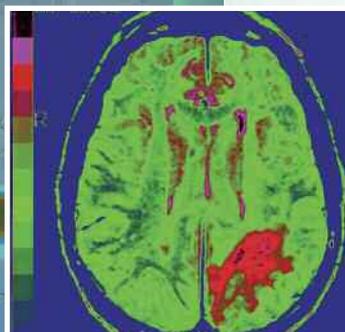


Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



mit
zertifizierter
Fortbildung

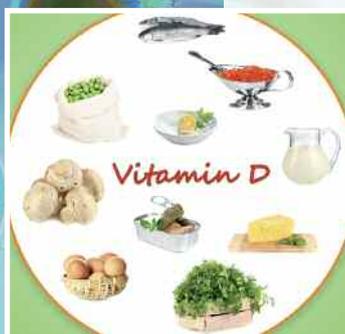


Kognition nach Apoplex

Patienten mit einer Vorschädigung der weißen Hirnsubstanz tendieren eher zu Kognitionseinbußen als Patienten ohne derartige Läsionen.

PLoS One

Seite 10



Vitamin D bei Demenz

Niedrige Blutspiegel waren zumindest in dieser prospektiven Studie nicht mit einem stärkeren Abfall der Scores der Kognitions-Tests verbunden.

Europ J Neurol

Seite 15

ADHS

Droht ADHS-Patienten später die Drogenabhängigkeit?

PLoS One

Seite 8

Schizophrenie

Trotz Versagens der Initialtherapie können weitere Optionen erfolgreich sein.

Evid Based Mental Health

Seite 11

Dementielle Syndrome

DAT: Die deklarative Erinnerung ist reduziert, das Gefühlsleben weitgehend da.

Cogn Behav Neurol

Seite 15



Eine Interferon-ReFORM: FÜR ERWEITERTE MÖGLICHKEITEN IN DER MS-THERAPIE

Das erste pegylierte Interferon für die MS-Therapie alle 2 Wochen s.c.^{1,2,3}

Die ADVANCE-Studie hat gezeigt:

- **Gute Wirksamkeit** (signifikant vs. Placebo)
 - 36% Reduktion der jährlichen Schubrate^{2,3}
 - 54% Reduktion der Behinderungsprogression^{3,4}
 - 86% Reduktion der Gd+-Läsionen^{3,5}
- **Gute Verträglichkeit**²

Plegridy* 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze / **Plegridy*** 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. **Wirkstoff:** Peginterferon beta-1a. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze/Fertigpen enthält: 63/94/125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5ml Injektionslösung. **Sonstige Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99%, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder Peginterferon oder einen der sonstigen Bestandteile; Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft; aktuelle schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Erythem an der Injektionsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie, Injektionsstelle juckend; **Häufig:** Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hyperthermie, Schmerz, Ödem an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hämatom, Ausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Injektionsstelle entzündet, Körpertemperatur erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Depression; **Gelegentlich:** Thrombozytopenie, Überempfindlichkeitsreaktion, Konvulsion, Urtikaria, Thrombozytenzahl vermindert; **Selten:** Thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisches urämisches Syndrom), Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Injektionsstelle nekrotisch. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich.

1 Kieseier BC, Calabresi PA. CNS Drugs. 2012; 26(3): 205–14

2 Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014 Apr 30. Epub ahead of print

3 Plegridy* Fachinformation, Stand Juli 2014

4 Newsome SD et al. Annual Meeting CMSC 2014, DX57

5 Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014 Apr 30. Epub ahead of print; supplementary webappendix

Das Gehirn verstehen

Je mehr Giga- und demnächst Tera-Bytes wir in unsere Laptops packen, desto unheimlicher wird uns die Leistungsfähigkeit des Datenverarbeitungssystems in unserem Kopf.

Den Neurowissenschaftlern lässt das keine Ruhe; sie wollen die biologische Hard- und Software entschlüsseln. Zu diesem Zweck wurde vor gut einem Jahr der Startschuss für das größte Hirnforschungsprojekt der Welt gegeben, initiiert von der EU, dotiert mit einer Milliarde Euro, koordiniert von der ETH Lausanne. In der ersten Phase des *Human Brain Project* sollen sechs Plattformen konzipiert werden; ab 2016 soll auf ihrer Basis echt geforscht werden.



Weniger als ein Jahr später eskalierte der Streit um das Projekt. Am 7. Juli dieses Jahres schickten 155 Wissenschaftler einen Protestbrief an die Europäische Kommission. Hauptkritikpunkt war mangelnde Transparenz. Ob das Geld sinnvoll angelegt ist, war schon früher bezweifelt worden.

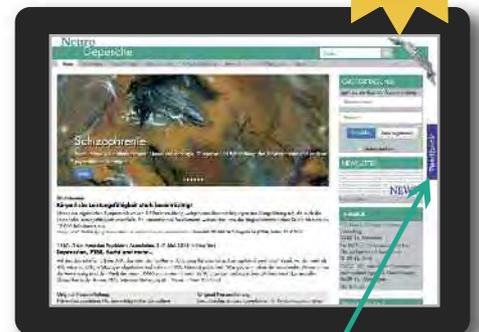
Sinnvolle Arbeit wird trotzdem von Hirnforschern weltweit geleistet. So von *John O'Keefe* sowie *May-Britt* und *Edvard I. Moser*, die dafür kürzlich mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt wurden. Sie haben ein zerebrales GPS-System entdeckt, das der räumlichen Orientierung dient. Es funktioniert, im Gegensatz zum Galileo-Projekt der Europäer, bei dem eine Sonden-Platzierung im Orbit jüngst missglückt ist. Im Zusammenhang mit diesem und mit dem Nobelpreis für Chemie (für die Nano-Mikroskopie) fiel wieder einmal das Wort „Alzheimer“. Der Laie muss glauben, die Wissenschaft sei ganz nah dran an der Aufklärung (und Heilung) dieses Leidens. Sie und ich wissen, dass das Wunschdenken ist. Trotzdem gibt es, ohne die biologischen Zusammenhänge zu kennen, Möglichkeiten, den Demenz-Patienten Gutes zu tun – etwa indem man ihre Gefühle und nicht ihren Verstand anspricht (vgl. S. 15). Allerdings kostet das Zeit.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Jetzt NEU: Neuro- Depesche online

→ Testen und
ein iPad-Mini
gewinnen!

NEU



Feedback

www.neuro-depesche.de

GFI. Der Medizin-Verlag

www.neuro-depesche.de

info@gfi-online.de

Tel. 089 43 66 30-0



PDE-5-Hemmer sind erfolgreich bei erektiler Dysfunktion, doch als ernste Nebenwirkung können starke Cluster-Kopfschmerzen auftreten.

Seite 14

Lin G-Y et al.: Sildenafil can induce the onset of a cluster headache bout. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(5-6): e378-80



Die Zahl vollendeter Suizide hat abgenommen. Hängt dies mit der Einführung der SSRI und anderer nicht trizyklischer Antidepressiva zusammen?

Seite 18

Moustgaard H et al.: Antidepressant sales and the risk for alcohol-related and non-alcohol-related suicide in Finland – an individual-level population study. *PLoS One* 2014; 9(6): e98405

DIE DRITTE SEITE

Schokoriegel als Paartherapie: Glukose korreliert mit Aggression in der Ehe

Medizinethik am Himalaya: Geld gegen Gesundheit, ist das vertretbar?

Hochbetagten-Mortalität: Ab 100 stirbt man anders

ADHS

Hypothek aus der Kindheit: Kommt nach ADHS die Drogenabhängigkeit?

Schlafstörungen bei ADHS: Kinder mit ADHS schlafen schlechter

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Kognition nach Apoplexie: Vorschäden spielen eine wichtige Rolle **10**

Ischämische Apoplexie: Nach symptomatischer Karotisstenose prompt intervenieren! **10**

SCHIZOPHRENIE

Therapieresistenz: Die pharmakologischen Optionen ausschöpfen **11**

MULTIPLE SKLEROSE

Neuzulassung: Pegyliertes Interferon nur alle zwei Wochen **12**

SCHMERZ

Cluster-Kopfschmerz: Unliebsame Erfahrung bei der Suche nach Lust **14**

DEMENTIELLE SYNDROME

Morbus Alzheimer: Die Erinnerung driftet auseinander **15**

Kognitive Einbußen: Die Rolle von Vitamin D ausgelotet **15**

SUCHT

Alkoholabhängigkeit: Schritt für Schritt weniger trinken **16**

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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



Bei der medikamentösen Parkinson-Therapie muss bei der Umstellung auf Generika auf Einiges geachtet werden.

Seite 20

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Suizid-Risiko: Die Rolle des Antidepressiva-Gebrauchs **18**

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

► **CME:** Medikamentöse Parkinson-Therapie: „Aut idem“-Problematik stets beachten! **20**

SITE-SEEING **11**

STENO **12**

IM FOKUS **14**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **16**

IMPRESSUM **18**

BESTELLCOUPON **19**

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

Neuro-Depesche

erspart die regelmäßige Lektüre von über 30 wissenschaftlichen Journalen und bringt das Wesentliche auf den Punkt.

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die **größte deutschsprachige Datenbank** von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



Ja, ich möchte die Neuro-Depesche für 1 Jahr zum Bezugspreis von nur 60,- Euro abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon:
oder online:

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

Titelbilder: © mauritius-images; © Fotolia.com © Fotolia.com; Fotos auf den Seiten 4, 5: © Fotolia.com; © mauritius-images

Schokoriegel als Paartherapie

Glucose korreliert mit Aggression in der Ehe

Selbstbeherrschung kostet manchmal Kraft und Energie. Energie wird Körperzellen in Form von Glucose bereitgestellt. Bedeutet ein niedriger Blutzuckerspiegel also weniger Beherrschung und damit mehr Aggression? Geht diese Gleichung tatsächlich auf?

107 heterosexuellen Ehepaaren wurden im Rahmen einer Studie morgens und abends Blut abgenommen und die Glucose ermittelt. Um den Aggressivitätsimpuls der Eheleute zu bestimmen, wurden diese aufgefordert, jeden Abend

zwischen 0 und 51 Nadeln in eine Voodoo-Puppe zu stechen, die den Partner symbolisierte. Die Anzahl der Nadeln sollte dem Grad der Verärgerung über den Ehepartner entsprechen. Die eigentliche Aggression wurde mittels eines Computerspiels gegeneinander bestimmt. Wer gewann, durfte den anderen mit Lärm per Kopfhörer traktieren.

Die Abend-Glucosewerte konnten das Maß des aggressiven Impulses (Anzahl der Voodoo-Nadeln) signifikant vorhersagen. Ein niedriger Blutzucker führte zu signifikant mehr gestochenen Nadeln, auch nach Korrektur um einen „Beziehungszufriedenheitsfaktor“. Auch die Aggression korrelierte mit dem Blutzuckerspiegel signifikant: Weniger Glucose im Blut bedeutete im Durchschnitt auch längere und lautere Schall-Qualen für den Partner.



Pikant an den Ergebnissen: Frauen stachen im Schnitt mehr auf die Voodoo-Puppe ein als Männer (knapp nicht signifikant mit $p = 0,056$). Dass die Eheleute im Mittel zwölf Jahre verheiratet waren, über Anzeigen rekrutiert und mit 50 US-\$ gelockt wurden, mag eine Datenverzerrung verursacht haben – oder ein Erklärungsversuch sein. Wer sicher gehen möchte, legt abends zwei Schokoriegel bereit. **CB**

K Bushman BJ et al.: Low glucose relates to greater aggression in married couples. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(17): 6254-7

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141199

Hochbetagten-Mortalität

Ab 100 stirbt man anders

Immer mehr Menschen erreichen ein Alter von 100 Jahren oder mehr. Hat man die 100 erst einmal geschafft, verändern sich die gesundheitlichen Gefahren.

Bis zum Ende des Jahrhunderts werden um die 18 Mio. Menschen ein Alter von mindestens 100 Jahren erreichen. Eine Populationsstudie untersuchte nun die Todesursachen dieser hochbetagten Patienten anhand eines Sterberegisters. Dabei wurden Todesort und -ursache von über 35 000 Patienten analysiert, die im Alter von 100 bis 115 gestorben waren. Zum Vergleich dienten zwischen 80 und 99 Jahren Verstorbene.

Im untersuchten Zeitraum (2001 bis 2010) stieg die Zahl verstorbener Über-Hundert-Jähriger pro Jahr um 56% (mittleres Todesalter 101 Jahre, überwiegend weiblich und verwitwet). Etwa 1/4 davon segnete in einem Pflegeheim das Zeitliche, 1/3 verschieden in Heimen ohne Pflegeversorgung und 1/4 im Krankenhaus. Nur etwa jeder Zehnte starb im eigenen Zuhause. An Altersschwäche zu sterben, war dabei am häufigsten (75,6%). Die „alten Alten“ starben meistens an Pneumonie (17,7% vs. 6%) oder an Altersschwäche (28,1% vs. 0,9%), verglichen mit den Jüngeren. Maligne Erkrankungen waren bei den „Centenarians“ dafür im Vergleich eine eher seltene Todesursache (4,4% vs. 24,5%), ebenso wie ischämische Herzerkrankungen (8,6% vs. 19,0%). Im hohen Alter sind Patienten demnach einem veränderten Risiko ausgesetzt. **CB**

K Evans CJ et al.: Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010. PLoS Med 2014; 11(6): e1001653

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141072

Medizinethik am Himalaya

Geld gegen Gesundheit, ist das vertretbar?

Am 18. April 2014 starben 16 Sherpas auf dem Weg zum Gipfel des Mount Everest in einer Lawine. Alle weiteren geplanten Expeditionen wurden daraufhin vorerst abgesagt, gefolgt von einer öffentlichen Diskussion über die Gefahren des Gipfeltourismus.

Das British Medical Journal beleuchtete dieses Thema aus medizinethischer Sicht. Die Frage, inwieweit sich eine finanzielle Vergütung und ein dafür eingegangenes gesundheitliches Risiko decken, ist in der Medizin geläufig (vgl. bezahlte Organspenden, Leihmutterchaft, Teilnahme an Medikamenten-Studien). Die Autoren berechneten, dass das Mortalitätsrisiko eines Sherpas innerhalb einer Klettersaison 0,8% betrug. Wenn man das letzte schwere Unglück mitbetrachtet, starben 73% der Sherpas an Risiken wie Lawinen, fallende Gesteins- und Eisbrocken oder Gletscherspalten. Ist ein 0,8-prozentiges Todesrisiko den Durchschnittsverdienst von 5000 US\$ pro Saison wert?

Nepalesen werden nicht direkt gezwungen, als Sherpas vermögende Bergsteiger auf den Gipfel zu hieven. Die Aussicht auf den Verdienst mag vor dem Hintergrund eines Jahresdurchschnittseinkommen von 700 US\$ zu einer irrationalen persönlichen Risikobewertung führen.

Ist es Ausbeutung? Ist es unfair, die schlechten Lebensbedingungen zum eigenen Vorteil auszunutzen? Eigentlich schon, meinen die Autoren ... Allerdings gibt es auch eine „Win-win-Situation“. Eine Möglichkeit wäre, die „Ausbeutung“ umzudrehen und höhere Löhne und Versicherungsleistungen zu erzwingen: Der Bedarf an Sherpas ist groß und ihr Einsatz für den Expeditionserfolg unumgänglich. Auf der anderen Seite könnte eine höhere Vergütung für Sherpas wiederum dazu führen, dass das Risiko noch weniger wahrgenommen und verdrängt wird, und die Sicherheit weiter in den Hintergrund rückt.

