlich MCI und Demenz), Schlafstörungen, Obstipation, übermäßige Tagesmüdigkeit, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) und Restless-Legs-Syndrom (RLS) bei den Verwandten wurden mit verschiedenen etablierten Skalen erfasst.

Die Geschwister der EO-Patienten zeigten gegenüber jenen der LO-Patienten eine um das Mehrfache höhere NMS-Inzidenz. Das erhöhte Risiko betraf u. a. eine mittelschwere bis schwere Depression (13,9% vs. 5,9%; Odds Ratio: 4,22;  $p=0,033$ ), Angst (22,2% vs. 4,5%; OR: 9,37;  $p=0,001$ ) und exzessive Tagesmüdigkeit (13,9% vs. 6,8%; OR: 3,40;  $p=0,049$ ). RLS, RBD, Obstipation, Schlafstörungen und kognitive Probleme sowie leichte Depressionen und leichte Angstzustände waren bei ihnen aber nicht häufiger.

Bei Verwandten von TD-Patienten bestanden Risikoerhöhungen u. a. für eine RBD (19,5% vs. 5,5%; OR: 11,65;  $p < 0,001$ ), Obstipation (15,6% vs. 6,3%; OR: 4,94;  $p=0,001$ ), Schlafstörungen (18,0% vs. 13,3%; OR: 4,51;  $p=0,002$ ), kognitive Beeinträchtigungen (29,7% vs. 22,7%; OR: 3,55;  $p=0,002$ ) und Angst (OR: 2,49;  $p=0,005$ ). Kognitive Probleme bestanden hier vor allem in leichteren Symptomen, Angststörungen vor allem in leichten Formen. Bei den übrigen NMS fand sich bei den Verwandten von TD-Patienten keine auffällige Häufung. Fazit: Verschiedene NMS lagen auch bei den Geschwistern von Parkinson-Patienten gehäuft vor. JL

Liu JB et al.: Investigation of nonmotor symptoms in first-degree relatives of patients with different clinical types of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2019; 1654161 [Epub 2. Jan.; doi: 10.1155/2019/1654161]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190902](http://www.neuro-depesche.de/190902)

### Frage 10: Das Risiko für welches NMS war sowohl bei den EO- als auch den TD-Patienten signifikant erhöht?

- A Obstipation
- B kognitive Beeinträchtigungen
- C Angst
- D Schlafstörungen
- E exzessive Tagesmüdigkeit

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Krankheitsprogression untersucht

### Vorteile für frühzeitige L-Dopa-Gabe?

Modifiziert L-Dopa die Progression der Parkinson-Erkrankung, wenn die Substanz möglichst frühzeitig gegeben wird? Diese Frage stand im Fokus der 80-wöchigen randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie „Levodopa in Early Parkinson's Disease“ (LEAP) aus den Niederlanden.

In die multizentrische Studie LEAP wurden 445 nicht vorbehandelte Parkinson-Patienten aufgenommen. Über 40 Wochen wurden 222 zu L-Dopa/Carbidopa (LC; 3x100/25 mg/d; Gruppe 1) und 223 zu Placebo (Gruppe 2) randomisiert. Von Wochen 40 bis 80 bekamen alle Patienten LC (3x100/25 mg/d). Primärer Studienendpunkt war der Unterschied in der UPDRS-Gesamtpunktzahl zwischen einem frühen und verzögerten Therapiebeginn nach 80 Wochen.

Zu Beginn der Studie lagen die UPDRS-Scores bei 28,1 (Gruppe 1) bzw. bei 29,3 (Gruppe 2). Bis zum Studienende verbesserten sie sich um durchschnittlich 1,0 bzw. 2,0 Punkte (n.s.;  $p=0,44$ ). Die Progressionsrate zwischen Woche 4 und 40 betrug 0,04 UPDRS-Punkte/Woche in Gruppe 1 und 0,06 in Gruppe 2. Zwischen den Wochen 44 und 80 lagen die entsprechenden Werte bei 0,10 bzw. 0,03 Punkten/Woche. Dies entspricht einer mittleren Differenz von 0,07 Punkten (95%-KI: 0,03 - 0,10). Das vorher festgelegte Niveau der „Nicht-Unterlegenheit“ wurde damit nicht erreicht: Es war kein krankheitsmodifizierender Effekt der frühen L-Dopa-Gabe nachweisbar.

Sie war allerdings auch mit keinen zusätzlichen Risiken verbunden: Toxische Effekte wurden nicht beobachtet, und die Rate an Dyskinesien und motorischen Fluktuationen unterschieden sich zwischen den beiden Kollektiven nicht.

