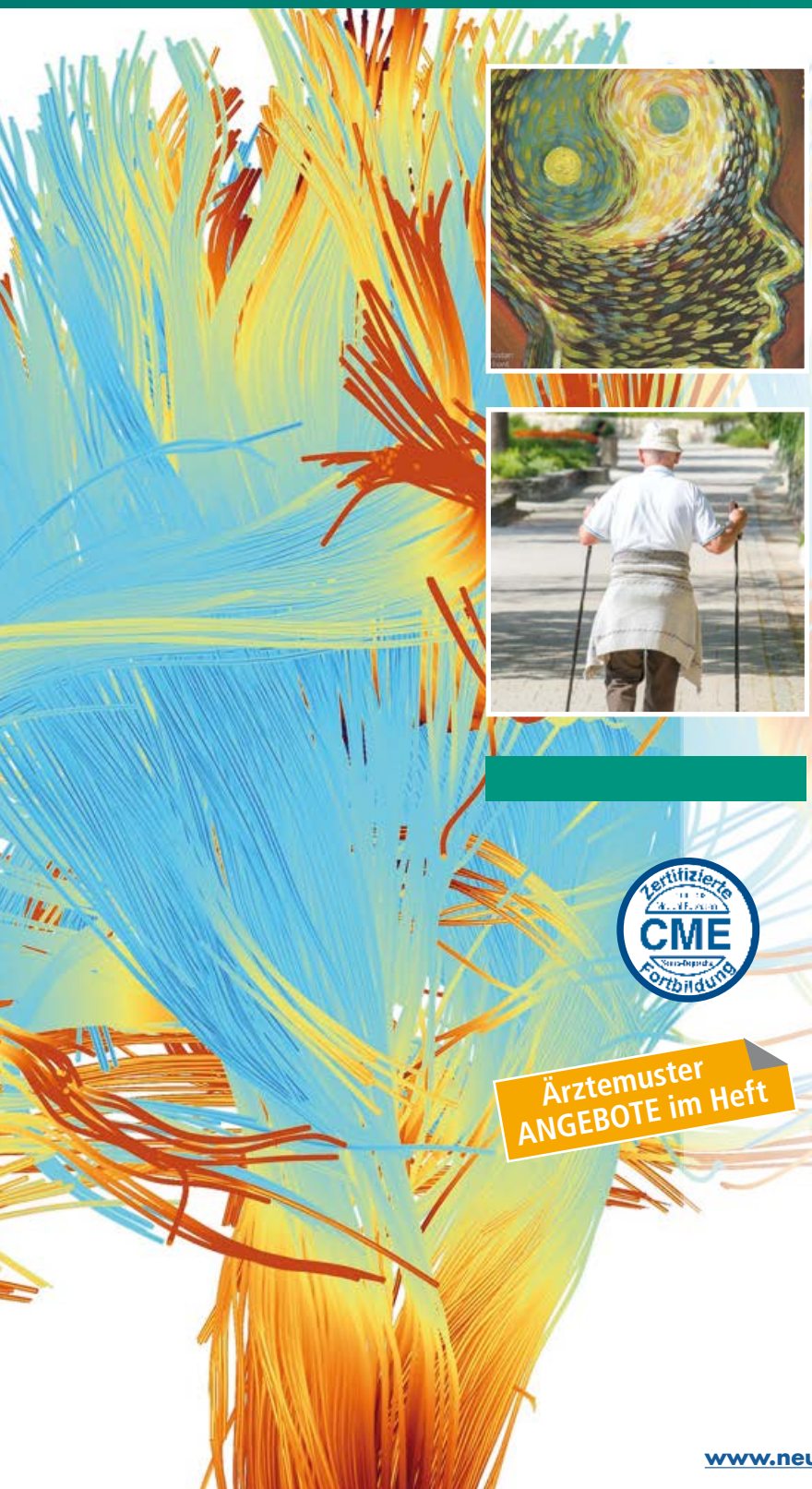
20. Jahrgang, 12. Juli 2017

7-8/2017

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



AHS 2017 in Boston

Was gab es Neues auf dem 59th Annual Scientific Meeting der American Headache Society (AHS)? CGRP-Antikörper zur Prävention der Migräne waren definitiv das Highlight des Treffens.

Kongressbericht 10

Parkinson: $A\beta_{42}$ und Gangstörungen

β-Amyloid spielt bei frühem Morbus Parkinson eine Rolle: L-Dopa-refraktäre Gangstörungen werden prädiziert.