Ist es unter den aktuellen Bedingungen nun ethisch vertretbar, Sherpas zu engagieren? Das bleibt weiter unklar, aber eine medizinethische Herangehensweise an das Problem könnte in der Diskussion helfen. **CB**

K Largent EA: Is it ethical to hire sherpas when climbing Mount Everest? BMJ 2014; 349: g5113

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141206

Gezielte Bewegungen ...



Madopar®

Ein breites Spektrum für die individuelle Parkinsontherapie.

Zur einfachen Einnahme auch als lösliche Tablette (Madopar LT) erhältlich.



Madopar®. Wirkstoffe: Levodopa u. Benserazid. **Zusammensetzung:** -62,5 mg (blau-grau); 50 mg Levodopa + 12,5 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Eisen(II,III)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Titandioxid (E171); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -125 mg (blau-rosa); 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Talkum; Povidon K90; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Gelatine; Titandioxid E171; Eisen(II)-oxid (E172); Indigocarmin (E132); Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -125 mg T (hellrot); 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid, hochdispers; Docusat-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(II)-oxid (E172). -250 mg (hellrot); 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (Ph. Eur.); Calciumhydrogenphosphat; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Crospovidon; Ethylcellulose; Siliciumdioxid, hochdispers; Docusat-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Eisen(II)-oxid (E172). -Depot (grün-hellblau); 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Kapsel. Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat; Hypromellose; Pflanzöl, hydriert; Povidon K30; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Mannitol (Ph. Eur.); Talkum; Eisen(II,III)-oxid (E172); Titandioxid (E171); Indigocarmin (E132); Gelatine; Schellack; Propylenglycol; Kaliumhydroxid. -LT (weiß); 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid pro Tablette. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Vorverkleisterte Stärke (Mais); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Citronensäure, wasserfrei (Ph. Eur.). **Anwendungsgebiete:** Madopar: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Parkinson-Krankheit), symptomatisches Parkinson-Syndrom. -Depot: Zusatzbehandlung von Morbus Parkinson bei Patienten, die bereits Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer erhalten. **Hinweis:** Madopar ist nicht indiziert beim medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom und bei der Huntington-Krankheit. **Gegenanzeigen:** Patienten unter 25 Jahren, Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Benserazid oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Schwere endokrine Funktionsstörungen, wie z.B. Schilddrüsenüberfunktion, Cushing Syndrom, Phäochromozytom; schwere Stoffwechsel-, Leber-, Nieren- und Knochenmarkkrankungen; schwere Herzkrankungen, wie z.B. Tachykardien, schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen; endogene und exogene Psychosen; Engwinkelglaukom; Medikation mit Reserpin, nicht selektiven MAO-Hemmern oder einer Kombination von MAO-A- und MAO-B-Hemmern. Schwangerschaft und Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Empfängnischutz. **Nebenwirkungen:** **Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, vor allem initial; Verfärbungen von Speichel, Zunge, Zähnen und Mundschleimhaut; Anorexie, Dopamin-Fehlregulationssyndrom, Verwirrtheit, Depressionen, die jedoch auch Teil des Krankheitsbildes sein können; innere Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, zeitliche Desorientierung, pathologische Spielsucht, Libido Steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkäufen, Essattacken, Esszwang, Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung, Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen (Freezing, End-of-dose- und „On-Off“-Phänomene) nach Langzeitbehandlung, Geschmacksverlust, Änderungen des Geschmacksempfindens, Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzlich auftretende Schlafattacken, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Arrhythmien, Hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, Schmutzen, Bronchitis, fiebrhafte Infektionen, allergische Hautreaktionen (Pruritus, Rash), hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Erhöhung der Lebertransaminasen, der alk. Phosphatase und der -Glutamyltransferase, Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte, Urinverfärbungen. Psychische Störungen treten insbes. bei älteren Patienten oder entsprechender Anamnese auf. Kreislaufbeschwerden sowie unwillkürliche Bewegungen können durch Dosisreduktion verbessert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen können durch Einnahme mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder langsamere Dosissteigerung beherrscht werden. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Stand der Information: Dezember 2013

Hypothek aus der Kindheit

Kommt nach ADHS die Drogenabhängigkeit?

Ein Zusammenhang zwischen einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Drogenproblemen ist bekannt. Sucht ist aber nicht gleich Sucht.

Die Autoren hatten bereits über einen Zusammenhang zwischen ADHS und Substanzmissbrauch im Alter unter 18 Jahren berichtet. Die

INFO

Nach DSM-IV-TR muss zwischen zwei Formen bzw. Graden des Suchtmittelgebrauchs unterschieden werden: dem Substanzmissbrauch und der Substanzabhängigkeit. Im ersten Fall ist durch die Störung die Alltagsbewältigung beeinträchtigt, im zweiten kommen das intensive Verlangen nach dem Suchtmittel und der Verlust über die Kontrolle der Einnahme dazu. Im DSM-5 hat man die Einteilung in eine leichte, mittelgradige und schwere Störung geändert. Für eine Studie zum Zusammenhang von ADHS und Sucht hat eine US-Arbeitsgruppe aber die pathophysiologisch sinnvolle Zweiteilung verwendet. Die wirkliche Abhängigkeit geht mit einer Schädigung von Neuronen im Nucleus accumbens einher. Es handelt sich um ein definierbares Muster neurologischer Veränderungen infolge wiederholter Exposition gegenüber dem Suchtmittel. Für den (leichteren) Missbrauch trifft dies nicht zu.

Kinder mit ADHS trugen ein um den Faktor 6,2 erhöhtes Risiko für Alkohol- oder Suchtmittelmissbrauch als gesunde Kinder. Behandlung mit Stimulanzien schwächte das Risiko ab.

In ihrer neuen Studie wird zwischen Suchtmittelmissbrauch und -abhängigkeit unterschieden. Das ist wichtig für ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge. eingeschlossen wurden 232 Patienten im mittleren Alter von 27 Jahren mit ADHS in der Kindheit und 335 Teilnehmer ohne eine solche Vorgeschichte. Sie unterzogen sich strukturierten Interviews und füllten Fragebögen aus.

Die ADHS-Patienten hatten in der Adoleszenz öfter Drogenprobleme als die Vergleichspersonen, und sie litten als Erwachsene häufiger an Alkohol (adjustierte Odds Ratio 14,38) und Drogenabhängigkeit (aOR 3,48). In einer Subgruppe von Patienten mit früherer ADHS, die in der Adoleszenz nichts mit Drogen zu tun hatten, registrierte man keine höhere Anfälligkeit für Alkoholabhängigkeit im Erwachsenenalter, wohl aber für eine neu aufgetretene Drogenabhängigkeit.

Die Zusammenhänge zwischen ADHS und

Drogenmissbrauch passen zu den pathophysiologischen Vorstellungen, wonach bei ADHS die Exekutivfunktionen des Betroffenen beeinträchtigt sind und er deswegen anfälliger für Drogen ist. Beim Alkohol ist die Sache komplizierter. Dieser Stoff beeinflusst im Gehirn mehr Rezeptoren als die sonstigen Suchtmittel. Zur Alkoholabhängigkeit gibt es viele Spekulationen, aber wenig Gesichertes.

Die Autoren mahnen, bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen mit ADHS auf die Entwicklung einer Suchterkrankung zu achten und frühzeitig zu intervenieren. Wie man das am besten macht, muss aber erst noch mit Hilfe weiterer Studien geklärt werden. **WE**

LE Levy S et al.: Childhood ADHD and risk for substance dependence in adulthood: a longitudinal, population-based study. *PLoS One* 2014; 9(8): e105640
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141222

LITERATURDIENST

Liebe Leserinnen und Leser,

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

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

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

2 € (Briefmarken oder Scheck) für Porto und Verpackung beiliegen. Bei Beiträgen aus deutschsprachigen Publikationen bitten wir Sie, sich an den Verlag oder den Verfasser zu wenden.

Der Literaturdienst der **Neuro-Depesche**

Schlafstörungen bei ADHS

Kinder mit ADHS schlafen schlechter

Kinder mit ADHS haben oft mit Schlafstörungen zu kämpfen. Sehr häufig werden Einschlafprobleme beobachtet. Solche Störungen treten meist schon in der frühen Kindheit auf. In der Regel bedürfen diese Beschwerden einer gesonderten Behandlung.

Rund 50% Kinder mit ADHS berichten über Schlaf- und Einschlafprobleme. Sie weisen gegenüber gesunden Kindern ein ungefähr zweibis dreifach erhöhtes Risiko auf, so Prof. Dr. Dr. Martin Holtmann, Hamm, auf einem Praxisworkshop. Bei Kindern mit ADHS können die Schlafstörungen eventuell auch durch die Medikation ausgelöst werden. Vor der endgültigen Diagnose müssen erst weitere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden. Dazu gehören z. B. Restless-Legs-Syndrom oder obstruktive Atemstörungen.

Unter den Kindern mit ADHS gibt es mehr „Eulen“, also Spätaufsteher, als „Lerchen“. Bei ihnen hat sich die zirkadiane Rhythmik verschoben. Gerade sie weisen eine hohe Sensibilität für den Wegfall von äußeren Zeitgebern auf. Wie Holtmann erläuterte, leiden diese Kinder unter

einem sozialen Jetlag, d. h., die innere Uhr und sozialer Zeitgeber sind nicht im gleichen Takt.

Konstante Bett- und Aufstehzeiten sowie ein strukturiertes Familienleben und viel Bewegung im Freien sind bei Kindern mit ADHS Voraussetzung für einen ausgeglichenen Schlaf. Auch eine stark ritualisierte „Schlafengehen-Rhythmik“ kann Schlafstörungen lindern. Sollte unter einer Medikation mit Methylphenidat (MPH) während des Tages Müdigkeit verzeichnet werden, sollte abendes vielleicht noch eine niedrige Dosis verabreicht werden.

GS

WORKSHOP

„Werkstatt ADHS 2014 – Praxisworkshops“, Unterschleißheim, 20.09.2014. Veranstalter: Medice MPH: Medikinet®, Medikinet® retard

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

NEU



Absolut identisch!
Das Original
Stalevo®-Generikum

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

- 50 mg
- 75 mg
- 100 mg
- 125 mg
- 150 mg
- 175 mg
- 200 mg



Wirksamkeit, die anhält

Das Original Stalevo®-Generikum

Kognition nach Apoplexie

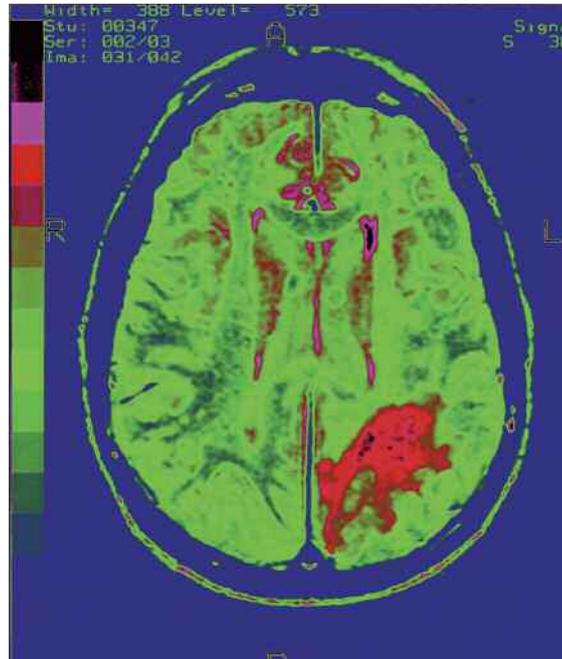
Vorschäden spielen eine wichtige Rolle

Nach ischämischem Hirn Schlag entwickeln rund 30% der Patienten kognitive Einbußen oder eine Demenz. Welches Gewicht dabei dem Insult selbst und welches eventuellen Vorschäden zukommt, ist nicht einfach zu beurteilen.

Einige Studien fanden einen direkten Zusammenhang zwischen dem Volumen der ischämischen Läsionen (ILV) und dem kognitiven Status der Patienten, andere nicht. Schäden der weißen Hirnsubstanz (WML) tragen andererseits viel zur kognitiven Verschlechterung und zur Demenzentwicklung bei Überlebenden eines Hirn Schlags und bei älteren Menschen bei. WML können Zeichen für eine Small-vessel-Hirnerkrankung, für Demyelinisierung oder für entzündliche Prozesse sein, kommen aber häufig bei älteren Menschen vor und werden bei bis zu 44% der Patienten nach Apoplexie oder TIA und bei 50 bis 75% derjenigen mit vaskulärer Demenz gefunden. WML stören vermutlich die Integration von Informationen aus größeren ZNS-Netzwerken und tragen auf diese Weise zur Entwicklung einer kognitiven Dysfunktion bei.

Man kann WML im MRI auf T2-gewichteten Aufnahmen als hyperintense Signale darstellen. Die mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz lassen sich mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) abgrenzen; sie reichen über die hyperintensiven Areale hinaus. Man erfasst damit subtile Verän-

derungen der Gewebe-Integrität. Damit lassen sich Verschlechterungen des kognitiven Status gut vorhersagen.



Neurologen in Tel Aviv bedienen sich dieser Techniken, um den Zusammenhängen zwischen Apoplexie-Schäden und vorbestehenden WML

hinsichtlich der kognitiven Entwicklung nachzugehen. Als Analyse-methode verwendeten sie Structural Equation Modeling (SEM). Die Untersuchung bezog 142 Teilnehmer einer laufenden prospektiven Studie (TABASCO) ein, die einen ersten leicht- bis mittelgradigen Hirn Schlag oder eine TIA erlitten hatten. MRI-Aufnahmen wurden innerhalb von sieben Tagen gemacht. Ein Jahr später quantifizierte man ihre Kognition mit einer neuropsychologischen Test-batterie.

Die Auswertung der Daten bestätigte die herausragende Bedeutung des Volumens vorbestehender Schäden der weißen Hirnsubstanz und normal erscheinender Hirnsubstanz für den globalen kognitiven Zustand. Für das Volumen der neuen ischämischen Läsionen wurde kein derartiger Effekt nachgewiesen.

Aus den Ergebnissen der Studie lässt sich die Folgerung ableiten, dass Patienten mit vorbestehenden Läsionen der weißen Hirnsubstanz bei einem Hirn Schlag eher zu einem kognitiven Abbau tendieren als solche ohne Vorschäden, und dies unabhängig vom Schweregrad der neuen Läsionen. Solche Patienten eignen sich demzufolge auch gut als Probanden für Studien, in denen Formen von kognitiver Rehabilitation oder neuroprotektive Therapien erprobt werden, die den weiteren kognitiven Abbau aufhalten sollen.

WE

K Kliper E et al.: Cognitive state following stroke: The predominant role of preexisting white matter lesions. PLoS One 2014; 9(8): e105461 (Epub)

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141224

Ischämische Apoplexie

Nach symptomatischer Karotisstenose prompt intervenieren!

Zu den Hauptursachen ischämischer Apoplexien gehören Stenosen der A. carotis interna. Hat eine solche Stenose bereits neurologische Folgen gezeitigt, besteht ein hohes Rezidivrisiko.

Leitlinien sprechen sich dafür aus, nach einer symptomatischen Karotisstenose bald – möglichst innerhalb von zwei Wochen – einen Revaskularisationseingriff an dem Gefäß vorzunehmen. Neurologen der Universität Lübeck analysierten anhand ihres Patientengutes, wie dringlich die Situation tatsächlich ist.

Zu diesem Zweck sichtete man das Schlaganfall-Register von Schleswig-Holstein über einen

Zeitraum von 4,5 Jahren (beginnend in 2007), das 15 797 Patienten mit akutem zerebralem Ischämie-Ereignis enthielt. Bei 3,8% der Patienten wurde eine Karotis-Revaskularisation vorgenommen, entweder als Endarteriektomie oder als Angioplastie mit Stenting. Bei diesen Patienten kam es während der mittleren stationären Phase von zehn Tagen in 5% der Fälle zu einem Apoplex – etwas häufiger bei Männern als bei

Frauen und bei Apoplex-Patienten gegenüber TIA-Patienten. Das Risiko eines Apoplex-Rezidivs zeigte ansonsten keine Assoziation mit anderen demographischen oder klinischen Parametern.