#### KOMMENTAR

Die Ergebnisse der LEAP-Studie bestätigen im Großen und Ganzen die übliche Vorgehensweise bei Parkinson-Patienten: L-Dopa sollte gegeben werden, wenn dies klinisch erforderlich ist. Eine frühzeitige Gabe modifiziert den Krankheitsverlauf nicht. Eine Toxizität war nicht festzustellen.

Einschränkend muss erwähnt werden dass immerhin 39% der Patienten in Gruppe 2 in den ersten 40 Studienwochen aufgrund von Symptom-Verschlechterungen L-Dopa benötigten. Für die „rechtzeitige“ Gabe spricht ferner dieses für den Patienten wichtige Ergebnis: Zwar bestand in der Lebensqualität nach Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) nach 80 Wochen kein Unterschied zwischen den Gruppen (7,7 vs. 8,3 Punkte), doch war diese bei frühzeitiger L-Dopa-Gabe in den ersten 40 Wochen (und bis Woche 56 anhaltend) beträchtlich höher als bei der verzögerten Gabe. Das ist ein unmittelbarer Nutzen für die Patienten. GS

Verschuor CVM et al.: Randomized delayed-start trial of Levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 315-324  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190903](http://www.neuro-depesche.de/190903)

## Cannabis-Fertigarzneimittel

## THC:CBD-Oromukosalspray auch gegen Schmerzen

Seit der Lockerung der Cannabis-Verordnung 2017 können auch erfolglos vorbehandelte Patienten mit chronischen Schmerzen von der Zusatztherapie mit dem Fertigarzneimittel aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) profitieren. Für das aus der Add-on-Behandlung der mittelschweren bis schweren MS-bedingten Spastik vertraute Oromukosalspray existieren zahlreiche Studiendaten zur Wirksamkeit bei Schmerzen, vor allem neuropathischer Art. Dies erläuterten Experten auf einem Symposium von Almirall auf dem 30. Deutschen Schmerz- und Palliativtag 2019 in Frankfurt.

„Erst vor etwa 20 Jahren wurde nachgewiesen, dass die Analgesie mit einer Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren zusammenhängt“, erläuterte Prof. Beat Lutz, Mainz. THC aktiviert die CB1-/CB2-Rezeptoren, während CBD das zentralnervöse Endocannabinoidsystem moduliert, so dass die psychostimulierende THC-Wirkung antagonisiert wird. Dass CBD zudem dazu beitragen kann, das „Schmerzgedächtnis“ zu löschen, kann sich günstig auf die Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen auswirken. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass CBD als Add-on die Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung verringern kann (Elms L et al., J Altern Complement Med. 2019).

„Für das Fertigarzneimittel Sativex liegen umfangreiche Daten sowohl aus qualitativ hochwertigen, kontrollierten Studien als auch aus dem Versorgungsalltag vor, die dessen Einsatz vor allem zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sinnvoll erscheinen lassen“, berichtete PD Michael Überall, Nürnberg. Dies zeigen u.a. Daten aus der „Real-World“ des von der DGS unterstützten PraxisRegisters Schmerz: Von derzeit 1.224 Patienten mit schwer zu therapierenden, meist neuropathischen (62,5%) bzw. gemischten (30,8%) Schmerzen, die Cannabinoide erhielten, wurden 800 (65,4%) mit dem THC:CBD-Oromukosalspray als Add-on behandelt. Darunter kam es zu jeweils signifikanten Verbesserungen von Schmerzintensität, schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigungen, körperlicher/seelischer Lebensqualität, allgemeinem Wohlbefinden, Depressivität, Angst und Stress (je  $p < 0,001$ ).

„Die Daten zeigen deutlich, dass die Response beim Patienten umso höher ausfällt, je stärker die neuropathische Komponente das Schmerzsyndrom dominiert“, berichtete Überall. So reduzierte sich der Anteil an Patienten mit neuropathischen Kardinalphänomenen von 62,5% auf 24,1% – und die Patienten mit neuropathischen Schmerzen selbst berichteten zu 76% eine erhebliche Besserung. Für eine erfolgreiche Behandlung sollte also der Schmerzphänotyp der Patienten identifiziert werden.

Besonders praxisrelevant ist, dass unter der Therapie mit dem THC:CBD-Spray viele Patienten (35,6%) ihre Schmerz-Dauermedikation und noch mehr (47,9%) ihre Bedarfsmedikation verringern konnten. „Eine Verbesserung in welcher Form auch immer haben neun von zehn Patienten gezeigt. Und vier von zehn haben eine Reduktion bezüglich dieser für den Erhalt der Chronifizierung psychologisch entscheidenden Faktoren wie Depressivität, Angst und Stress erlebt“, fasste Überall in Frankfurt zusammen. Im Übrigen brachen nur 4% die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen wie unangenehmer Geschmack und Appetitsteigerung ab

„Diese Real-World-Daten“, so das Fazit von Überall, „belegen die Behandlungserfolge mit dem THC:CBD-Oromukosalspray bei chronischen, anderweitig therapierefraktären Schmerzen“.