Neurology 8

Multiple Sklerose

Wirkt Minocyclin bei klinisch isoliertem Syndrom (KIS)? Ja, aber... *N Engl J Med* 13

tDCS des dorsolateralen Präfrontalkortex gegen MS-Fatigue *J Neurol Sci* 16

Zertifizierte CME Fortbildung

Ärztemuster ANGEBOTE im Heft

Affektive Störungen

FDA-Antidepressiva-Studien: Nimmt die Placebo-Response zu? *World Psychiatry* 20

Schlaganfall

microRNA's – ein neuer, revolutionärer Therapieansatz? *J Stroke* 25

Auf dem Weg aus der aktiven MS

Kontrolle ohne MS-Dauermedikation[1–3,#]

- Jahrelange Schub- und Progressionsfreiheit[1]
- Verbesserung von Behinderungen[1]
- Normalisierung der Hirnatrophierate[2,*]
- Behandelbare Nebenwirkungen[3]

LEMTRADA®
alemtuzumab 12mg IV

Aussage gilt für die meisten Patienten; 68 % bzw. 60 % der Patienten erhielten über 5 Jahre keine weitere Behandlungsphase mit LEMTRADA®.[2] ***** Ab Jahr 1 reduzierte sich die Atrophierate nach der Behandlung mit Alemtuzumab auf eine vergleichbare Rate wie bei Gesunden beschrieben.[4] **1** Havrdova E et al., CONy 2016, Lisbon, Portugal, Poster, http://www.comtecmed.com/cony/2016/Uploads/Editor/Abstracts/MS/Havrdova%20MS.pdf (Letzter Zugriff: 16.08.2016) **2** Selmaj KW et al., CONy 2016, Lisbon, Portugal, Poster, http://www.comtecmed.com/cony/2016/Uploads/Editor/Abstracts/MS/Selmaj%20MS.pdf (Letzter Zugriff: 16.08.2016) **3** Fachinformation LEMTRADA®, Stand: Juni 2016 **4** De Stefano N et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87(1):93–99

LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkst.:** Alemtuzumab. **Zusammens.:** 1 Durchstechfl. à 1,2 ml enth.: 12 mg Alemtuzumab (10 mg/ml). Sonst. Bestandt.: $Na_2HPO_4 \cdot 2\,H_2O$, $Na_2EDTA \cdot 2\,H_2O$, KCl, KH_2PO_4, Polysorbat 80, NaCl, Wasser f. Injekt.-zwecke. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose m. aktiv. Erkrank., definiert durch klin. Befund od. Bildgebg. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Alemtuzumab od. sonst. Bestandt., HIV-Infektion. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Pat. müssen Packungsbeilage, Patientenkarte u. Leitfaden f. Pat. ausgehändigt bekommen u. üb. Risiken u. Nutzen d. Behandl. sowie Notwendigk. e. 48-Mo Nachbeobachtg informiert werden! Behandl. sollte v. e. in der MS-Behandl. erfahrenen Neurologen eingeleitet u. überwacht werden. Wirksamk. b. Kdr u. Jgdl. v. 0-18 J. nicht belegt, Anw. b. Kdr < 10 J. nicht angezeigt (keine Daten). Behandl. kann z. Bildg v. Autoantikörpern u. erhöht. Risiko f. Autoimmunerkrank. (inkl. idiopath. thrombozytopen. Purpura (ITP), Schilddrüsenerkr., Nephropathien (z.B. Goodpasture-Syndr.), Zytopenien führen! Bes. Vorsicht b. Pat. m. and. Autoimmunerkr. als MS u. malign. Erkrank. i. d. Anamnese. Infusionsassoziierte Reakt. (IAR) können auftreten, cave Überempfindl./anaphylakt. Reakt. An den ersten 3 Tg. jeder Behandl.-phase sollten Kortikosteroide als Prämed. verabreicht werden; zusätzl. Vorbehandl. m. Antihistaminika u./od. Antipyretika erwägen. Arzneimittel u. Ausrüstung z. Behandl. anaphylakt. u./od. schwerwieg. IAR bereithalten. Erhöhtes Infekt.-risiko; Listeriose/Listerienmeningitis mögl., zur Risikovermeid. Aufnahme v. rohem/nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse, unpasteurisierten Milchprodukt. bis mind. 1 Monat n. d. Behandlg. Vermeiden. Orale Prophylaxe gg. Herpes-Infekt. am 1. Tg e. Behandl.-phase u. bis mind. 1 Mo. nach Behandl. durchführen. B. weibl. Pat. jährl. HPV-Screening empfohlen. Vor Beg. d. Ther. Pat. auf Tbc u. ggfs. HBV u. HCV untersuchen, Impf. (z.B. VZV) müssen 6 Wo. vor Beg. d. Ther. abgeschlossen sein; keine Anw. v. viralen Lebendimpf. bei Pat., die kürzl. Lemtrada erhalten haben. **Fertilität, Schwangersch. u. Stillz.:** Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. bis 4 Mo. nach e. Behandl.-phase zuverlässige Verhütung anw. Begrenzte Daten währ. Schwangersch., nur anw., wenn pot. Nutzen d. pot. Risiken f. Fötus überwiegt. Nicht bek., ob Subst. i. Muttermilch übergeht, Stillen nicht empf. **Nebenw.:** Aus klin. Studien: *Infekt., parasit. Erkrank.:* Sehr häufig Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, häufig Infekt. d. unt. Atemw., Herpes zoster, Gastroenteritis, oral. Herpes, orale/vulvovag. Candidose, Grippe, Ohrinfekt., gelegentl. Zahninfekt., genit. Herpes, Onychomykose. *Blut, Lymphsyst.:* Sehr häufig Lymphopenie, Leukopenie, häufig Lymphadenopathie, gelegentl. ITP, Thrombozytopenie, erniedr. Hb- u. Hk-Werte. *Immunsyst.:* Häufig Zytokin-Freisetzungssyndr. *Endokrine Erkank.:* Häufig M. Basedow, Hyper-/Hypothyreose, Immunthyreoiditis, Struma, pos. Schilddrüsen-AK-Test. *Psyche:* Häufig Schlaflosigk., Ängstlichk., gelegentl. Depression. *Nerven:* Sehr häufig Kopfschm., häufig MS-Schub, Schwindelgef., Hypo-/Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, gelegentl. Gefühlsstörg, Hyperästhesie. *Augen:* häufig verschwomm. Sehen, gelegentl. Konjunktivitis. *Ohr u. Labyrinth:* häufig Vertigo. *Herz:* häufig Tachy- u. Bradykardie, Palpitationen. *Gefäße:* Sehr häufig Hitzegef., häufig Hypo- u. Hypertonie. *Atemw., Brustr., Mediast.:* häufig Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Schm. i. Oropharynx, gelegentl. Engegef. im Hals, Schluckauf, Rachenreiz. *GIT:* Sehr häufig Übelk., häufig Abdominalschm., Erbrech., Diarrhö, Dyspepsie, Stomatitis, gelegentl. Obstipat., gastroösophag. Reflux, Zahnfl.-bluten, Dysphagie. *Leber u. Galle:* gelegentl. erhöhte AST-Werte. *Haut, Unterhautzellgew.:* Sehr häufig Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, häufig general. Ausschlag, Erythem, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne, gelegentl. Blasenbildg, nächtl. Schweißausbrüche. *Skelettmskl., Bindegew., Knochen:* Häufig Myalgie, Mskl.-schwäche, Arthralgie, Rücken- u. Nackenschm., Schm. i. Extremität, Mskl-spasmen. *Niere, Harnwege:* Häufig Proteinurie, Hämaturie. *Geschlechtsorg, Brustdrüse:* häufig Menorrhagie, unregelmäß. Menstruation, gelegentl. Zervixdysplasie, Amenorrhoe. *Allgemein:* Sehr häufig Pyrexie, Ermüdg, häufig Beklemmungsgef., Schüttelfrost, Schmerz, periph. Ödeme, Asthenie, grippeähnl. Erkr., Unwohls., Schm. a. Inf.-stelle. *Untersuch.:* Gelegentl. erniedr. Gewicht. *Verletz., Vergift. u. d. Eingriff bed. Komplikat.:* Häufig Prellung. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **Genzyme Therapeutics Ltd,** 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Juni 2016 (GZDE.LEMT.16.07.0797)