Die Ergebnisse sprechen nach Interpretation der Autoren dafür, bei Patienten, die wegen einer symptomatischen Karotisstenose in die Klinik eingeliefert werden, so schnell wie möglich eine Karotis-Revaskularisation vorzunehmen.

Die Krankenhaus-Mortalität der revaskularisierten Patienten betrug ca. 1%, ein im Vergleich zu Literaturangaben niedriger Wert. Das zeigt, dass solche Eingriffe auch dann risikoarm sind, wenn man sie sehr frühzeitig durchführt.

WE

K Al-Khaled M et al.: Stroke recurrence in patients with recently symptomatic carotid stenosis and scheduled for carotid revascularization. Eur J Neurol 2013; 20: 831-35

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/140109



Therapieresistenz

Die pharmakologischen Optionen ausschöpfen

Nicht wenige Patienten mit Schizophrenie reagieren auf die initiale Therapie nicht adäquat. Dann sollte man zunächst die Diagnose hinterfragen. Bestätigt sie sich, stehen unterschiedliche Strategien zur Wahl, doch noch zum Ziel zu kommen.

Therapieresistenz stellt eine der größten Herausforderungen für Ärzte dar, die mit schizophrenen Patienten zu tun haben. Das Problem betrifft schätzungsweise 20 bis 30% der Erstbehandlungen. Zwei Experten aus München bzw. Oxford, UK, diskutieren die verfügbaren Optionen in dieser Situation.

Die Autoren empfehlen nach Versagen der ersten antipsychotischen Therapie die Diagnose zu überprüfen. Differenzialdiagnosen sind schwere Persönlichkeitsstörungen, Manie oder Depression mit psychotischen Zügen. Auch Hirntumoren oder Enzephalopathien kommen in Frage, außerdem Suchtmittelgebrauch. Komorbiditäten, die eine Therapieresistenz begünstigen können, sind z. B. affektive oder Zwangsstörungen.

Die Autoren empfehlen nach Versagen der ersten antipsychotischen Therapie die Diagnose zu überprüfen. Differenzialdiagnosen sind schwere Persönlichkeitsstörungen, Manie oder Depression mit psychotischen Zügen. Auch Hirntumoren oder Enzephalopathien kommen in Frage, außerdem Suchtmittelgebrauch. Komorbiditäten, die eine Therapieresistenz begünstigen können, sind z. B. affektive oder Zwangsstörungen.

Noncompliance bzw. Nicht-Adhärenz sind wichtige Ursachen von Therapie-Fehlschlägen. Man schätzt, dass etwa die Hälfte der Patienten die Medikamente nicht korrekt einnimmt. Abhilfe können manchmal langwirkende injizierbare Antipsychotika schaffen.

Man muss abschätzen, ob die eingesetzten Dosen adäquat waren. Bei einer ersten Schizophrenie-Episode und bei älteren Patienten sind oft geringere Dosen als sonst angesagt. Andererseits weiß man heute, dass man ein befriedigendes Ansprechen meist schon innerhalb von ein bis zwei Wochen (wenn nicht noch früher) beurteilen kann.

Nebenwirkungen können eine Therapiewirkung verdecken. So kann eine Akathisie für mentale Agitation gehalten werden; ein Parkinsonismus kann Minus-Symptome imitieren.

Man sollte sich fragen, ob ausreichende Plasmaspiegel des Medikaments erreicht wurden.

Allerdings sind feste Beziehungen zwischen den Spiegeln und der Wirkung nicht bekannt. Dennoch kann eine Spiegelmessung im Einzelfall informativ sein. Sie sollten ggf. im Steady-state nach einer Woche Einnahme der Erhaltungsdosis erfolgen.

Um eine echte Therapieresistenz zu überwinden, hat man die Wahl zwischen Steigerung der Dosis und Wechsel des Präparates. Eine schematische Erhöhung der Dosis über die empfohlene wird aber generell abgelehnt. Im Einzelfall kann sie dennoch sinnvoll sein. Ob ein Präparatewechsel (bei Monotherapie) etwas bringt, ist umstritten.

Wenn man sich dazu entschließt, wird überlap-pend behandelt (*cross-over titration* oder *overlap and taper*).

Angesichts der Datenlage ist im Prinzip ein Wechsel auf Clozapin sinnvoll. Dieses Präparat der zweiten Generation gilt derzeit als das wirksamste. Andererseits birgt es ernste Risiken. Daher sollte man es erst einsetzen, wenn zwei andere Mittel versagt haben.

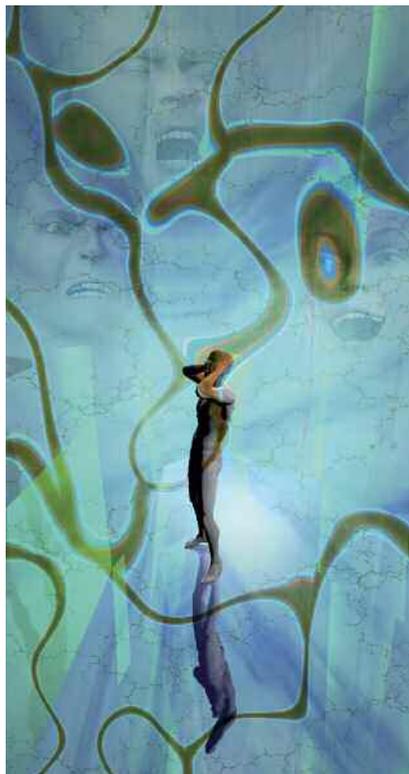
Eine weitere Strategie ist die Kombinationstherapie. Aktuell wird die Gabe von Clozapin plus Risperidon favorisiert. Die Verträglichkeit kann bei Kombinationen aber ein Problem sein.

Schließlich gibt es noch Augmentationsstrategien.

Man versucht dabei, antipsychotische Medikamente durch Pharmaka anderer Klassen zu „verstärken“. Das hat fast immer nur Nachteile. Eine Kombination mit Benzodiazepinen kann aber bei Agitation sinnvoll sein, eine mit Antidepressiva bei komorbider Depression.

U Dold M et al.: Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Mental Health* 2014; 17: 33-37

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141220



www.dgsschmerzmedizin.de

Die Seiten der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) enthalten ausführliche Informationen zum Thema Schmerz und Schmerzmedizin sowie ein umfangreiches Angebot schmerztherapeutischer Aktivitäten. Die Gesellschaft fördert die Aus- und Weiterbildung von Ärzten. Das aktuelle Heft sowie die vergangener Jahre stehen zum Download bereit.



www.dgss.org/

Die Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. ist Mitveranstalter des Schmerzkongresses. Sie bietet die Weiterbildung zum Schmerztherapeuten an. In dem Bereich Forschung und Förderung werden die Forschungsprojekte vorgestellt.



www.americanpainsociety.org/

Die American Pain Society (APS) engagiert sich u. a. für Forschung, Fortbildung und Klinik zum Thema Schmerz. Im Fortbildungsbereich gibt es die im offiziellen Journal „The Journal of Pain“ publizierten Abstracts der letzten Jahreskongresse zum Download. Auch diverse Leitlinien können eingesehen werden.

Foto: mauritius-images



Neuzulassung

Interferon nur alle zwei Wochen

Vor nur ein paar Wochen wurde erstmals ein pegyliertes Interferon beta-1a zur Therapie von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Das Medikament muss in einer Dosis von 125 µg nur alle zwei Wochen subkutan verabreicht werden, wofür ein komfortabler Autoinjektor zur Verfügung steht.

Grundlage der Zulassung von Peginterferon beta-1a bilden die Resultate der ADVANCE-Studie, eine Phase-III-Studie mit mehr als 1500 therapienaiven Patienten. Rationale der Studie waren die Ergebnisse aus einer Phase I-Studie, in der sich nach subkutaner und intramuskulärer Gabe vergleichbare Profile für Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ergeben haben, die optimale Dosierung (125µg alle zwei Wochen) sowie die generelle Patientenpräferenz für die subkutane Verabreichung. Die Studie war auf zwei Jahre angelegt, im ersten war sie plazebo-kontrolliert. Das Alter der Studienteilnehmer lag bei durchschnittlich 36,5 Jahren, die mediane Erkrankungsdauer betrug 3,6 Jahre. Der mittlere Behinderungsgrad nach EDSS lag zu Studienbeginn bei 2,5. Nach Randomisierung in drei Therapiearme erhielten 500 Patienten über ein Jahr Plazebo (Arm 1; anschließend wurde hier erneut auf die Studienarme 2 und 3 randomisiert), 512 zwei Jahre alle zwei Wochen Peginterferon beta-1a (Arm 2) und 500 weitere Patienten über zwei Jahre alle vier Wochen Peginterferon beta-1a.

Die jährliche Schubrate (ARR) nach einem Jahr ging unter Peginterferon beta-1a gegenüber Plazebo statistisch signifikant um 36% zurück ($p = 0,0007$). Der durchschnittliche Anteil der Patienten mit Schub im Verlauf eines Jahres wurde durch das Interferon im Vergleich zu Plazebo signifikant um 39% ($p = 0,0003$) verringert. Insgesamt blieben über 80% der Verumpatienten im ersten Behandlungsjahr ohne Schübe. Das Risiko einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression – bestimmt anhand der Erhöhung des EDSS-Scores – reduzierte sich unter dem Verum verglichen mit Plazebo signifikant um 54% ($p = 0,0069$). Ebenfalls signifikant war der Rückgang der durchschnittlichen Anzahl neuer Gd+-Läsionen um 86% ($p < 0,0001$). Die durchschnittliche Anzahl neuer oder sich vergrößern-

der hyperintenser T2-Läsionen verringerte sich unter Peginterferon beta-1a gegenüber Plazebo signifikant um 67% ($p < 0,0001$). Hinsichtlich hypointenser T1-Käsionen war eine Reduktion um 53% festzustellen ($p < 0,0001$).

Die Vorteile von Peginterferon beta-1a spiegeln sich auch in dem signifikant höheren durchschnittlichen Anteil an Patienten, die nach einem Jahr frei von messbarer Krankheitsaktivität waren (34% vs. 15%; $p < 0,0001$). Die ADVANCE-Studie bestätigt die gute Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a alle zwei Wochen. Die Anwendung alle vier Wochen schnitt nicht so gut ab, weshalb die zweiwöchige Anwendung zur Zulassung eingereicht wurde. Das Sicherheitsprofil von Peginterferon beta-1a entspricht dem der Therapie mit Interferon beta bei MS. Als häufigste Nebenwirkungen traten Rötungen an den Injektionsstellen auf. Es folgten injektionsbedingte Beschwerden wie Schmerzen bzw. Juckreiz. Sie waren bei nahezu allen Patienten leicht bis moderat ausgeprägt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon beta-1a zeigte sich auch in der ersten Interimsanalyse nach zwei Jahren.

GS

SYMPOSIUM

„MS-Therapie: Vielfalt und Individualisierung“, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), München, 16.09.2014. Veranstalter: Biogen Idec
Pegyliertes Interferon beta-1a: Plegridy®



"HOW COME I GOT A BABOON LIVER AND PIG KIDNEY, AND HE GOT A BABOON KIDNEY AND PIG LIVER?"

Viel Arbeit macht krank

15-09-2014: Je länger die Arbeitszeit eine 40-Stunden-Woche überschreitet, umso höher ist das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) nach dem Framingham-Risikoscore, so eine aktuelle Studie aus Südkorea. Bei einer 61- bis 70-Stundenwoche war das KHK-Risiko um 46% erhöht, bei mehr als 80 Stunden doppelt so hoch wie bei einer 40-Stunden-Woche.

Sport als Selbsttherapie

12-09-2014: Wer extrem viel Sport treibt, hatte in einer repräsentativen deutschen Befragung überdurchschnittlich häufig in seiner Kindheit Symptome eines Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS). Die Autoren nehmen an, dass Betroffene Sport als Methode zur Unterdrückung der ADHS-Symptome im Erwachsenenalter nutzen, und regen an, dies als Therapieoption weiter zu überprüfen.

Ansprechen – längeres Leben

10-09-2014: Wer bei einer Alzheimer Demenz (AD) gut auf Cholinesterase-Inhibitoren anspricht, hat eine um im Mittel sechs Monate längere Lebenserwartung als Patienten, die auf die Therapie keine Verbesserung in Kognition, klinischem Eindruck oder den Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen. Das ergab eine Studie mit 681 Patienten, die zu Therapiebeginn einen Wert in der Mini Mental State Examination von zehn bis 26 aufwiesen.

Internetsucht & Komorbidität

06-10-2014: Schätzungen zufolge sind 500 000 Deutsche im Alter zwischen 14 und 64 Jahren abhängig vom Internet, am weitesten verbreitet ist die Onlinespielsucht. Internet-abhängige leiden oft unter Begleiterkrankungen, vor allem unter depressiven Störungen, Angsterkrankungen und ADHS. An der LWL-Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Ruhr-Universität wird dieses Phänomen intensiv erforscht.

Methadon gegen Hirntumoren

02-10-2014: Das Schmerzmittel Methadon könnte zukünftig auch in der Therapie von Hirntumoren eingesetzt werden. In Kombination mit einer Chemotherapie führt Methadon zu einem Massensterben von Glioblastomzellen, wie Wissenschaftler des Universitätsklinikums Ulm in Laborexperimenten herausgefunden haben. Sogar gegen alle bisherigen Therapien resistente Tumorzellen wurden nicht verschont.

Stärke durch verträgliche Wirksamkeit



Laif® 900 – Bei leichter bis mittelschwerer Depression

- Keine Sedierung • Keine Gewichtszunahme • Keine sexuelle Dysfunktion

Gastpar M. et al., Pharmacopsychiatry, 2006; 39: 66-75

Laif® 900. Wirkstoff: Johanniskraut-Trockenextrakt. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält Johanniskraut-Trockenextrakt (3 - 6 : 1) 900,0 mg (Auszugsmittel: 80 Vol.-% Ethanol). Sonstige Bestandteile: Carboxymethylstärke-Natrium, Croscarmellose-Natrium, Eudragit® E 100, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (pflanzlich), Natriumhydrogencarbonat, Riboflavin E 101, Talkum, Titandioxid E 171. **Anwendungsgebiete:** Pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Episoden (gemäß ICD-10). **Gegenanzeigen:** Laif® 900 darf nicht gleichzeitig angewendet werden mit Arzneimitteln, welche einen der folgenden Wirkstoffe bzw. einen Wirkstoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthalten: Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus zur innerlichen Anwendung, Sirolimus. Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen oder AIDS: Indinavir, Nevirapin. Zytostatika: Imatinib, Irinotecan. Laif® 900 darf nicht eingenommen werden bei bekannter Allergie gegenüber Johanniskraut oder einem der sonstigen Bestandteile. Hinweise: Da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen, wird die Anwendung von Laif® 900 in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Laif® 900 soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen. **Nebenwirkungen:** Selten können allergische Hautreaktionen, Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten. Selten kann es – vor allem bei hellhäutigen Personen – durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber intensiver UV-Bestrahlung (Sonnentagebäder, Höhen Sonne, Solarium) zu Missempfindungen (Kribbeln, Schmerz- und Kälteempfindlichkeit, Brennen) und Rötung der bestrahlten Hautareale kommen (Photosensibilisierung). Unter Umständen kann sich der Urin intensiver gelb färben. Dies ist auf den natürlichen Farbstoff Riboflavin (Vitamin B₂) der Tablettenhülle zurückzuführen und somit unbedenklich. Hinweis: Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Zulassungsnummer: 52912.00.00. **Stand der Information:** 03/2014. STEIGERWALD Arzneimittelwerk GmbH, Havelstraße 5, 64295 Darmstadt.