NM

**LUNCHSYMPOSIUM** „Cannabis als Medizin – Evidenz oder Eminenz?“ Deutscher Schmerz- und Palliativtag und 30. Deutscher interdisziplinärer Schmerz- und Palliativkongress, Frankfurt/Main, 7. März 2019  
Veranstalter: Almirall

THC:CBD-Oromukosalspray: Sativex®  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190280](http://www.neuro-depesche.de/190280)

## 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](mailto:info@gfi-online.de)  
Internet: [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

**Geschäftsführung:**

Dr. med. Christian Bruer

**Redaktion:**

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

**Anzeigenleitung:**

Klaus Bombós, Tel.: 0177/7 31 12 54  
E-Mail: [bomboes@gfi-online.de](mailto:bomboes@gfi-online.de)  
Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203  
E-Mail: [zeiler@gfi-online.de](mailto:zeiler@gfi-online.de)

**Anzeigenverwaltung:**

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

**Anzeigenpreisliste:** 2019 vom 1. Okt. 2018**Erscheinungsweise:** 8 Ausgaben im Jahr**Grafik und Satz:** vm-grafik, München**Druckerei:** Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

**Bezugsbedingungen:** 8 Ausgaben p.a.;  
€ 69,- zzgl. € 12,20 Inlandspporto (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-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder [www.presse-monitor.de](http://www.presse-monitor.de)).

Verleger: Hans Spude  
© GFI, Der Medizin-Verlag, 2019



## THERAPIEOPTIONEN

### Safinamid in Real World

■ Die Real-World-Studie (n = 203) belegt den breiten Nutzen der Zusatztherapie mit Safinamid (Xadago®, Zambon) bei Parkinson-Patienten im Behandlungsalltag. Die Sechsmonatsdaten der deutschen nicht-interventionellen Studie X-TRA zeigen, dass der Score der MDS-UPDRS Teil III für die motorischen Symptome um 6,8 Punkte sank, während die Dyskinesien abnahmen. Darüber hinaus verbesserten sich auch etliche nicht-motorische Symptome – und die Lebensqualität der Patienten stieg signifikant an. Dies geht Experteneinschätzungen zufolge auf den einzigartigen dualen (dopaminergen und Glutamat-regulierenden Wirkmechanismus von Safinamid zurück. Andere Studien zeigen, dass auch Schmerzen signifikant verringert werden.

## NEUE STUDIENDATEN

### AAN: MSProDiscuss™ zur SPMS-Erkennung

■ Bis zu 80% der Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) entwickeln im Verlauf eine sekundär progrediente MS (SPMS). Nun präsentiert Novartis mit MSProDiscuss™ das erste Algorithmus-basierte Tool zur Bewertung früher Anzeichen dieser Progression. Eine beim AAN 2019 präsentierte Validierungsstudie (n=198) zeigt, dass das digitale Tool in der Lage war, mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen RRMS- und SPMS-Patienten zu unterscheiden. MSProDiscuss™

wird momentan in US-Zentren getestet. Ein weltweiter Einsatz ist ab 2020 geplant. Das Tool lässt sich schon unter <https://msprodiscuss.com> aufrufen.

### Alemtuzumab: LQ und Therapiezufriedenheit

■ Den Interimsergebnissen zweier beim 71. AAN veröffentlichter Real-World-Studien zufolge geht die Umstellung von verschiedenen Vortherapien auf Alemtuzumab (Lemtrada®, Sanofi) mit Besserungen „Patienten-berichteter Outcomes“ einher. So stieg die Therapiezufriedenheit (nach TSQM) in der noch laufenden zweijährigen Studie PRO-ACT (n=201) an. Dies betraf die „Allgemeine Zufriedenheit“ (von 50 auf 64 Punkte) und die „Wirksamkeit“ (von 50 auf 61 Punkte), während der TSQM-Score für „Nebenwirkungen“ (von 100 auf 88 Punkte) abnahm. In der noch laufenden einjährigen Studie PROMIS (n = 171) stieg nach dem Switch auf den CD52-Antikörper die Lebensqualität (nach MSIS-29) signifikant an. Zudem kam es zu deutlichen Verbesserungen des Funktionsniveaus (u.a. nach MSPS).