1603_LEM_A–GZDE.LEMT.16.08.0984

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

Digitale Lust – digitale Last

Liebe Leserin, lieber Leser,

Informationen jedweder Art einholen, mit SMS und Emails kommunizieren, Tickets ordern, Filme schauen, Musik hören, und und, und – Smartphones, Tablets und andere mobile internetfähige Geräte können das Leben zweifellos erleichtern. Und zahlreiche Apps medizinischer Art – vom Erinnern an die Medikamenteneinnahme über kardiovaskuläres Selbstmonitoring bis zur ärztlichen Bewertung von Kommunikations- und Bewegungsprofilen zur Erkennung psychiatrischer Störungen – unterstützen uns, mal weniger, mal mehr. Ein Beispiel, die Beurteilung einer Smartphone-Abhängigkeit mittels einer App, finden Sie auf unserer „Dritten Seite“ (S. 6).

Damit sind wir beim Thema: Laut einer jüngst erschienenen Studie des BZGA gibt es derzeit in Deutschland etwa 270 000 „Internetsüchtige“, gegenüber 2011 eine Verdoppelung. Es sind gerade die Kinder und Jugendlichen, und es sind besonders die Smartphones, die diesen Trend ausmachen. Menschen zwischen 12 und 25 Jahren sind – außerhalb von Schule, Ausbildung, Beruf – wöchentlich im Durchschnitt 22 Stunden online. Ja, das ist fast ein ganzer Tag pro Woche, in der gechattetet, mehr oder weniger ziellos gesurft oder gespielt wird. Etwa 36% der männlichen Jugendlichen spielen täglich Computerspiele, bei den Mädchen machen das 11%. Die Drogenbeauftragte *Marlene Mortler*: „Gerade Jugendliche müssen lernen, das Netz selbstbestimmt und im richtigen Maß zu nutzen. Sonst besteht die Gefahr, dass für das reale Leben neben dem virtuellen kein Platz mehr bleibt.“ Stimmt! Irgendwie passt dazu die Meldung, dass immer mehr Kinder ertrinken, weil sie nicht richtig schwimmen können. Also spezialisieren Sie sich, der Therapiebedarf wird gewaltig!