Cluster-Kopfschmerz

Unliebsame Erfahrung bei der Suche nach Lust

Selektive Hemmer der Phosphodiesterase vom Typ 5 (PDE-5-Inhibitoren) haben sich zur Behandlung der erektilen Dysfunktion weltweit bewährt. Allerdings sind auch Nebenwirkungen geläufig, darunter Kopfschmerz.

E-Zigaretten kein Präventionsmittel, das zeigt eine Querschnittsstudie aus den USA, an der 17 353 Heranwachsende im Jahr 2011 und 22 529 im Jahr 2012 teilnahmen. Wer schon einmal an E-Zigaretten gezogen hatte, hatte auch mit großer Wahrscheinlichkeit schon einmal normale Zigaretten geraucht oder rauchte zum Zeitpunkt der Umfrage bereits richtig und konnte seltener über einen längeren Abstinenzzeitraum berichten als Nie-Raucher. Das Argument, E-Zigaretten könnten helfen, den Einstieg ins Zigarettenrauchen zu verhindern, ist damit nicht zu halten.

■ *Dutra LM et al.: Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents. A cross-sectional study. JAMA Pediatr 168 (2014) 610-617*

Der Patientenwille kann sich ändern, was die Umsetzung von Patientenverfügungen nicht leichter macht. Die systematische Auswertung von 24 Studien ergab, dass bei etwa 70% der Vorausverfügungen die Patientenpräferenzen stabil waren, bei 30% nicht. Häufiger stabile Wünsche für das Lebensende hatten Patienten, die länger stationär betreut wurden oder sich bereits am Lebensende befanden, wie auch Personen mit höherem Bildungsgrad oder diejenigen, die sich in der Betreuung am Lebensende engagierten. Eine Assoziation zwischen einer Veränderung des Gesundheitszustands und der Änderung des Patientenwillens im Zeitverlauf fand sich nicht. Diese Frage muss aber dringend in der Praxis beforscht werden.

■ *Auriemma CL et al. Stability of end-of-life preferences: a systematic review of the evidence. JAMA Intern Med 174 (2014)1085-1092*

Krank – gemobbt – noch kränker. Wer in Deutschland am Arbeitsplatz Mobbingopfer wird, war oft bereits vorher häufiger krank. Das zeigte eine Studie mit 2625 Patienten und derselben Anzahl an Kontrollen. Dabei handelte es sich vor dem Mobbing um unterschiedliche und keineswegs nur neurologisch-psychiatrische Erkrankungen. Nach dem Mobbing waren dagegen Depressionen, Angst, somatoforme und Schlafstörungen viel häufiger als in der Kontrollgruppe (für alle Erkrankungen: $p < 0,05$). Das Risiko, an Depressionen zu erkranken, war um mehr als das Vierfache erhöht. Die Autoren betonen, wie wichtig der Schutz chronisch kranker Menschen am Arbeitsplatz ist.

■ *Kostev K et al.: Das Risiko psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen von Patienten mit arbeitsplatzbezogenem Mobbing in Deutschland: Eine retrospektive Datenbankanalyse. GMS German Medical Science 2014; 12*

Die erste und am weitesten verbreitete Substanz dieser Art ist Sildenafil. Zusammen mit sexueller Stimulation führt sie zu einem Anstieg der Konzentration von zyklischem Guanosin-Monophosphat und auf diesem Weg zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Copora cavernosa und zur Erektion.

Als häufige Nebenwirkungen des PDE-5-Hemmers wurden in einer Studie Flushing (30,8%), Kopfschmerzen (25,4%), Schwellung der Nasenschleimhaut (18,7%) und Sodbrennen (10,5%) angegeben. Die Kopfschmerzen unter Sildenafil sind üblicherweise vom Migräne-Typ.

Cluster-Kopfschmerzen manifestieren sich in Episoden. Es kann dann über sieben Tage bis zu mehreren Monaten zu wiederholten Attacken kommen. Die Remissionen dauern Monate bis Jahre. Aus Taiwan wird von einem Mann berichtet, der schon Cluster-Kopfschmerzen durchgemacht hatte. Eine neue Episode wurde offenbar durch Sildenafil-Einnahme ausgelöst.

Es handelte sich um einen 62-jährigen Mann, der Cluster-Kopfschmerzen seit seinem 40. Lebensjahr kannte. Während der Episoden manifestierten sie sich ein- oder zweimal täglich und dauerten meist eineinhalb bis zwei Stunden. Die Episoden verschwanden vor zwei Jahren, als der Patient begann, Verapamil (240 mg/d, retardiert) einzunehmen.

Dann wurde ihm Sildenafil (50 mg) wegen erektiler Dysfunktion verschrieben. 30 Minuten nach der Einnahme trat eine typische Cluster-Attacke auf, Intensität 8/10, Dauer 30 bis 60 Minuten. Er nahm kein Sildenafil mehr, befand sich aber in einer Cluster-Kopfschmerz-Episode mit einem oder zwei Attacken pro Tag.

In einer neurologischen Ambulanz stellte man keine spezifischen Befunde fest. Man verschrieb



Naproxen zur Schmerzlinderung, zusätzlich zum Verapamil, und gegen die Potenzstörung niedrig dosiertes Vardenafil (5 mg bei Bedarf). Innerhalb von fünf Tagen klangen die Schmerzattacken ab; es kam zu keinen Rezidiven mehr. Vardenafil erfüllte seinen Zweck.

Cluster-Kopfschmerzen stellen eine autonome Zephalgie im Trigemini-Gebiet dar; die genaue Ursache ist unbekannt. Sie können bei neurologischen Anomalien vorkommen, weshalb man betroffene Patienten entsprechend untersuchen sollte (mit Gehirn-MRI).

Dass Sildenafil solche Schmerzen auslösen kann, mag mit einer schwachen PDE-11-Inhibition zusammenhängen. Man weiß, dass eine solche zerebrale Vasodilatation und Migräne auslösen kann. Im Lichte ihrer Kasuistik empfehlen die Autoren, bei der Verschreibung von PDE-5-Inhibitoren bei Männern mit einer Cluster-Kopfschmerz-Anamnese vorsichtig zu sein. Am ehesten könne man ihnen niedrig dosiertes Vardenafil oder Tadalafil verschreiben. **WE**

■ *Lin G-Y et al.: Sildenafil can induce the onset of a cluster headache bout. Can Urol Assoc J 2014; 8(5-6) e378-80*

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141229

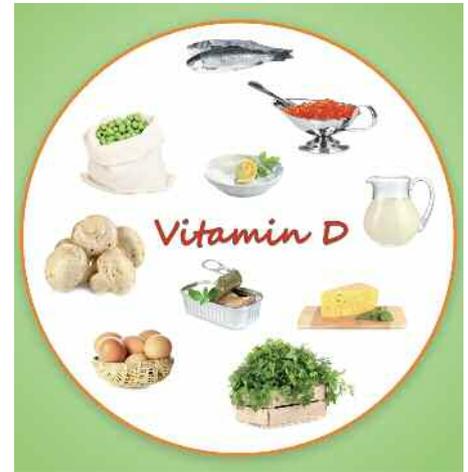
Kognitive Einbußen

Die Rolle von Vitamin D ausgelotet

Ein Defizit an Vitamin D ist weltweit verbreitet. Erniedrigte Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D wurden u. a. auch mit Demenz in Verbindung gebracht.

Man spricht von Vitamin-D-Insuffizienz bzw. Defizit, wenn die Spiegel von 25(OH)D unter 30 bzw. 20 ng/ml liegen. Unterversorgung betrifft vor allem ältere Menschen und ethnische Minderheiten. Eine solche Situation wurde mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes assoziiert. Ein Zusammenhang mit eingeschränkten kognitiven Funktionen und Demenzrisiko wurde ebenfalls postuliert.

Ein neueres Review bejahte einen solchen Zusammenhang. Die meisten der eingeschlossenen Studien waren aber vom Querschnitts-Typ mit seinen Mängeln und bezogen sich überwiegend auf ältere weiße Probanden; diese waren teilweise bereits dement. Auch war die Studiendauer meist relativ kurz. Ein Einflussfaktor ist zudem die Tatsache, dass Sonnenexposition eine wichtige Quelle für die Vitamin-D-Bereitstellung



Morbus Alzheimer

Die Erinnerung driftet auseinander

Man ist geneigt anzunehmen, dass eine schlechte Stimmung, die durch ein unglückliches Ereignis ausgelöst wurde, mit der Erinnerung an dieses Ereignis verknüpft ist. Dies muss aber nicht sein. Eine solche Dissoziation ist bei Alzheimer-Patienten nachweisbar.

Der Morbus Alzheimer ist durch eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses gekennzeichnet, parallel mit der Entwicklung einer Hippocampus-Atrophie. Die Alzheimer-Patienten können neue Informationen schlecht aufnehmen und behalten. Allerdings nimmt das Gehirn bei ihnen auch in anderen Regionen Schaden; die Dysfunktionen beziehen eine Reihe von Domänen mit ein. Andererseits scheint das emotionale Gedächtnis lange erhalten zu bleiben, zumindest in den Frühstadien. Dabei kann die Verarbeitung von Emotionen ziemlich variabel sein – wahrscheinlich Ausdruck unterschiedlicher neuropathologischer Prozesse.

Die amerikanischen Autoren rekrutierten 17 Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz und 17 Kontrollpersonen. Den Probanden wurden je zwei Clips mit traurigem bzw. fröhlichem Inhalt gezeigt. Das Emotionsniveau bestimmte man vorher, direkt nach dem Filmsehen erneut. Fünf Minuten später wurde die deklarative Erinnerung getestet. Die Emotionen bestimmte man dann nochmals nach zehn bis 15 sowie nach 20 bis 30 min. Nach einer Pause induzierte man noch einmal Fröhlichkeit.

Es zeigte sich, dass die Alzheimer-Patienten wenig Erinnerung an den Inhalt der Filmchen hatten. Dennoch gaben sie erhöhte Werte für Traurigkeit oder Fröhlichkeit an. Diese Stimmungsinduktion hielt für mehr als 30 min an.

Offenbar haben Alzheimer-Patienten ein weitgehend erhaltenes Gefühlsleben, auch wenn die deklarative Erinnerung stark gelitten hat. Das hat Konsequenzen für den Umgang mit solchen Patienten. Sie fühlen sich, wenn sie schlecht behandelt wurden, noch lange unglücklich, auch wenn sie nicht wissen warum. Betreuer sollten versuchen, bei ihnen positive Gefühle wachzurufen. Damit beugt man auch mangelnder Mitarbeit und aggressivem Verhalten vor. **WE**

ist. Kognitiv eingeschränkte Personen verbringen aber weniger Zeit als andere an Luft und Sonne.

Eine Aufklärung der wahren Zusammenhänge ist nur von prospektiven Studien mit ausreichend langer Dauer zu erwarten. Eine solche stellt die Atherosclerosis Risk in Communities Brain MRI Ancillary Study dar. Für die genannte Fragestellung wurde eine Fraktion des Teilnehmerkollektivs ausgewertet.

Die Kohorte (n = 1652) bestand zu 52% aus weißen und zu 48% aus schwarzen Amerikanern. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre. 60% waren Frauen. Die Serumspiegel von 25(OH)D waren zwischen 1993 und 1995 gemessen worden. Mit drei verschiedenen Tests hatte man die Kognition der Teilnehmer beurteilt.

Die mittleren 25(OH)D-Spiegel waren bei Weißen höher als bei Schwarzen (25,5 versus 17,3 ng/ml). Niedrigere Werte waren weder mit niedrigeren Ausgangslevels noch mit einem stärkeren Abfall der Scores der Kognitions-Tests im Verlauf assoziiert. Nominell ergaben sich erhöhte Werte für das Demenzrisiko (Hazard Ratio im Tertilen-Vergleich 1,32 bzw. 1,53), aber es wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen anderer Studien. Die Autoren können nicht ausschließen, dass ihre fehlenden Signifikanzen einer zu kleinen Probandenzahl geschuldet sind. Es könnte auch sein, dass ein Vitamin-D-Mangel nicht in der betrachteten Altersgruppe, aber in höheren Jahren einen Kausalfaktor für Demenz bedeutet. Oder aber das Defizit stellt einen Marker für schlechten Gesundheitszustand dar (inverse Kausalität). – Weitere Studien werden der Wahrheit näher kommen. **WE**

K Schneider ALC et al.: Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Europ J Neurol* 2014; 21: 1211-18

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141227

G Guzmán-Vélez E et al.: Feelings without memory in Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2014; 27: 117-29

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141218

INFO

Eine Arbeitsgruppe aus Iowa und Oklahoma hatte vor wenigen Jahren entdeckt, dass das Empfinden von Emotionen bestehen bleiben kann, auch wenn die deklarative Erinnerung an das auslösende Ereignis verschwunden ist. Man entdeckte das Phänomen anhand von Patienten mit einer seltenen neurologischen Erkrankung, einem fokalen bilateralen Hippocampus-Schaden, der zu einer schweren anterograden Amnesie führte. Man zeigte solchen Patienten kurze Filmstücke mit traurigem oder fröhlichem Inhalt und stellte dann fest, dass die induzierten Emotionen anhielten, obwohl die Patienten sich an die Clips nicht erinnern konnten.

Möglicher Wirkstoff gegen Morbus Parkinson?

Chaperon AT2101, ein Wirkstoff, der ursprünglich zur Therapie von Morbus Gaucher gedacht war, hilft eventuell gegen Parkinson. Erstmals wurde dieser Wirkstoff nun bei Parkinson getestet und erwies sich als effektiv. Die Forscher der University of California verabreichten Mäusen mit einem Modell der neurodegenerativen Erkrankung den Wirkstoff. Nach viermonatiger Einnahme besserten sich die Symptome der Tiere. Diese vielversprechenden Resultate gerechtfertigen eine weitere Erforschung des Wirkstoffs bei Parkinson.

Richter F et al.: *Neurotherapeutics* Feb 2014, Doi: 10.1007/s13311-014-0294-x

Ultraschall zum Screening von Apoplex-Hochrisikopatienten

Nicht jeder Verschluss der Karotis führt zu einem Schlaganfall. Ein präventiver Eingriff wird deshalb kontrovers diskutiert. Mithilfe eines Risikotests mit Ultraschall könnten in Zukunft Patienten identifiziert werden, die bei bekannter hochgradiger Einengung der Karotis besonders gefährdet sind und daher eine OP benötigen. Mehr als 750 Patienten mit hochgradiger Verengung oder Verschluss der Halsschlagader wurden neu analysiert. Bei allen wurde mittels Ultraschall die Durchblutungsreserve im Gehirn bestimmt: Die Patienten mit schlechter Durchblutungsreserve ohne bisherige Schlaganfallsymptome wie Seh- oder Sprachstörungen oder Lähmungserscheinungen weisen ein vierfach erhöhtes Risiko auf wegen der Karotis-Stenose einen Schlaganfall zu erleiden..

Reinhard M et al.: *Neurology* September (2014), doi:10.1212/WNL.0000000000000888

Genetische Ursache der Epilepsie aufgeklärt

In einer genomweiten Assoziationsstudie, für die Daten von 8696 Epilepsiepatienten und 26 157 Kontrollpersonen ausgewertet wurden, wurden drei Risikogene identifiziert. Einer der drei Genorte liegt in dem wichtigsten bisher bekannten Epilepsie-Gen SCN1A. Schwerwiegende Mutationen verursachen das kindliche Dravet-Syndrom. Das SCN1A-Gen enthält die verschlüsselte Sequenz für einen Natriumkanal. Dieser spielt eine entscheidende Rolle für die Hemmung im Gehirn, die durch Epilepsie-Mutationen vermindert wird. Dies begünstigt epileptische Anfälle.