## PHARMA NEU

### Buprenorphin-Depot

■ Zur Behandlung der Opioid-abhängigkeit steht mit dem neuen Buprenorphin-Depot-Präparat Buvidal® des schwedischen Biopharma-Unternehmens Camurus eine in der Substitutionsmedizin neue, auf der FluidCrystal®-Technologie basierende Anwendungsart zur Verfügung. Mehrere Studien zeigen, dass Buprenorphin-De-

pot (therapeutische Spiegel bereits nach erster Injektion) den Suchtdruck effektiv verringert und – bei vergleichbarem Sicherheitsprofil – das Opioid-Konsumverhalten der Patienten stärker bessert als tägliches sublinguales Buprenorphin.

### Perampanel jetzt als orale Suspension

■ Patienten mit Epilepsie leiden häufig an einer Dysphagie, die u.a. durch Schlaganfälle,



Tumoren und Medikamente bedingt sein kann. Das bewährte Antiepileptikum Perampanel (Fycompa®, Eisai) ist seit 1. Mai in einer neuen Darreichungsform erhältlich: Die Suspension zum Einnehmen (Fycompa® 0,5 mg/ml) wurde für Patienten entwickelt, die eine flüssige Darreichungsform bevorzugen oder benötigen. Zusammen mit der beiliegenden Applikationsspritze erlaubt die Suspension eine (gewichtsangepasste) individuelle Dosierung.

## NEUE STUDIE

### Head-to-head: Erenumab vs. Topiramat

■ CGRP-Antikörper zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Migräne-Prophylaktika durch einen schnellen Wirkeintritt und eine bessere Verträglichkeit aus. Zu dem vollhuma-

nen monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor Erenumab (Aimovig®, Novartis) wurde jetzt die Phase-IV-Vergleichsstudie „Head-to-head Study of Erenumab Against topiRamate – a Double-blind, Double Dummy Migraine Study to Assess Tolerability and Efficacy in a patiEnt-Centered Setting“ (HER-MES) gestartet. Patienten mit episodischer Migräne (4-14 Migräne-Tage/Mon.) erhalten Erenumab (alle 4 Wochen 70 oder 140 mg s.c.) oder Topiramat in der höchsten verträglichen Dosis (50-100 mg/d). Primärer Endpunkt sind nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche, sekundärer Endpunkt der Patienten-Anteil mit Reduktion der monatlichen Migränetage um  $\geq 50\%$ . Ärzte und potenzielle Teilnehmer erhalten Infos unter [www.hermes.novartis.de](http://www.hermes.novartis.de) sowie kostenfrei tel. unter 0800 843 66 33.

## SERVICE

### Merck startet Patientenprogramm adveva®

■ Merck Serono hat jetzt mit adveva® einen neuen Service gestartet, der exklusiv MS-Patienten begleitend zu ihrer oralen Therapie mit Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) oder Injektionstherapie mit Interferon-beta 1a s.c. (Rebif®) angeboten wird. Das Unterstützungsprogramm, das viele Informationen und Tipps rund um die Therapie bietet, können MS-Patienten nach Anmeldung mit einem persönlichen Zugangscode nutzen ([www.adveva.de](http://www.adveva.de)). Ohne Anmeldung lässt sich eine Informationsbroschüre für Mavenclad®-Patienten herunterladen.

# 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](http://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: ND052019  
VNR: 2760909008652610017
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE  
LANDESÄRZTEKAMMER

NeuroDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Die Vorbehandlung der ...
2. Bei wie vielen Patienten ...
3. Was stimmt nicht(!) ...
4. Welche Hirnstammregionen waren ...
5. Welche AUC wurde mit ...
6. Welche Effekte hatte die ...
7. Suizidgedanken/Suizidversuche waren ...
8. Um wie viel höher war die ...
9. Um wie viel war das ...
10. Das Risiko für welches ...

	A	B	C	D	E
S. 9	<input type="checkbox"/>				
S.10	<input type="checkbox"/>				
S.12	<input type="checkbox"/>				
S. 12	<input type="checkbox"/>				
S. 15	<input type="checkbox"/>				
S. 24	<input type="checkbox"/>				
S. 25	<input type="checkbox"/>				
S. 25	<input type="checkbox"/>				
S. 26	<input type="checkbox"/>				
S. 28	<input type="checkbox"/>				

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

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

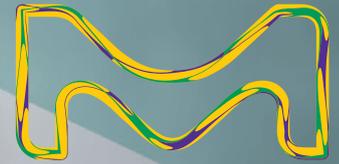
ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://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**



# 20 JAHRE REBIF® 20 JAHRE MEHR ERFAHRUNG

Mehr Power für schöne Momente,  
dank des Fortschritts in der MS-Therapie.<sup>1,2\*</sup>

**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, Ailsfelder 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 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, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria. **Selten:** Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Nephrotisches Syndrom, Glomerulonephritis, 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, Herzklopfen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei 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**