Auch die Neurologen kommen nicht zu kurz: Beim Kopfschmerz erleben wir gerade einen Boom wie vor fast 20 Jahren bei den Dopaminagonisten. Gleich vier neue Antikörper zur Migräneprophylaxe drängen zum Wohle der Patienten zur Zulassung. Lesen Sie die neuesten Erkenntnisse zu den CGRP-Therapien in unserem Bericht vom Kongress der American Headache Society (AHS) in Boston (S. 10).

Zum Schluss noch ein Tipp, um die Medizinerjugend nicht aus dem Blick zu verlieren: https://medimeisterschaften.com („Nur die Liebe zählt“). Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen (offline wie online) eine anregende Lektüre.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de

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

&

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

Hier registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

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

Die Kombination aus kognitiver und körperlicher Aktivität bei den populären „Exergames“ können die kognitiven Leistungen maßgeblich steigern.

Seite 6

Stanmore E et al.: The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: A meta-analysis.... Neurosci Biobehav Rev 2017; 78: 34-43]

Zur Sicherheit diverser Antiepileptika bei Schwangeren im Hinblick auf Fehlbildungen der Neugeborenen und die Spontanaborte gibt eine Netzwerk-Metaanalyse Aufschluss.

Seite 12

Veroniki AA et al.: Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy ... BMC Med 2017; 15(1): 95 [Epub 5, Mai; doi: 10,1186/s12916-017-0845-1]

DIE DRITTE SEITE

Patienten und gesunde Ältere: Verbessern „Exergames“ die Kognition? 6

„Tensor-Faktorisierung“ und „Membership vectors“: Smartphone-Abhängigkeit gut einschätzbar 6

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Parkinson-Frühstadium: $A\beta_{42}$ prädiziert Gangverschlechterung 8

Regelmäßige körperliche Übungen: Beweglichkeit und Lebensqualität gebessert 8

Schlafstörungen: Kognitive Probleme bei Patienten mit RBD 9

Safinamid als Zusatztherapie: Dualer Ansatz bessert Motorik und nichtmotorische Symptome 9

KONGRESS

59th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS), Boston, 08.–11. Juni 2017 10

KOPFSCHMERZ

▶ **CME:** Akuttherapie bei Analgetika-induziertem Kopfschmerz (MOH) – Nach dem Entzug: Helfen Methylprednisolon und Paracetamol? 11

EPILEPSIE

▶ **CME:** Netzwerk-Metaanalyse zu Antiepileptika in der Schwangerschaft: CAVE: Fehlbildungsrisiko teils stark erhöht 12

MULTIPLE SKLEROSE

Klinisch isoliertes Syndrom: Minocyclin verhindert die Konversion zur MS – aber nicht auf Dauer 13

Ocrelizumab verringert MS-Aktivität und Progression: Viele RMS- und PPMS-Patienten erreichen neuen Endpunkt NEPAD 13

tDCS des dorsolateralen Präfrontalkortex: Neuer Ansatz gegen die Fatigue 16

Individualisierte Therapie der MS: Reversible Modulation des Immunsystems mit Daclizumab 16

ADHS

Hämodynamik in der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS): Unterschiedliche Effekte von ATX und MPH im Präfrontallappen 18

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

▶ **CME:** Neue Konzepte im RLS-Management: Wichtiger Wechsel in den Ersttherapie-Empfehlungen? 19

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

▶ **CME:** FDA-Reviews ausgewertet: Zunehmende Placebo-Response in Antidepressiva-Studien? 20

Fallbericht: Therapierefraktäre bipolare Störung mit Suizidalität: Schnelle Remmission unter Ketamin – allerdings nur für kurze Zeit 20

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

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

Foto: Titelbild: mauritius-images, Jamrooferpix – Fotolia.com, Seiten 4 und 5: mauritius-images, Kallm – Fotolia.com, Jürgen Fälchle – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Der Cannabis-Konsum in Europa weitet sich aus. Das European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction untersuchte jetzt, ob auch die Cannabis-Behandlungen zunehmen.