International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies: *Lancet Neurol* 2014; 13: 893-903

Alkoholabhängigkeit

Schritt für Schritt weniger trinken

Es gibt nicht nur den einen Therapieweg, der für jeden alkoholabhängigen Erwachsenen der richtige ist. Auch kann der Arzt nicht das eine Therapieziel vorgeben. Heute herrscht eine zieloffene Vorstellung von Abstinenz und Konsumreduktion. Gemeinsam mit dem Patienten sollten die individuellen Vor- und Nachteile einer bestimmten Behandlung abgewogen werden. Seit dem 1. September 2014 steht ein Medikament zur Unterstützung der schrittweisen Konsumreduktion bei Alkoholabhängigkeit zur Verfügung. Nalmefen reduziert die verstärkende Wirkung von Alkohol auf das Belohnungssystem.

Am Ende des Arzt-Patienten-Gesprächs im Rahmen eines Suchthilfesystems sollten dem Patienten die autonome Entscheidung überlassen werden, welchen Therapieweg er sich aktuell zutraut: sofortige Abstinenz oder gezielte Reduktion des Alkoholkonsums. Letzteres kann Schritt für Schritt zur Abstinenz hinleiten, so Dr. Petra Sandow, Berlin, auf einem Pressegespräch.

Nalmefen durchbricht den Teufelskreis des Trinkens, denn sie verringert das Verlangen nach Alkohol. Biochemisch moduliert Nalmefen das Opioidsystem, indem es antagonistisch am μ - und δ -Opioid-Rezeptor und partiell agonistisch am κ -Opioid-Rezeptor wirkt. Es ist zugelassen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Abhängigen mit einem Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau, d. h. mehr als 60 g reiner Alkohol pro Tag bei Männern und 40 g bei Frauen (drei bzw. zwei Gläser Wein).

Professor Dr. Falk Kiefer, Mannheim, präsentierte im Rahmen einer Veranstaltung der Lundbeck GmbH aktuelle Daten zu den Phase-III-Studien mit Nalmefen. Nach nur sechsmonatiger Behandlung sanken die starken Trinktage (Heavy Drinking Days, HDD) von 23 auf neun Tage pro Monat. Der Gesamt-Alkoholkonsum (Total Alcohol Consumption, TAC) ging von 102 g auf 40 g pro Tag zurück. Dies entspricht einer Reduktion von jeweils mehr als 50%.

Dass diese positive Wirkung auch längerfristig anhält, zeigen die Daten der SENSE-Studie: Nach einem Jahr verringerten sich die HDDs um 64% von 19 auf sieben Tage pro Monat. Der TAC sank um 67% von 100 g auf 33 g pro Tag.

Nalmefen passt sich hinsichtlich der Einnahme an den Alltag des Patienten an:

Er nimmt (maximal) eine Tablette am Tag, und nur an Tagen, an denen er das Risiko verspürt, Alkohol zu trinken. „Mit dieser Form der Einnahme nimmt der Arzt den Patienten mit in die Verantwortung. Der Patient muss eigene Trinksituationen rechtzeitig erkennen und Achtsamkeit einüben. Dies wurde in den Studien sehr gut angenommen“, so Kiefer. Dieser selbstverantwortliche Umgang mit der Erkrankung ist Bestandteil des Therapiekonzeptes von Nalmefen, das auch psychosoziale Unterstützung zur Reduktion und Adhärenz beinhaltet.

Durch Aktualisierung der Arzneimittel-Richtlinie können Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit nun unter bestimmten Voraussetzungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden, auch zur Unterstützung einer Konsumreduktion. **GS**

PRESSEGESPRÄCH

„Individuelle Therapie der Alkoholabhängigkeit mit Selincro®: Der Patient im Mittelpunkt“, Berlin, 19.09.2014. Veranstalter: Lundbeck GmbH
Nalmefen: Selincro®



DGPPN KONGRESS 2014

26.–29. November 2014 | CityCube Berlin

Herausforderungen durch den demographischen Wandel –
psychische Erkrankungen heute und morgen

- Psyche in Grenzsituationen des Lebens
- Psychotherapie im Alter
- Arzneimittelsicherheit in einer alternden Gesellschaft
- Demenzen und Multimorbidität
- Mind-Reading, Neuro-Imaging und Bildgebung
- Beurteilung der Schuldfähigkeit und Gefährlichkeitsprognose durch Neuro-Imaging?
- Behandlungsethik und ärztlich assistierter Suizid

Akademie für Fort- und Weiterbildung

- Wählen Sie aus 32 1-Tages-Workshops und 46 2-Tage-Workshops aus.

- Zertifiziert, mehr als 30 CME-Punkte möglich
- International Track
- Freier Eintritt für DGPPN-Neumitglieder 2014
- Nachwuchsprogramm
- Kongresskindergarten

DGPPN

Reinhardtstraße 27 B | 10117 Berlin
TEL +49 (0) 30-240 477 20
programm@dgppn.de

Kongress- und Ausstellungsbüro

CPO HANSER
SERVICE

CPO HANSER SERVICE GmbH | Büro Berlin
Paulsborner Straße 44 | 14193 Berlin
TEL +49 (0) 30-300 669 0
dgppn14@cpo-hanser.de

Suizid-Risiko

Die Rolle des Antidepressiva-Gebrauchs

Die Häufigkeit vollendeter Suizide hat in verschiedenen Ländern in den letzten Jahrzehnten abgenommen. Die Versuchung liegt nahe, dies mit der Einführung von SSRI und anderer nicht trizyklischer Antidepressiva in Zusammenhang zu bringen.

Depression und andere psychiatrische Erkrankungen, die mit Antidepressiva behandelt werden, sind wichtige Risikofaktoren für eine Selbsttötung. Dass eine effektivere Behandlung dieser Störungen zur Abnahme der Suizidrate beiträgt, erscheint plausibel. Der kausale Zusammenhang ist aber umstritten.

Da Suizide seltene Ereignisse sind, konnten auch große Metaanalysen keinen signifikanten Einfluss der SSRI-Einnahme auf die Selbstmorde nachweisen. Im Gegenteil – man fand unter solchen Medikationen sogar eine Zunahme überlebter Suizidversuche. Die meisten Studien dazu liefen aber nur über einige Wochen. Ein Problem auch länger laufender Studien ist die Verfälschung der Ergebnisse durch



den Faktor Indikation: Antidepressiva werden nicht randomisiert verteilt, sondern Patienten verschrieben, die schon suizidgefährdet sind.

Bisherige Studien haben auch nicht zwischen verschiedenen Arten von Suizid unterschieden. Selbstmorde unter Alkoholeinfluss sind aber eine eigene Kategorie. Sie kommen vor allem bei Männern und in sozial unterprivilegierten Schichten vor, und sie betreffen besonders depressive Menschen. Ob der zunehmende Einsatz von effektiven Antidepressiva bei alkoholbezogenen Selbstmorden etwas ausgerichtet hat, wurde bisher nicht geklärt.

Zu diesem Thema unternahm man in Finnland eine Populationsstudie auf individuellem Level auf der Basis behördlicher Patientenregister. Sie schloss 950 158 Erwachsene und den Zeitraum 1995 bis 2007 ein. In diesem Kollektiv fanden sich 2859 Fälle von alkoholassoziertem

und 8632 Fälle von nicht alkoholassoziertem Suizid. Man unterschied nach Geschlecht und sozialer Gruppe und stellte Korrelationen mit den lokalen Verkaufszahlen nicht trizyklischer Antidepressiva her. Berücksichtigt wurden die Zahlen von Patienten, die Antidepressiva einnahmen

und der geschätzte Anteil derjenigen, die die Mindestdosen für eine adäquate Behandlung abbekamen.

Es zeigte sich, dass die Zahl der verkauften Antidepressiva-Dosen pro Kopf und die Quote von Antidepressiva-Einnehmern nicht in Zusammenhang mit dem Suizidrisiko von Männern standen. Allerdings zog ein Prozentpunkt Zunahme des Anteils von Patienten, die effektive Antidepressiva-Dosen nahmen, eine Reduktion der

Selbstmordrate ohne Alkoholbeteiligung bei Männern um 1% nach sich. Dieser Effekt betraf nur Männer mit guter Bildung, hohem Einkommen und in Arbeitsverhältnissen, Männer ohne einen Partner und Männer, die nicht Wohnungseigentümer waren. Alkoholbezogene Suizide und Selbstmorde von Frauen standen in keinerlei Relation zu den Antidepressiva-Verkäufen.

Die Studie kann den Rückgang der Suizidrate in Finnland im Beobachtungszeitraum nicht durch vermehrten Gebrauch moderner Antidepressiva erklären. Ein Teil der nicht alkoholbedingten Selbstmorde bei Männern könnte aber durch bessere Behandlung von Depressionen verhindert worden sein.

WE

K Moustgaard H et al.: Antidepressant sales and the risk for alcohol-related and non-alcohol-related suicide in Finland – an individual-level population study. *PLoS One* 2014; 9(6): e98405

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/141223

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber: GFI, Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung: Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombörs 0177 / 7 31 12 54

bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler 0 89 / 43 66 30 - 203

zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung: Alfred Neudert

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

Anzeigenpreisliste: Nr.1 vom 1. Januar 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p.a.

60 € (Ausland: 75 €)

ISSN: 0948-8596

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

Alle Veröffentlichungen in dieser Zeitschrift wurden mit größter Sorgfalt bearbeitet; trotzdem kann keine Haftung für die Richtigkeit übernommen werden. Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

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

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

Mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Soweit nicht anders vereinbart, gelten die Allgemeinen Geschäftsbedingungen für Autoren.

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

Verleger: Hans Spude



NEUE STUDIEN

Schizophrenie: Betreuer oft an der Grenze

■ In der EU kümmern sich täglich Schätzungen zufolge 10 Millionen Menschen um schwer psychisch erkrankte Angehörige. Dabei sind sie extrem belastet. Die familiäre Nähe zum Patienten sorgt für eine in hohem Maße emotionale Betroffenheit. Dazu kommt die physische und auch finanzielle Belastung. Das geht aus den ersten Ergebnissen einer großen internationalen Studie hervor, die von der European Federation of Associations of Families of People with Mental Illness (EU-FAMI) in Zusammenarbeit mit der Universität Leuven/Belgien durchgeführt wird. Aus Deutschland liegen die Ergebnisse von 60 befragten Angehörigen von Schizophreniepatienten vor: Angehörige kümmern sich hier durchschnittlich 19 Stunden pro Woche um ein Famili-

enmitglied mit Schizophrenie – das entspricht einem Teilzeitjob. Im Schnitt üben sie diese Funktion bereits seit 16 Jahren aus und müssen dies sehr wahrscheinlich für den Rest ihres Lebens tun. Da meist die eigenen Kinder betreut werden (87%) sind viele Studienteilnehmer tief besorgt darüber, wie es weitergehen soll, wenn sie sich selbst nicht mehr kümmern können. Hinzu kommen die finanziellen Belastungen durch die Betreuungsaufgabe. Die Arbeitskraft all dieser Menschen stellt einen Rettungsanker für die Gesellschaft dar.

SERVICE

MS: Neue Apps unterstützen Therapie

■ Genzyme, ein Unternehmen der Sanofi-Gruppe, hat zwei mobile Applikationen zur Therapie-Unterstützung mit dem Immunmodulator Aubagio® (Teriflunomid) und

dem monoklonalen Antikörper Lemtrada® (Alemtuzumab) für Patienten mit Multipler Sklerose (MS) gelauncht. LEMCHECK und TERITÄGLICH stehen ab sofort kostenfrei für alle Android- und Apple-iOS bei Google Play und im Apple App-Store zur Verfügung. Beide Apps können nicht nur die Therapietreue und Adhärenz zum Monitoring unterstützen, sondern können auch in besonderer Weise die Kommunikation zwischen Arzt und Patient bzw. MS-Nurses und Patient fördern. Dies bringt nicht für den behandelnden Arzt, sondern auch für die Patienten erhebliche Vorteile.

PERSPEKTIVE

Rebif® verzögert Behinderungsprogression

■ Entscheidender Faktor bei der Beurteilung der Wirksamkeit der MS-Therapie ist die Behinderungsprogression. Vor allem für Patienten

mit Multipler Sklerose spielen die Verzögerung des Behinderungsfortschritts und der lange Erhalt der Gehfähigkeit eine enorme Rolle. Folglich ist die Risikoreduktion als Therapieziel sehr relevant. Interferon beta-1a s.c. (3 x 44 µg/Woche; Rebif®) kann nach den Ergebnissen der PRISM-Studie die Behinderungsprogression um drei Jahre verzögern. Dies entspricht im Vergleich zu Placebo einer Risikoreduktion von 58% bei Patienten mit einem EDSS-Grad > 3,5. Nach 15-jähriger hochfrequenter Anwendung sind 90% der Patienten weiterhin gehfähig. Eine im Jahr 2013 publizierte Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass IFN beta-1a und das nur für die hochaktive Verlaufsform zugelassene Natalizumab hinsichtlich der Behinderungsprogression signifikant wirksamer sind als alle anderen untersuchten MS-Therapeutika. Bei der Schubprävention war IFN beta-1a allen anderen Basistherapeutika überlegen.

... diese Seite per Fax an

Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

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

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

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

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

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

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

Name, Anschrift

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

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

E-Mail: info@gfi-online.de

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

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

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

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

Datum, zweite Unterschrift



Medikamentöse Parkinson-Therapie

„Aut idem“-Problematik stets beachten!

Bei Patienten mit Morbus Parkinson ist die individuell angepasste Medikation mit Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern etc. die Basis einer anhaltend guten Symptomkontrolle. Nach Ablauf des Patentschutzes werden die Wirkstoffe der Originalpräparate als preisgünstigere Generika auf den Markt gebracht – und der Arzt ist aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots angehalten, kostenbewusst zu verordnen. Bei der im Rahmen sich ausweitender Rabattverträgen zunehmenden Umstellung von Original-Präparaten auf Generika kann es allerdings zu Problemen kommen, die u. a. auf einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Original und Generikum beruhen. Was ist in der Behandlung des Parkinson-Syndroms zu beachten, um die Symptomkontrolle, Patientenadhärenz und Therapiesicherheit aufrechtzuerhalten?

Trotz einer generell guten Adhärenz mit ihrer Medikation nehmen viele Parkinson-Patienten ihre Medikamente häufig nicht zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Ein Präparatewechsel kann dazu beitragen, dass dem Patienten die Einnahme erschwert wird und die anhaltende Symptomkontrolle erschwert wird. Dass heute viele Patienten aus Kostengründen von ihren gewohnten auf andere Medikamente umgestellt werden beruht auf den Neufassungen der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).

Kostenbewusste Verordnung nach AM-RL

Falls mehrere gleichwertige Behandlungsstrategien existieren, soll der hierzulande praktizierende Arzt laut § 9, Abs. 2 Nr. 3 der AM-RL (siehe auch Auszüge auf Seite 6) ein – nach Tagestherapiekosten und Behandlungsdauer – möglichst preisgünstiges Präparat einsetzen.¹ Die daher oft bevorzugten Generika müssen die gleiche Menge und Art des aktiven Wirkstoff enthalten, sowie auf gleiche Art verabreicht werden und therapeutisch gleich wirksam sein. Wie mehrfach hervorgehoben, sind die Generika trotz der gleichen Wirksubstanz gegenüber den Originalpräparaten nur (wie gefordert) „essentiell ähnlich“, aber zumeist keineswegs identisch.² Die Produkte verschiedener Hersteller können große Unterschiede aufweisen. Dies betrifft zum einen die Zusatzstoffe, zum anderen die Galenik und Pharmakokinetik und zum Dritten das Aussehen der Tabletten und die Umverpackung. Zudem kann der Patient auf die Umstellung an sich psychologisch negativ reagieren.

Fragen der Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit

Die gleichwertige therapeutische Wirksamkeit wird insbesondere aus der ausreichend ähnli-

chen Bioverfügbarkeit abgeleitet, doch die implizierte Gleichstellung von Bioäquivalenz und Wirkäquivalenz wird kritisiert.³ Zudem müssen für die Generika-Zulassung anders als für das Originalpräparat keine eigenen klinischen Studien, sondern nur beschränkt aussagekräftige Untersuchungen an wenigen Gesunden durchgeführt werden (siehe unten).

Den Vorgaben der European Medicines Agency (EMA) zufolge ist für die Bioäquivalenz zweier Arzneimittel gefordert, dass wesentliche Bioverfügbarkeitsparameter, insbesondere das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wirkstoffresorption dem Original entsprechen.⁴ Diese werden anhand der „Area under the curve“ (AUC), der maximalen Konzentration im Plasma (C_{max}) und der Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) bestimmt. Für die Generika-Zulassung sind dagegen nur die AUC- und C_{max} -Werte notwendig. Laut EMA darf die AUC vom Originalpräparat um bis zu 20% nach unten und um bis zu 25% nach oben abweichen (80% bis 125% mit einem breiten, 90%-igen Konfidenzintervall). Die erlaubte Schwankungsbreite der substituierten Medikamente beträgt also 55%.

Unterschiede in der Zusammensetzung und Galenik

Generika werden oft in einem vom Original abweichenden Herstellungsprozess gefertigt und unterscheiden sich in der Zusammensetzung und in den Zusatzstoffen. Dies kann die Löslichkeit, Resorption etc. und damit die Wirksamkeit und Verträglichkeit beeinflussen. Die Galenik, die z. B. bei Retardpräparaten substanziell ist, wird aber für die Zulassung nicht geprüft. „Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Generika“, schreiben C. Buhmann et al., ist nicht abschätzbar, ob und welche Medikamenteninteraktionen und Verträglichkeitsprobleme bei Patienten auftreten können.“²

GRUNDSÄTZE FÜR DIE GENERISCHE SUBSTITUTION

Die **Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft** (DPHG) formulierte jüngst Grundsätze für die generische Substitution von Originalpräparaten.⁶ Unter „Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte erscheinen aus pharmazeutischer Sicht folgende Rahmenbedingungen für eine generische Substitution relevant“:

- Vermeidung eines Präparatewechsels bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern, sowie bei kritischen Darreichungsformen.
- Vermeidung eines Präparatewechsels bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite, insbesondere bei kritischen Darreichungsformen.
- Austausch nur bei Verfügbarkeit therapeutisch gleichwertiger Präparate. Andernfalls ist eine komplette Neueinstellung des Patienten erforderlich.
- Berücksichtigung von Faktoren, die für die Compliance der Patienten von Bedeutung sind.

Klinische Prüfung der Generika

Außerdem ist als kritisch anzusehen, dass die äquivalente Bioverfügbarkeit von generischen Medikamenten nur an einer sehr kleinen Zahl gesunder Probanden ($n \geq 12$) und lediglich für eine Einzeldosis des Wirkstoffs demonstriert werden muss. Ferner muss in diesem Verfahren nur eine einzige Dosisstärke geprüft werden, wenn laut EMA folgende vier Bedingungen erfüllt sind:⁴

- der Fertigungsprozess des Arzneimittels ist identisch
- die Bestandteile der verschiedenen Dosisstärken sind gleich
- das Mengenverhältnis von Hilfsstoffen und Wirksubstanz ist gleich
- es liegen geeignete in-vitro-Zerfallsdaten vor

Beispielsweise basiert die Zulassung des Dopaminagonisten Ropinirol als Generikum (Ralnea) lediglich auf der Prüfung der Bioäquivalenz der 2 mg-Dosis bei 30 gesunden Probanden. Wie sich andere Dosisstärken auf Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit auswirken, ist unbekannt.²

„Kritische“ Medikamente

Bei vielen Medikamenten können die Unterschiede zwischen Präparaten mit gleichem Wirkstoff ohne klinische Relevanz sein, insbesondere wenn der Bereich der guten Symptomkontrolle, i.e. das therapeutische Fenster, breit ist. Doch es gibt auch Wirkstoffgruppen, bei denen insbesondere Abweichungen der Bioverfügbarkeit ernste Behandlungsprobleme aufwerfen können. Bei diesen als „Critical-Dose“-Medikamente bezeichneten Arzneimitteln ist das therapeutische Fenster schmal, so dass bereits geringe Abweichungen der Plasmaspiegel zu einer verringerten oder verstärkten Wirkung führen können. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA schlug 2010 vor, für Critical dose-Medikamente eine deutliche geringere Schwankungsbreite der Bioverfügbarkeit anzusetzen.⁴ Empfohlen wurde ein AUC-Intervall von maximal 90,00% bis 111,11% des Originals, mit 21,11% also nicht einmal die Hälfte der bisherigen Maximalspanne von 55%. Zu dieser Medikamentengruppe zählte die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V. in ihrer Leitlinie Gute Substitutionspraxis (GSP) von 2002 neben Antiepileptika, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antidepressiva, Asthma-Medikamenten und weiteren Arzneimittelgruppen auch Parkinson-Medikamente. Als Faustregel kann gelten: Je kleiner die therapeutische Breite, desto gefährlicher der Austausch.

Umstellung kann die Adhärenz massiv verringern

Neben den Fragen der Bioäquivalenz kann sich ein anderes Aussehen der Packung, eine andere Größe, Form und Farbe der Tabletten, ihre Teilbarkeit oder abweichende Einnahme-Modi negativ auswirken und den Patienten bzw. die pflegende Person verwirren, insbesondere wenn bereits kognitive Beeinträchtigungen vorliegen. Da viele Generika-Hersteller das hauseigene Design für ganz verschiedene Medikamente verwenden, und diese sich teils nur die Beschriftung voneinander unterscheiden, kann es zu Fehlern bei der Einnahme kommen – gerade wenn ein Patient viele Tabletten einnehmen muss, wie es ja bei der Parkinson-Krankheit die Regel ist.

Daraus resultiert eine nicht zu unterschätzendes Risiko für eine Verwechslungsgefahr und eine Nicht-Adhärenz mit Verschlechterung der Behandlungsergebnisse.¹¹

Dies zeigt u. a. eine Fallkontroll-Studie aus den USA an 11 472 nicht-adhärenenten Patienten und 50 050 Kontroll-Patienten, deren substituierte Antiepileptika-Tabletten in 37 Farben und vier Formen vorlagen: Das Risiko für eine Nicht-Adhärenz war bei einer anderen Tablettenform um 47% erhöht und bei einer andere Tablettenfarbe um 27% bzw. – in einer Patienten-Subgruppe – sogar um 53%. Diese Arbeitsgruppe wies jüngst in einer Studie mit ganz ähnlichem Design bei Herzinfarktpatienten analoge Effekte auch für auch für die Einnahme von Betablockern, ACE-Hemmern, Statinen etc. nach. Hier erhöhten anderen Tablettenformen und -farben das Risiko für eine Nichteinnahme um 66% bzw. 34%. Angesicht der schweren gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen fordern die Autoren, dass bei einer Substitution, ähnlich den Vorgaben für die Bioäquivalenz, auch Form und Farbe einer Medikation mit weniger Spielräumen geregelt werden sollten.

Psychologische Aspekte

In klinischen Studien wie im Behandlungsalltag trägt die Annahme des Patienten, ein wirksames Medikament zu erhalten, auch bei Gabe eines Scheinmedikaments zu erwünschten therapeutischen Auswirkungen bei. Umgekehrt kann ein Patient statt dieser positiven eine skeptische oder gar negative Erwartungshaltung entwickeln.¹² Definiert werden diese derzeit als „Nocebo“ breit diskutierten Effekte als die

schädlichen Auswirkungen von negativen Überzeugungen und Vorerfahrungen oder auch der Angst hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von medizinischen Behandlungen. Sie können u. a. in Erscheinung treten, wenn ein Präparate-Wechsel vorgenommen wird, der für den Patienten oft nicht nachvollziehbar ist und ihn irritiert.

Dass das Nocebo-Phänomen derzeit noch unterschätzt wird, legt eine wachsende Zahl an Publikationen nahe. So berichtet die Arbeitsgruppe Placebo Competence Essen, an der Wissenschaftler aus Essen, Marburg und Tübingen beteiligt sind, jüngst, dass Nocebo-Effekte spezifische Korrelate im zentralen Nervensystem und im peripheren physiologischen System haben, die sich als Beschwerden manifestieren und auf körperlicher Ebene nachweisen lassen. Deren klinische Relevanz für die Erfolglosigkeit von Behandlungen im klinischen Alltag wird den Autoren zufolge noch stark unterschätzt. Interessanterweise scheint gerade das Vorliegen von depressiven und Angstsymptomen, die bei Parkinson-Patienten ja häufig sind, mit einem höheren Risiko einherzugehen, nach Umsetzen auf generische Medikamente unerwünschte Wirkungen zu berichten, so ein Ergebnis einer systematischen Auswertung von 14 geeigneten Studien. U. a. reagierten bis zu 34% von Patienten mit psychischen Erkrankungen auf die Substitution mit Nebenwirkungen. Die Autoren empfahlen dringend zu versuchen, Nocebo-Effekte durch eine entsprechende Edukation dieser Patienten zu minimieren. Die Adhärenz gefährdenden Nocebo-Effekte bestehen mutmaßlich auch bei Parkinson-Patienten und können sich auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der entsprechenden Medikamente.¹³

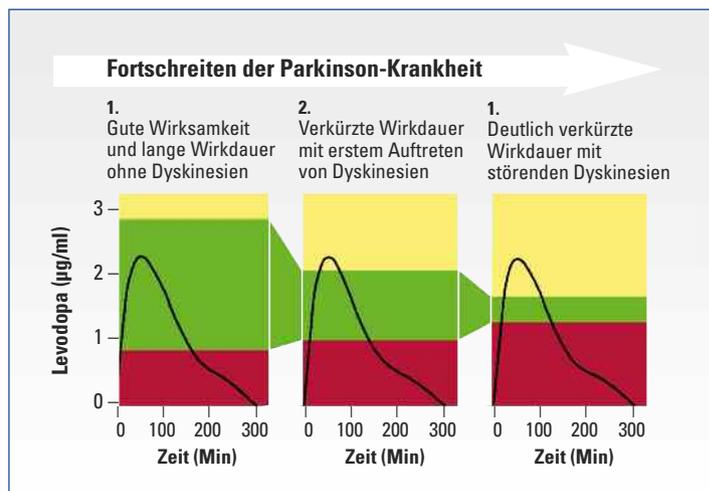


Abb. 1: Mit Fortschreiten des Morbus Parkinson wird das therapeutische Fenster schmaler; es kommt vermehrt zu Komplikationen.

Morbus Parkinson

Bei vielen Parkinson-Medikamenten ist die – wohlgerneht nicht medizinisch indizierte – Umstellung von Originalpräparaten auf Generika als problematisch anzusehen. Hintergrund dafür ist insbesondere das aufgrund der zunehmenden Degeneration dopaminerger Neuronen immer enger werdende therapeutische Fenster (Abb. 1). Bekanntlich werden die Dopamin-Konzentrationen im Gehirn mit Fortschreiten der Erkrankung immer stärker abhängig von den momentanen Plasma-Wirkstoff

spiegeln extern zugeführten Dopaminergika: Sinken die Spiegel nur geringfügig, kann der Patient besonders in fortgeschrittenen Stadien in Off-Zustände geraten, steigen sie über ein gewisses Maß, können sich Peak-dose-Dyskinesien entwickeln.

Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprobleme

Bioäquivalenz heißt, dass Generika im zulässigen Bereich von 80% bis 125% schwanken dürfen. Übertragen auf die für die Wirkung zur Verfügung stehende Menge bedeutet dies bei voller Ausschöpfung des gesetzlichen Rahmens, dass 100 mg eines Generikums 80 mg des Originals oder 125 mg des Originals entsprechen können. Dies kann relevante Wirkungs- und Verträglichkeitsprobleme verursachen. Zudem sind die Werte für C_{max} und T_{max} essentiell für die Dauer bis zum klinischen Wirkbeginn. Wirkspiegelschwankungen sollten u. a. auch vermieden werden, weil eine vermehrte Pulsatilität der Plasmaspiegel bekanntlich mit der Entste-

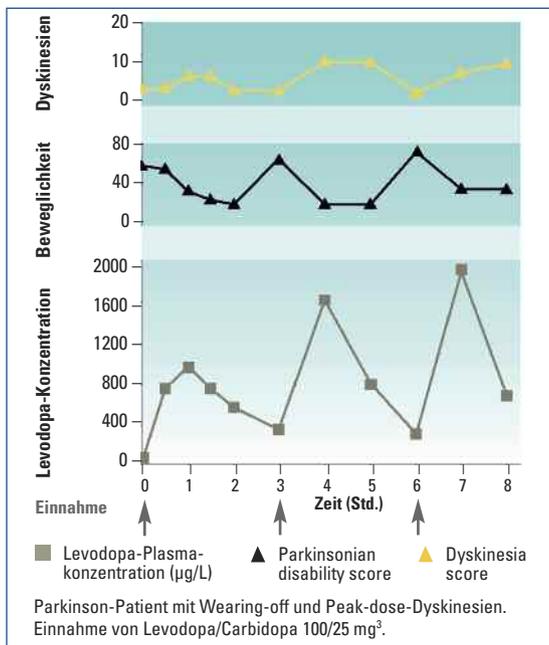


Abb. 2: Konzentrationsspitzen in den Levodopa-Plasma-spiegeln sind deutlich mit dem Auftreten motorischer Komplikationen assoziiert. Die Abbildung zeigt Untersuchungen bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off und Peak-dose-Dyskinesien. Einnahme von Levodopa/Carbidopa 100/25 mg³.

hung von Therapiekomplikationen im Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden.