Seite 22

Montanari L et al.: Cannabis use among people entering drug treatment in Europe: a growing phenomenon? Eur Addict Res 2017; 23(3): 113-21

SUCHT

▶ **CME:** EMCDDA-Übersicht zum Cannabis-Konsum: Immer mehr Therapiesuchende in Europa **22**

DEMENZIELLE SYNDROME

Schon bei leichter Demenz: Erhöhen depressive Symptome die Mortalität? **23**

SCHIZOPHRENIE

▶ **CME:** Weiße und graue Substanz: Kleinere Volumina – stärkere Psychopathologie **24**

^{1}H-MRS-Studien ausgewertet: Senken Antipsychotika die Glutamat-Spiegel? **24**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** Ein neuer, revolutionärer Therapieansatz? microRNA's bei ischämischem Schlaganfall **25**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **11**

IM FOKUS **12**

SITE-SEEING **19**

STENO **22**

IMPRESSUM **25**

IMPRESSUM **26**

MED-INFO **26**

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

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:
Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Patienten und gesunde Ältere

Verbessern „Exergames“ die Kognition?

Britische Forscher prüften anhand einer Metaanalyse, ob sog. „Exergames“ (Computer-/Konsolen-Spiele, bei denen die Spieler zur Steuerung mehr oder weniger stark körperlich agieren müssen) einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben. Sie schlossen dabei Studien an diversen Patientengruppen und auch älteren Gesunden ein.

Es konnten 17 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 926 Personen identifiziert werden, in denen die 464 Probanden der Interventionsarme die obere und/oder untere Körperhälfte einsetzen mussten (z. B. mit Nintendo Wii, sensitiven Fußplattformen etc.; Joysticks und Hand-Controller waren ausgeschlossen).

Die Teilnehmer waren durchschnittlich 69 Jahre alt und zur Hälfte männlich. Es handelte sich größtenteils um ältere Gesunde (neun Studien), sechs Studien (je zwei) schlossen Patienten mit Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson und Schizophrenie ein. An je einer Studie hatten Patienten mit Mild cognitive impairment (MCI) und solche mit Schlaganfall teilgenommen. Eine Studie wurde mit gesunden Jugendlichen und eine an einer gemischten Gruppe Kranker und Gesunder durchgeführt.

Metaanalytisch ausgewertet wurden die Effekte eines „Exergamings“ auf die globale Kognition („g“; jegliche Veränderung validierter kognitiver Skalen) und spezifische kognitive Domänen wie Arbeitsgedächtnis, Inhibitionskontrolle, Aufmerksamkeitswechsel und rationales Denken/Problemlösung sowie räumlich-visuelle Leistungen, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit etc.

Die Metaanalysen ergaben – trotz einer erheblichen Heterogenität unter den 17 Studien (I^2: 66,5%;) gegenüber den Kontrollen eine signifikant verbesserte globale Kognition (g = 0,436; 95%-KI: 0,18–0,69; $p = 0,001$). Dies war auch der Fall, wenn nur die 12 Studien (n = 758) ohne Warteliste-Kontrollgruppen (g: 0,363; $p = 0,020$) und jene neun (n = 632) mit einer aktiven Kontrolle (i.e. mit einer körperlichen Aktivität) (g: 0,435; $p = 0,03$) berücksichtigt wurden.

KOMMENTAR

Die immer populäreren, in der Freizeit/zur Unterhaltung eingesetzten „Exergames“ können die kognitiven Leistungen bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und bei älteren Gesunden maßgeblich steigern. Die Kombination aus kognitiver und körperlicher Aktivität bei diesen Spielen könnte sich – bei Replikation in größeren Studien – als eine neue Therapiestrategie erweisen.

Darüber hinaus wurde die Besserung der Kognition in beiden Studienpopulationen festgestellt, sowohl in den sieben Studien mit Patienten mit kognitionsbeeinträchtigenden Krankheiten als auch bei den zehn mit gesunden älteren Teilnehmern (je $p < 0,05$). Die Effekte waren zudem in kürzeren und längeren Studien (< 12 vs. ≥ 12 Wochen) signifikant.

Die Domänen-spezifische Auswertung zeigte, dass sich bei den „Exergamern“ die exekutiven Funktionen, die Inhibitionskontrolle, die Flexibilität bei Aufgabenwechseln, Aufmerksamkeit und räumlich-visuelle Leistungen verbessert hatten. Verbales und räumliches Lernen/Gedächtnis zeigten dagegen keine Effekte. **HL**

M Stanmore E et al.: The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: A meta-analysis of randomized controlled trials. Neurosci Biobehav Rev 2017; 78: 34-43

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170901

„Tensor-Factorization“ und „Membership vectors“

Smartphone-Abhängigkeit gut einschätzbar

Exzessive Smartphone-Nutzung verursacht persönliche und soziale Probleme bis hin zu einer klinischen Abhängigkeitssymptomatik. Nun wurden anhand einer speziellen App Smartphone-Nutzerdaten erfasst, um mittels eines komplexen Prädiktionsalgorithmus eine Suchtentwicklung zu erkennen.