Schwankende Resorption

Ein zusätzliches Problem stellen die häufig vorliegenden gastrointestinalen Motilitätsstörungen dar, die teils unvorhersehbare Schwankungen der Wirkstoffresorption und damit der Symptomkontrolle zur Folge haben.⁷ Gerade in fortgeschrittenen Parkinson-Stadien ist die Therapie oft sehr komplex und umfasst zwei, drei oder mehr Medikamente. Darüber hinaus liegen bei den – zumeist ja älteren – Parkinson-Patienten sehr häufig komorbide Erkrankungen vor, die weitere Medikamente erfordern. Dadurch steigt beim Präparatewechsel bei Patienten, die mit ihrem bisherigen Präparat „gut eingestellt“ sind, das Risiko für eine veränderte Wirkung, für Interaktionen und vermehrte Nebenwirkungen prinzipiell. So bemerken C. Buhmann et al. speziell zu den Parkinson-Medikamenten: „Die simple Annahme, eine adäquate Bioverfügbarkeit einer Generika-Einzeldosis bei gesunden Probanden bedeute eine adäquate Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Dauertherapie bei Parkinson-Patienten, ist fragwürdig.“²

Vielfach Probleme nach der Umstellung

In der Praxis kommt es bei etlichen Medikamenten nach einer Umstellung auf Generika zu Problemen: Im Falle von Antiepileptika wurde nach der Substitution des originären Topiramats eine erhöhte Rate an stationären Behandlungen festgestellt. Nach dem Produktwechsel von verschiedenen Originalprodukten wie Phenytoin, Valproat, Carbamazepin, Gabapentin und Zonisamid auf Generika, der in einer anderen Publikation beschrieben wurde, stieg die Anfallsrate der Patienten an. Die Serumspiegel der Medikamente erwiesen sich in 21 der 50 Fälle als verringert. Die Autoren warnen demzufolge Ärzte, Apotheker, Patienten und die amtlichen Stellen explizit vor den Risiken einer Umstellung. Auf dem Feld der Analgetika kam es einer Querschnittsbefragung von 600 Patienten zufolge (im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. und der Deutschen Schmerzliga e.V.) nach dem Wechsel von einem Oxycodon-Originalpräparat auf ein Generikum in 90% der Fälle zu einer geringeren Zufriedenheit mit der

PHARMAZEUTISCHE BEDENKEN: DAS VORGEHEN DES APOTHEKERS

Bei einem Rezept ohne angekreuztes Aut-Idem kann der Apotheker im Sinne der Regelungen nach § 130 SGB V eine Arzneimittelsubstitution verhindern, indem er pharmazeutische Bedenken geltend macht. Dabei sind folgende Sachverhalte zu prüfen:

1. Könnte die Substitution durch ein rabattiertes Arzneimittel aufgrund von medizinischen, pharmazeutischen oder patientenbezogenen Problemen kritisch sein? Handelt es sich z. B. um ein Medikament mit kritischer Dosierung oder sind Compliance-Probleme zu befürchten?
2. Persönliches Gespräch mit dem Kunden, um festzustellen, ob derartige Probleme zu erwarten sind. Wenn ja, ist zu klären, ob diese durch das Beratungsgespräch beseitigt werden können.
3. Bestehen trotz der Beratung Bedenken bezüglich einer Substitution, ist nicht das rabattierte, sondern ein anderes Arzneimittel im Rahmen der Verordnung (§ 4 Abs. 4 des Rahmenvertrages) abzugeben.
4. Wird nicht das rabattierte Medikament abgegeben, ist die Sonder-PZN 2567024 auf das Rezept aufzubringen.

Die Entscheidung für die Nichtabgabe des rabattierten Arzneimittels ist auf dem Verordnungsblatt stichpunktartig zu begründen, z. B.

- Medikament mit kritischer Dosierung, Umstellung ohne Blutspiegelkontrolle bedenklich
- Gefährdung des Therapieerfolgs durch Non-Compliance
- Medikament mit hohem Nebenwirkungspotenzial
- Medikament mit problematischer Applikationsform
- Patient ist multimorbid
- Patient ist psychisch nicht stabil
- etc.

(Quelle: Deutsches Apothekenportal <http://www.deutschesapothekenportal.de/antiparkinsonmittel.html>)

schmerzstillenden Wirkung; 61% der Patienten beklagten eine Zunahme der Schmerzintensität.

Spezialfall Parkinson-Patienten

Levodopa, Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer sind die bei Parkinson-Kranken am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe und inzwischen als Generika verfügbar. Zu den beiden Letztgenannten liegen kaum Anwendungsdaten bei Patienten vor. Zu Levodopa ergab eine Studie an 30 Parkinson-Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien eine vergleichbare Bioverfügbarkeit.⁸ In einer Umstellungsstudie an 86 Patienten traten unter Levodopa-Generika häufiger Einnahmefehler auf, es wurden vermehrt Off-Zustände und eine höhere Inzidenz an orthostatischer Hypotonie berichtet.⁹

Große Patientenbefragung

2014 hat die deutsche Parkinson Vereinigung (dPV) ihre Mitglieder zu den Folgen einer Umstellung von Parkinson-Präparaten befragt: Bei 1828 der mehr als 2500 Patienten waren im vergangenen Jahr die Medikamente bis zu zweimal, bei 720 häufiger ausgetauscht worden¹⁰ [online publiziert und zugänglich unter www.parkinson-vereinigung.de/].

Alle Befragten gaben anschließende Schwierigkeiten an, insbesondere in Bezug auf den nächtlichen Schlaf (788 Patienten), auf eine schwächere bzw. kürzere Wirkung (588 bzw. 452 Patienten) der eingenommenen Medikamente oder auf Erscheinungen von Übelkeit (380 Patienten) (Abb. 3). 388 Patienten beant-

worteten die Frage nach Problemen mit dem korrekten Einnahmeplan wegen des Austausches mit ja. Dabei wurde die Mehrheit der Antwortenden weder durch den Apotheker noch durch den Arzt über den Austausch und seine möglichen Folgen aufgeklärt. Inzwischen hat die dPV auf Basis der Befragungsergebnisse eine „Aut-idem Petition“ verfasst, in der der Deutsche Bundestag aufgefordert wird, den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu beauftragen, Parkinson-Erkrankte generell von der „Aut-idem“-Regelung auszunehmen.¹⁰

Kostendruck und Rabattverträge

Unter zunehmenden Kostendruck hat sich die Praxis entwickelt, dass Krankenkassen und Pharmaunternehmen Rabattverträge schließen, die das entsprechende Medikament für die Kassen billiger machen (Hintergrund siehe Textkasten rechts). Diese Verträge sind dem Arzt im Einzelfall nicht einmal bekannt, so dass er bei der Rezeptierung nicht absehen kann, welches Generikum dem Patienten in der Apotheke ausgehändigt wird. Der Patient kann aufgrund wechselnder Vertragssituationen zwischen Krankenkassen und Herstellern unter Umständen damit konfrontiert sein, dass sein gewohntes Präparat mehrfach wechselt („Präparate-Hopping“) – mit all den negativen Folgen.

Substitutionsausschluss durch „Aut Idem“

Will der Arzt den potenziellen Präparateaus-tausch und mögliche Umstellungsprobleme in Übereinstimmung mit der Richtlinie, also im me-

RABATTVERTRÄGE, AUT IDEM UND DER KOSTENDRUCK

Zu Hintergründen, Zielsetzungen und Praxis der Sparmaßnahmen und Rabattverträge liefert die DPhG diese Beschreibung (auszugsweise):

„Die Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung dominiert seit Jahren die gesundheitspolitische Diskussion. Bis in die jüngste Vergangenheit entstanden Finanzierungsprobleme im Krankenkassensystem vor allem dadurch, dass die Ausgaben die Einnahmen überstiegen. Der Gesetzgeber hat durch zahlreiche Reformen des Sozialgesetzbuchs 5 (SGB V) versucht, diesem Trend Einhalt zu gebieten. Die Reformen zielten dabei überwiegend auf Ausgabeneinsparungen durch Kostendämpfungsmaßnahmen ab, wobei in einem überdurchschnittlichen Ausmaß der Arzneimittelmarkt im Fokus der Sparbemühungen stand.“

(...)

„Ungeachtet einer überwiegend einheitlichen Expertenmeinung hat der Gesetzgeber die Regelungen zur Aut-idem-Substitution immer weiter im Sinne einer Präferenzierung des Einsatzes von Generika verschoben, wodurch die potenziellen Einsparungen eindeutig Priorität vor der Versorgungsqualität der Patienten im Sinne einer konsistenten Arzneimitteltherapie erlangt haben.“

(...)

„Die Krankenkassen schreiben solche Rabattverträge wirkstoffbezogen aus. Der pharmazeutische Hersteller mit dem günstigsten Angebot erhält in aller Regel den Zuschlag und somit gewissermaßen eine Absatzgarantie für die Laufzeit des Vertrages, während die Mitbewerber leer ausgehen. Neben solchen Exklusiv-Verträgen gibt es auch Fälle, bei denen mehr als ein pharmazeutischer Unternehmer zum Zuge kommt. Die Rabattverträge sind immer zeitlich befristet, sodass nach deren Auslaufen eine erneute Ausschreibungsrunde erfolgt. Gewinnen ein oder mehrere andere Anbieter als in der vorhergehenden Runde den Zuschlag für einen bestimmten Wirkstoff (was sehr häufig so ist), so bedeutet dies für den Patienten, dass er zukünftig ein anderes Generikum erhält. In solchen Fällen kommt es also zwangsläufig zu einer generischen Substitution.“

Als Konsequenz wurde durch diese gesetzliche Vorgabe ein „Substitutionskarussell“ in Bewegung gesetzt, das zwar den Krankenkassen niedrige Arzneimittelausgaben beschert, aber die Sicherheit der Arzneimitteltherapie und die Versorgungsqualität der Patienten mit all den negativen Folgewirkungen weitgehend außer Betracht lässt.“

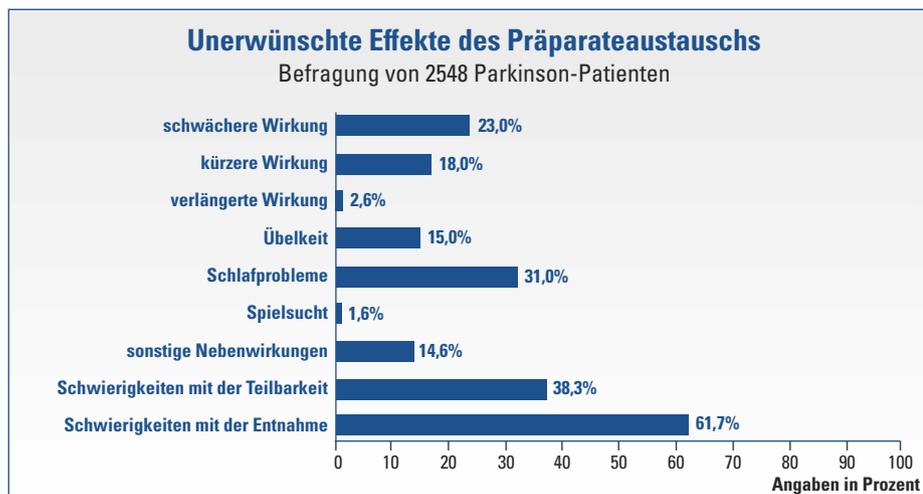


Abb. 3: Die aktuelle dPV-Befragung von mehr als 2500 Parkinson-Patienten bestätigte die problematischen Konsequenzen einer Umstellung von Parkinson-Medikamenten.

AKTUELLE ENTWICKLUNGEN ZU AUT IDEM: NICHTAUSTAUSCH

Die Liste von Arzneimitteln, die in der Apotheke nicht auszutauschen sind, auch wenn das Aut-idem-Kreuz nicht gesetzt wurde, wird jetzt nicht mehr vom GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband sondern vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erstellt bzw. beschlossen (QA). Dies sollte bis zum 30. September 2014 erfolgt sein.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand 04. 10. 2014) dürfen gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V des Rahmenvertrags lediglich folgende sieben Wirkstoffe in einer der aufgeführten Darreichungsformen nicht durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ersetzt werden:

| Wirkstoff | Darreichungsformen |
|--|----------------------|
| Betaacetyldigoxin | Tabletten |
| Ciclosporin | Lösung zum Einnehmen |
| | Weichkapseln |
| Digitoxin | Tabletten |
| Digoxin | Tabletten |
| Levothyroxin-Na | Tabletten |
| Levothyroxin-Na + Kaliumiodid (fixe Kombination) | Tabletten |
| Phenytoin | Tabletten |

Der G-BA verlaublicht, sich in naher Zukunft weiteren Medikamentengruppen wie Tacrolimus, Antiepileptika, Opioid-Analgetika (mit verzögerter Freisetzung), Inhalativa gegen COPD und Asthma bronchiale sowie dermatologischen Medikamenten gegen Psoriasis zuzuwenden.

dizinisch begründeten Einzelfall, ausschließen, kann er auf dem Rezept das Feld „Aut idem“ ankreuzen. Allein dadurch ist ein Austausch durch den Apotheker ausgeschlossen. Und nur so ist sichergestellt, dass die Patienten in der Apotheke weiterhin das spezielle, in der Regel das gewohnte Medikament – Original oder Generikum – erhalten. Bekanntlich kann das Setzen des „Aut-idem“ Kreuzes aber bei der Prüfung durch die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) zu einem „von der Fachgruppe abweichendem Verordnungsverhalten“ führen, das bei relevanter Überschreitung der Richtgrößensummen und fehlender Erklärung durch Praxisbesonderheiten negative Konsequenzen für den Arzt zur Folge hat.

Pharmazeutische Bedenken

Wurde Aut idem vom Arzt nicht angekreuzt, besteht für den Apotheker die Möglichkeit, einen Austausch zu verhindern, indem er „pharmazeutische Bedenken“ geltend macht. Näheres zur so begründeten Nichtabgabe eines rabattbegünstigten Arzneimittels im Textkasten links.

In der Tat scheinen viele Ärzte und Apotheker Regresse bzw. Retaxationen zu fürchten, die sie möglicherweise bei kritischen Indikationen oder Darreichungsformen davon abhalten, das Aut-Idem-Kreuz zu setzen bzw. pharmazeutische Bedenken anzumelden.

Fazit: Präparatwechsel besser vermeiden?

Der bei der kostenbewussten Wahl eines Medikaments geforderte Vergleich zwischen Originalpräparaten und Generika sowie zwischen Generika untereinander ist meist kaum möglich, weil dazu keine entsprechenden klinischen Studien oder gar Vergleichsstudien vorliegen, die Bioverfügbarkeits-Variabilität hoch ist und vor allem wie schon erwähnt unklar ist, welches Präparat der Patient vom Apotheker erhält. Dabei machen kassenspezifische und wechselnde Rabattverträge dem verordnenden Arzt einen aktuellen Überblick nahezu unmöglich und erschweren die obligate erneute spezifische und differenzierte Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiken des neuen Präparates. Jedenfalls ist es schwierig, die AM-RL-Bedingung einer ausreichenden und zweckmäßigen, für den Patienten medizinisch vertretbaren und notwendigen Verordnung zu erfüllen.

Damit ist es nach C. Buhmann und Kollegen schwierig, die AM-RL-Bedingung einer ausrei-

chenden und zweckmäßigen, für den Parkinson-Patienten medizinisch vertretbaren und notwendigen Verordnung zu erfüllen. Es ist der Umstand gegeben, den postulierten „geringsten Zweifel an der Substitutionsfähigkeit eines Medikamentes“, also an der Vergleichbarkeit hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit, nicht ausschließen zu können, so die Experten.² Diesem Zusammenhang stehen beim (medizinisch nicht indizierten) Präparate-Wechsel einer Publikation deutscher Autoren zufolge möglicherweise sogar haftungsrechtliche Fragen im Raum.¹⁴

Zusammengenommen lassen die verschiedenen Aspekte der Substitution durch Generika nach C. Buhmann et al. für die Verordnungspraxis das Fazit zu, „einen Produktwechsel zu vermeiden und ‘aut idem’ anzukreuzen“.²

Literatur

- 1 Gemeinsamer Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL. §9, Abs 2 in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009. Bundesanzeiger 2009, Nr. 49a. Letzte Änderung: 19. April 2012. veröffentlicht BAnz AT 11.07.2012, B1 in Kraft getreten am 12. Juli 2012. 2013
- 2 Buhmann C et al.: Das „aut idem“ Problem in der Parkinson Therapie. Akt Neurol 2013; 40: 333-337
- 3 Borgheini G et al.: The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther 2003; 25: 1578-1592
- 4 European Medicines Agency (EMA): Guideline on the investigation of bioequivalence. In: Committee for medicinal products for human use (CHMP) Editor 2010; 1-27
- 5 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V., Gute Substitutionspraxis (GSP) Leitlinie, 3, 2002
- 6 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V., Gute Substitutionspraxis (GSP) Leitlinie, 3, 2002; aktualisiert 24.2.2014
- 7 Goetze O et al.: Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using ¹³C-sodium octanoate breath test. Neurosci Lett 2005; 375: 170-173
- 8 Pahwa R et al.: Pharmacokinetic comparison of Sinemet and Atamet (generic carbidopa/levodopa): a single-dose study. Mov Disord 1996; 11: 427-430
- 9 Pahwa R et al.: Clinical experience with generic carbidopa levodopa (GeL) in patients with Parkinson's disease (PD). Neurology 1994; 44(A): 244
- 10 Online-Publikation; siehe www.parkinson-vereinigung.de [zuletzt aufgerufen am 30.09.2014]
- 11 Go CL et al.: Generic versus branded pharmacotherapy in Parkinson's disease: does it matter? A review. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 308-312
- 12 Rief W et al.: Mechanisms involved in placebo and nocebo responses and implications for drug trials. Clin Pharmacol Ther 2011; 90: 722-726
- 13 Stathis P et al.: Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: a meta-analysis. Eur J Neurol 2012; 20(3): 527-533
- 14 Wemhoner G, Frehse M: Legal liability aspects of physician's drug prescription and drug use. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 327-329

§ 129 Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung (Auszug)

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter Arzneimittel an Versicherte nach Maßgabe des Rahmenvertrages nach Absatz 2 verpflichtet zur

1. Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels in den Fällen, in denen der verordnende Arzt

a) ein Arzneimittel nur unter seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet oder

b) die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen hat,

2. Abgabe von preisgünstigen importierten Arzneimitteln, deren für den Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis unter Berücksichtigung der Abschläge nach § 130a Absatz 1, 1a, 2, 3a und 3b mindestens 15 vom Hundert oder mindestens 15 Euro niedriger ist als der Preis des Bezugsarzneimittels; in dem Rahmenvertrag nach Absatz 2 können Regelungen vereinbart werden, die zusätzliche Wirtschaftsreserven erschließen,

3. Abgabe von wirtschaftlichen Einzelmengen und

4. Angabe des Apothekenabgabepreises auf der Arzneimittelpackung.

Bei der Abgabe eines Arzneimittels nach Satz 1 Nummer 1 haben die Apotheken ein Arzneimittel abzugeben, das mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist, für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform besitzt; als identisch gelten dabei Packungsgrößen mit dem gleichen Packungsgrößenkennzeichen nach der in § 31 Absatz 4 genannten Rechtsverordnung. Dabei ist die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8 mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, soweit hierzu in Verträgen nach Absatz 5 nichts anderes vereinbart ist. Besteht keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Abs. 8, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstigeres Arzneimittel nach Maßgabe des Rahmenvertrages vorzunehmen. Abweichend von den Sätzen 3 und 4 können Versicherte gegen Kostenerstattung ein anderes Arzneimittel erhalten, wenn die Voraussetzungen nach Satz 2 erfüllt sind. § 13 Absatz 2 Satz 2 und 12 findet keine Anwendung. Bei der Abgabe von importierten Arzneimitteln und ihren Bezugsarzneimitteln gelten die Sätze 3 und 4 entsprechend; dabei hat die Abgabe eines Arzneimittels, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 be-

steht, Vorrang vor der Abgabe nach Satz 1 Nummer 2.

(1a) Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmt in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 erstmals bis zum 30. September 2014 die Arzneimittel, bei denen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung.

(2) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker regeln in einem gemeinsamen Rahmenvertrag das Nähere.

(3) Der Rahmenvertrag nach Absatz 2 hat Rechtswirkung für Apotheken, wenn sie

1. einem Mitgliedsverband der Spitzenorganisation angehören und die Satzung des Verbandes vorsieht, daß von der Spitzenorganisation abgeschlossene Verträge dieser Art Rechtswirkung für die dem Verband angehörenden Apotheken haben, oder

2. dem Rahmenvertrag beitreten.

(4) Im Rahmenvertrag nach Absatz 2 ist zu regeln, welche Maßnahmen die Vertragspartner auf Landesebene ergreifen können, wenn Apotheken gegen ihre Verpflichtungen nach Absatz 1, 2 oder 5 verstoßen. Bei gröblichen und wiederholten Verstößen ist vorzusehen, daß Apotheken von der Versorgung der Versicherten bis zur Dauer von zwei Jahren ausgeschlossen werden können.

(5) Die Krankenkassen oder ihre Verbände können mit der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen maßgeblichen Organisation der Apotheker auf Landesebene ergänzende Verträge schließen. Absatz 3 gilt entsprechend. Die Versorgung mit in Apotheken hergestellten parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten kann von der Krankenkasse durch Verträge mit Apotheken sichergestellt werden; dabei können Abschläge auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und die Preise und Preisspannen der Apotheken vereinbart werden. In dem Vertrag

nach Satz 1 kann abweichend vom Rahmenvertrag nach Absatz 2 vereinbart werden, dass die Apotheke die Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel so vorzunehmen hat, dass der Krankenkasse Kosten nur in Höhe eines zu vereinbarenden durchschnittlichen Betrags je Arzneimittel entstehen.

(5a) (...)

(5b) (...)

(5c) Für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln gelten die Preise, die zwischen der mit der Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisation der Apotheker und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen auf Grund von Vorschriften nach dem Arzneimittelgesetz vereinbart sind. (...)

(6) Die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker ist verpflichtet, die zur Wahrnehmung der Aufgaben nach Absatz 1 Satz 4 und Absatz 1a, die zur Herstellung einer pharmakologisch-therapeutischen und preislichen Transparenz im Rahmen der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 und die zur Festsetzung von Festbeträgen nach § 35 Abs. 1 und 2 oder zur Erfüllung der Aufgaben nach § 35a Abs. 1 Satz 2 und Abs. 5 erforderlichen Daten dem Gemeinsamen Bundesausschuss sowie dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen zu übermitteln und auf Verlangen notwendige Auskünfte zu erteilen. Das Nähere regelt der Rahmenvertrag nach Absatz 2.

(7) Kommt der Rahmenvertrag nach Absatz 2 ganz oder teilweise nicht oder nicht innerhalb einer vom Bundesministerium für Gesundheit bestimmten Frist zustande, wird der Vertragsinhalt durch die Schiedsstelle nach Absatz 8 festgesetzt.

(8) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker bilden eine gemeinsame Schiedsstelle. Sie besteht aus Vertretern der Krankenkassen und der Apotheker in gleicher Zahl sowie aus einem unparteiischen Vorsitzenden und zwei weiteren unparteiischen Mitgliedern. Über den Vorsitzenden und die zwei weiteren unparteiischen Mitglieder sowie deren Stellvertreter sollen sich die Vertragspartner einigen. Kommt eine Einigung nicht zustande, gilt § 89 Absatz 3 Satz 4 und 5 entsprechend.

(9) Die Schiedsstelle gibt sich eine Geschäftsordnung. Die Mitglieder der Schiedsstelle führen ihr Amt als Ehrenamt. Sie sind an Weisungen

nicht gebunden. Jedes Mitglied hat eine Stimme. Die Entscheidungen werden mit der Mehrheit der Mitglieder getroffen. Ergibt sich keine Mehrheit, gibt die Stimme des Vorsitzenden den Ausschlag. Klagen gegen Festsetzungen der Schiedsstelle haben keine aufschiebende Wirkung.

(10) Die Aufsicht über die Geschäftsführung der Schiedsstelle führt das Bundesministerium für Gesundheit. Es kann durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates das Nähere über die Zahl und die Bestellung der Mitglieder, die Erstattung der baren Auslagen und

die Entschädigung für Zeitaufwand der Mitglieder, das Verfahren sowie über die Verteilung der Kosten regeln.⁸

Literatur

1 Gemeinsamer Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL. §9, Abs 2 in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009. Bundesanzeiger 2009, Nr. 49a. Letzte Änderung: 19. April 2012. veröffentlicht BAnz AT 11.07.2012, B1 in Kraft getreten am 12. Juli 2012. 2013
 2 Buhmann C et al., Akt Neurol 2013; 40: 333-337
 3 Borgheini G, Clin Ther 2003; 25: 1578-1592
 4 European Medicines Agency (EMA): Guideline on the investigation of bioequivalence. In: Committee for medicinal products for human use (CHMP) Editor 2010; 1-27
 5 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V., Gute Substitutionspraxis (GSP) Leitlinie, 3, 2002
 6 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V., Gute Substitutionspraxis (GSP) Leitlinie, 3, 2002; aktualisiert 24.2.2014
 7 5 Goetze O et al., Neurosci Lett 2005; 375: 170-173
 8 13 Pahwa R et al., Mov Disord 1996; 11: 427-430
 9 Pahwa R et al., Neurology 1994; 44(A): 244
 10 Online-Publikation; siehe www.parkinson-vereinigung.de; zuletzt aufgerufen am XX.09.2014
 11 Go CL et al., Park Relat Disord 2011; 17: 308-312
 12 Rief W et al., Clin Pharmacol Ther 2011; 90 : 722-726
 13 Stathis P et al., Eur J Neurol 2013; 20(3): 527-533
 14 Wemhoner G, Frehe M, Dtsch Med Wochenschr 2004 ; 129 : 327-329

ZERTIFIZIERUNGSFRAGEN

Zertifizierungsfrage 1:
Was muss ein Generikum vs. Original laut AM-RL nicht(!) erfüllen?

- A Gleiche Menge des Wirkstoff
- B Gleiche Art des Wirkstoff
- C Gleiche Art der Verabreichung
- D Gleiche therapeutische Wirksamkeit
- E Gleiches Aussehen

Zertifizierungsfrage 2:
Für die Generika-Zulassung erforderlich sind

- A ein klinisches Studienprogramm
- B mind. eine eigene klinische Studie
- C mind. zwei eigene klinische Studien
- D eine Untersuchung an Gesunden
- E keinerlei Studiennachweise

Zertifizierungsfrage 3:
Nach welchen Parametern bestimmt die EMA im Allgemeinen die Bioäquivalenz?

- A nur AUC und C_{max}
- B nur AUC und T_{max}
- C nur C_{max} und T_{max}
- D AUC, C_{max} und T_{max}
- E keine Antwort ist richtig

Zertifizierungsfrage 4:
Welche Parameter fordert die EMA für die Bioäquivalenz eines Generikums

- A nur AUC und C_{max}
- B nur AUC und T_{max}
- C nur C_{max} und T_{max}

- D AUC, C_{max} und T_{max}
- E keine Antwort ist richtig

Zertifizierungsfrage 5:
Welche Schwankungsbreite darf die AUC eines Generikums vs. Original lt. EMA haben?

- A 20% nach oben
- B 55% nach oben
- C 25% nach unten
- D 20% nach oben/25% nach unten
- E 20% nach unten/25% nach oben

Zertifizierungsfrage 6:
Die Prüfung nur einer einzigen Dosisstärke eines Generikums ist zulässig, wenn 4 Bedingungen erfüllt sind. Welche gehört nicht(!) dazu?

- A Identischer Fertigungsprozess
- B Identische Galenik
- C Gleiche Bestandteile der verschiedenen Dosisstärken
- D Gleiches Mengenverhältnis von Hilfsstoffen und Wirksubstanz
- E Geeignete in-vitro-Zerfallsdaten

Zertifizierungsfrage 7:
Für die Einstufung als „Critical-Dose“-Medikament gilt, dass das therapeutische Fenster

- A schmal ist
- B normal, also mittelbreit ist
- C breit ist
- D breit oder schmal ist
- E nicht relevant ist

Zertifizierungsfrage 8:
Welche AUC-Schwankungsbreite empfahl das CHMP der EMA 2010 für „Critical dose“-Medikamente?

- A 125,00%
- B 111,11%
- C 90,00%
- D 55%
- E 21,11%

Zertifizierungsfrage 9:
In einer Umstellungsstudie (n = 86) traten unter L-Dopa-Generika nicht(!) vermehrt auf?

- A Einnahmefehler
- B Off-Zustände
- C orthostatische Hypotonien
- D Übelkeit und Erbrechen
- E alle Antworten sind richtig

Zertifizierungsfrage 10:
Will der Arzt einen Präparate-Austausch sicher ausschließen, muss auf dem Rezept vorhanden sein

- A nur ein handschriftlicher Vermerk
- B nur nicht angekreuztes „Aut idem“
- C nur angekreuztes „Aut idem“
- D nicht angekreuztes „Aut idem“ plus ein handschriftlicher Vermerk
- E angekreuztes „Aut idem“ plus ein handschriftlicher Vermerk

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

Zertifizierte Fortbildung

Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche

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

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



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

online unter www.neuro-depesche.de/CME

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

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

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

Kennziffer dieser Ausgabe: **ND102014**

Review-Board

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

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

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

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



1 CME-PUNKT

TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Bitte deutlich ankreuzen (Einsendeschluss **15. Dezember 2014**)

| | A | B | C | D | E |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. S. 26 Was muss ein Generikum ... | <input type="checkbox"/> |
| 2. S. 26 Für die Generika-Zulassung ... | <input type="checkbox"/> |
| 3. S. 26 Nach welchen Parametern ... | <input type="checkbox"/> |
| 4. S. 26 Welche Parameter fordert ... | <input type="checkbox"/> |
| 5. S. 26 Welche Schwankungsbreite ... | <input type="checkbox"/> |
| 6. S. 26 Die Prüfung nur einer einzigen ... | <input type="checkbox"/> |
| 7. S. 26 Für die Einstufung als ... | <input type="checkbox"/> |
| 8. S. 26 Welche AUC-Schwankungsbreite ... | <input type="checkbox"/> |
| 9. S. 26 In einer Umstellungsstudie ... | <input type="checkbox"/> |
| 10. S. 26 Will der Arzt einen ... | <input type="checkbox"/> |

Ich habe alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet.

Ihre Zustellnummer (wenn vorhanden)

(die fettgedruckte auf dem Adresseticket)

7

EFN-Barcode-Aufkleber

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

Neuro-Depesche

Nr. 10 / 2014

VNR: 2760909005366290011

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

Datum

Jörg Lellwitz (Arzt)

Chefredakteur Neuro-Depesche

GFI.

Gesellschaft für medizinische Information
Paul-Wassermann-Str. 15

81829 München

Name, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort

e-mail

Ort, Datum

Unterschrift

GFI verpflichtet sich, die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes einzuhalten.

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

GEMEINSAM DURCH LICHT UND SCHATTEN

GEMEINSAM GEHEN. DURCH HELLE UND DUNKLE MOMENTE.

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

Bezeichnung: Rebif[®] 8,8 Mikrogramm / Rebif[®] 22 Mikrogramm / Rebif[®] 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Rebif[®] 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif[®] 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif[®] 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif[®] 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif[®] 8,8 Mikrogramm / Rebif[®] 22 Mikrogramm / Rebif[®] 44 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Deutschland:** Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** **Fertigspritzen:** Jede Fertigspritze Rebif[®] 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif[®] 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. **Patronen:** Jede Patrone Rebif[®] 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif[®] 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif[®] 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif[®] 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Fertigpen:** Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif[®] 44 Mikrogramm, 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) **zusätzlich:** einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiphen 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 an d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben): **Sehr häufig:** Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. **Häufig:** Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. **Gelegentlich:** Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, 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 thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom, Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Zellulitis an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Vorübergehende neurolog. Symptome (z.B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Geschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiphen Sklerose imitieren können. Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendl. im Alter von 2–17 Jahren, die Rebif[®] 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentl. erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Injektionslösung in einer Fertigspritze/einem Fertigpen:** Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig.**

Merck Serono GmbH | Alsfelder Straße 17 | D-64289 Darmstadt | Merck Serono ist eine Sparte von Merck
Tel.: 0800-7 32 43 44 | Fax: 0800-100 51 76 | www.merckserono.de | info@merckserono-servicecenter.de

 Merck Serono

Merck Serono ist eine
Sparte von Merck

 MERCK