Von 48 Smartphone-Nutzern (nur Android-Geräte) wurden zwischen März 2016 und Jan. 2017 insgesamt 41 683 „Logs“ ausgewertet. Diese betrafen den Einsatz verschiedener entsprechender Apps am Tage und in der Nacht sowie dessen Dauer. Die Teilnehmer im Alter zwischen 20 und 39 Jahren wurden nach der Korean Smartphone Addiction Proneness Scale for Adults (S-Scale) und einem persönlichen (offline) Interview durch einen Psychiater und einen klinischen Psychologen einer Abhängigen- (SUD, n = 25) und einer Kontrollgruppe (SUC, n = 23) zugeordnet.

Mithilfe einer Tensor-Faktorisierung wurden sechs relevante Nutzungsmuster definiert. Für alle sechs war die Nutzungsdauer in der SUD-Gruppe signifikant länger als in der SUC-Gruppe. Am größten war der Unterschied bei der Nutzung von Unterhaltungs-Apps (36,1 vs. 10,5 Min.; am häufigsten zwischen Mitternacht und 5 Uhr morgens). Es folgten Gaming in der Nacht (30,8 vs. 6,3 Min.), soziales Networking (SN) am Tage (29,3 vs. 8,9 Min.), allgemeines Websurfing (21,7 vs. 8,1 Min.), SN in der Nacht (24,2 vs. 12,7 Min.) und – mit dem geringsten absoluten Unterschied – mobiles Shoppen (6,3 vs. 3,4 Min.).

Die sog. „Membership vectors” dieser sechs Muster ergaben eine signifikant bessere Prädiktionsleistung für die klinisch erfasste Smartphone-Abhängigkeit als die jeweiligen Rohdaten. Die Area under the Curve (AUC) in diesem Modell betrug 0,8183, die AUC der Rohdaten nur 0,7068. Die Genauigkeit der Vorhersage war um ca. 6,5% größer. **JL**

KOMMENTAR

Die Identifikation und komplexe mathematische Auswertung der Nutzungsmuster erwies sich als effektiv, um eine Smartphone-Abhängigkeit zu erfassen bzw. zu prädizieren. Sie waren gewöhnlichen Auswertungen der zumeist „verrauschten” und daher schlecht interpretierbaren Nutzungsdaten überlegen. Die Methode könnte, so die Autoren, auch der Therapiekontrolle dienen.

S Choi J et al.: Smartphone dependence classification using tensor factorization. PLoS One 2017; 12(6): e0177629 [Epub: 21. Juni; doi: 10.1371/journal.pone.0177629]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170902

Foto: mauritius-images

©GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:
Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Parkinson-Frühstadium

$A\beta_{42}$ prädiziert Gangverschlechterung

Eine Neurologen-Gruppe untersuchte prospektiv, ob verschiedene Liquor-Proteine von Parkinson-Patienten im frühen Krankheitsstadium Einfluss auf das Fortschreiten L-Dopa-resistenter Gangstörungen haben. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen der Progression und den β-Amyloid-Konzentrationen.

Bei 108 motorisch noch wenig beeinträchtigten Parkinson-Patienten (Durchschnittsalter ca. 70 Jahre), die ihre Diagnose median vor fünf Monaten erhalten hatten, und 130 altersentsprechenden Kontrollen wurden 16 Gangparameter mittels einer computerisierten Gehmatte (GAITRite) wiederholt quantitativ analysiert. In einer Subgruppe von 44 Patienten erfolgte eine Lumbalpunktion zur quantitativen Bestimmung verschiedener potenzieller Biomarker im Liquor: β-amyloid 1-42 und 1-40 ($A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$), Gesamt-tau- (t-tau) und phosphoryliertes tau-Protein ($p\text{-}tau_{181}$) sowie α-Synuclein (αSyn). Primärparameter war eine trotz optimierter Medikation auftretende maßgebliche Verschlechterung verschiedener Gangmerkmale über die nächsten 36 Monate.

Während sich die objektiven Gangcharakteristika bei den Kontrollen nicht verschlechterten, kam es bei den Parkinson-Patienten im einfachen Gehtest (single task) zu einer Zunahme der L-Dopa-resistenten Gangstörungsmerkmale: Jährlich verschlechterte sich die Variabilität der Schrittzeit um 4,5%, der Schrittlänge um 5,7% und der Schrittbreite um 3,4%. Bei gleichzeitigem Kognitiontstest (dual task) betrug die Verschlechterung der Schrittzeit-Variabilität 5,7% pro Jahr.

Niedrige Baseline-Liquorkonzentrationen von $A\beta_{42}$ (und in geringerem Ausmaß auch von $A\beta_{40}$) prädizierten verschlechterte Gangmerkmale in den nächsten 41 Monaten (median). Sie erklärten unabhängig von anderen Variablen bis zu 12% der Varianz von Schrittzeit (im single task) und Schrittlänge (im dual task).

Interessanterweise waren diese Zusammenhänge unabhängig vom Lebensalter und der – bei den Patienten deutlich stärker beeinträchtigten – kognitiven Leistungsfähigkeit (nach MoCA). Auch die Unterscheidung nach Akinese- und Tremor-dominantem Parkinson-Subtyp hatte keinen signifikanten Einfluss.

Die Liquorspiegel an t-tau und p-tau181 dagegen zeigten, anders als angenommen, keine signifikanten Relationen mit der Gangverschlechterung, ebenso wenig wie die αSyn-Konzentrationen. **JL**

S Rochester L et al.: Decrease in Aβ42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease. Neurology 2017; 88(16): 1501-11
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170879

KOMMENTAR

Die aktuellen Ergebnisse sprechen für eine Rolle der – bei Alzheimer-Demenz prominenten – Amyloid-Pathologie in den neuronalen Netzen, die für die Bewegungskontrolle der Parkinson-Patienten zuständig sind. So könnte ein gestörter Aβ-Metabolismus bei Patienten in frühen Parkinson-Stadien ein Biomarker für L-Dopa-refraktäre Gangstörungen sein. Darüber hinaus könnte der Aβ-Stoffwechsel aber auch ein interessantes neues Therapie-Target sein, um Gangproblemen (und evtl. Stürzen) vorzubeugen. Kritisch anzumerken ist, dass der Aβ-Zusammenhang nur bei sehr wenigen der 16 GAITRite-Merkmale signifikant war.

Frage 1: Welches Liquor-Protein prädizierte die Gangstörung am besten?

- ☐ **A** $A\beta_{42}$
- ☐ **B** $A\beta_{40}$
- ☐ **C** t-tau
- ☐ **D** $p\text{-}tau_{181}$
- ☐ **E** αSyn

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

Regelmäßige körperliche Übungen

Beweglichkeit und Lebensqualität gebessert

In einer Studie über zwei Jahre wurde untersucht, inwieweit regelmäßige körperliche Übungen Motorik und Lebensqualität von Parkinson-Patienten verbessern können.

Aus der National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative (NPF-QII) wurden 3408 Teilnehmer nach Patienten mit körperlichen Übungen ≥ 2,5 h/Woche und solchen mit Übungen < 2,5 h/Woche unterteilt.

Nach zwei Jahren wiesen die regelmäßig Übenden geringere Verschlechterungen der mit dem Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) erfassten Lebensqualität und der mit dem Timed Up and Go (TUG) ermittelten Beweglichkeit auf als die Vergleichsgruppe ($p < 0,05$): Die Nicht-Übenden verschlechterten sich durchschnittlich pro Jahr um 1,37 Punkte im PDQ-39 und um 0,47 Sek. im TUG. Bei den Übenden nahmen die Lebensqualität dagegen nur um 0,16 PDQ-Punkte und die Beweglichkeit nach TUG nur um 0,04 Sek. zu.

Eine Anstieg der wöchentlichen Übungszeit um 30 Min ging einher mit einer jährlichen Zunahme um 0,16 PDQ-39-Punkte und einer Verbesserung im TUG um 0,04 Sek einher (je $p < 0,0001$). Interessanterweise war dieser Effekt des Übens auf die Lebensqualität bei den fortgeschritten erkrankten Parkinson-Patienten (Hoehn & Yahr-Stadium 4–5) signifikant größer als bei den Patienten in früheren Krankheitsstadien (H&Y: 1–2,5) (-0,41 vs. -0,14 Punkte; $p < 0,02$). **HL**

S Rafferty MR et al.: Regular exercise, quality of life, and mobility in parkinson's disease: a longitudinal analysis of .... J Parkinsons Dis 2017; 7(1): 193-202
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170880

KOMMENTAR

Körperliche Übungsaktivität ging bei den Parkinson-Patienten mit kleinen, aber signifikanten Anstiegen der Lebensqualität und der Bewegungsfähigkeit einher. Dass Patienten in späteren Stadien von einem höheren Anstieg der Lebensqualität profitieren, spricht dafür, auch diese Patienten zur Bewegung zu ermutigen bzw. sie anzuleiten.

Foto: Jamrooferpix –Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Schlafstörungen

Kognitive Probleme bei Patienten mit RBD

Verschlechtern alle oder bestimmte Schlafstörungen die kognitiven Funktionen von Parkinson-Patienten? Dass dies für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder; RBD) zutrifft, belegt jetzt eine chinesische Studie.

Schlafstörungen wie Insomnie, Schlaffragmentierung, Schlafapnoe, RLS, nächtliche Enuresis und RBD stellen bei PD-Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen dar. In die Studie wurden 96 PD-Patienten, 76 Patienten mit primären Schlafstörungen (primSS) und 66 gesunde Kontrollen aufgenommen. Von den PD-Patienten litten 69 unter Schlafstörungen (PD-SD), 30 nicht (PD-NSD). Der Schlaf wurde anhand der Parkinson`s Disease Sleep Scale (PDSS-2), des Pittsburgh Schlafqualitäts-Indexes (PSQI) und der Epworth Sleepiness Skala (ESS), die Kognition anhand von MMST und Montreal Cognitive Assessment (MoCA) bewertet.

Nach PSS-2 und PSQI unterschieden sich die PD-SD- und die PD-NSD-Gruppe wie erwartet beträchtlich. Keine Unterschiede ergaben sich hinsichtlich ESS-Wert, Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, UPDRS-III-Wert, H&Y-Stadium, HAMA- und HAMD-Werten sowie den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Zwischen den vier Gruppen zeigten sich in der Kognition signifikante Unterschiede. So lag der MMST-Wert bei den PD-SD- und den primSS-Patienten bei 25,48 bzw. 27,15 (vs. 28,44 bzw. 28,92 bei den PD-NSD-Patienten und der Kontrollgruppe). Die MoCA-Scores betrugen 19,00 bzw. 22,54 (vs. 25,50 bzw. 27,00). Ähnlich war das Ergebnis für die kognitive Gesamtfunktion (MMST plus MoCA) und die MoCA-Subskalen.

Die kognitiven Funktionen der PD-SD-Patienten waren signifikant stärker beeinträchtigt als beidenen der primSS-Gruppe. Die PD-SD-Patienten mit einer RBD wiesen die niedrigere Werte für MoCA und MoCA-Subtest zur Aufmerksamkeit auf als jene mit einer Insomnie (17,62 vs. 20,07 bzw. 3,95 vs. 4,93). **GS**

KOMMENTAR

Neurologen sollten Parkinson-Patienten auf etwaige Schlafstörungen untersuchen. Möglicherweise lässt sich durch frühe Intervention auch das Risiko für kognitive Beeinträchtigungenverringern. Besonders schädlich scheint sich eine RBD auszuwirken.

S Huang J et al.: Cognitive function characteristics of Parkinson's disease with sleep disorders. Parkinson Dis 2017 [Epub 18. April; doi: org/10.1155/2017/4267353]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170881

Safinamid als Zusatztherapie

Dualer Ansatz bessert Motorik und und nicht-motorische Symptome

Fortgeschritten erkrankte Parkinson-Patienten benötigen oft eine Kombinationstherapie. Von dem dual, auf dopaminerge und nicht-dopaminerge Transmittersysteme wirkenden Safinamid als Add-on können Patienten mit motorischen Fluktuationen wie Wearing-Off umfassend profitieren. Dass auch nichtmotorische Symptome (NMS) ansprechen, erläuterten jüngst Parkinson-Spezialisten auf einem von Zambon unterstützten Satellitensymposium beim DPG-Kongress in Baden-Baden.

Das seit etwa zwei Jahren für Patienten im mittleren bis fortgeschrittenen Parkinson-Stadium verfügbare Safinamid weist einen bislang einzigartigen dualen Wirkansatz auf. Neben dopaminergen Effekten durch die MAO-Hemmung, erläuterte *Prof. Heinz Reichmann*, Dresden, wirkt Safinamid auch der glutamatergen Überaktivität durch Hemmung der abnormen Glutamatfreisetzung entgegen, die für Komplikationen wie Dyskinesien (mit)verantwortlich gemacht wird. In der Tat verringerten 100 mg/d Safinamid in der Studie 018 vorbestehende moderate bis schwerwiegende Dyskinesien signifikant (p = 0,0317). *Reichmann* betonte, dass das interaktionsarme,und gut verträgliche Safinamid u. a. auch kardial sicher ist, das QT-Intervall wird nicht verlängert. „Wir können Safinamid mit allen von uns Neurologen normalerweise verordneten Medikamenten einsetzen“, so der Experte, und „es ist keine Art von Monitoring notwendig“.

Wie *Prof. Wolfgang Jost*, Wolfach, anhand von post-hoc-Analysen großer Studien darlegte, verbessern sich bei Patienten mit Wearing-off unter der Zusatztherapie mit Safinamid die Kardinalsymptome Rigor und Bradykinese (nicht aber posturale Instabilität) und „auch der Tremor spricht gut an“ – obwohl das dopaminerge Therapieschema der Patienten zuvor bereits optimiert worden war. Gegenüber Placebo verbesserte sich auch UPDRS-III-Score unter 100 mg/d Safinamid signifikant. Die gepoolte Auswertung der Studien 016 und SETTLE ergab unter Safinamid eine Off-Zeit-Verkürzung um 1,49 h und eine On-Zeit-Verlängerung 1,42 h, die vs. Placebo (-82 bzw. +0,84) im Gesamtkollektiv (ITT) signifikant waren (und auch in allen untersuchten Subgruppen).

Belastende und die Lebensqualität beeinträchtigende Störungen des Befindens und Depressionen, die bei Parkinson-Patienten überaus häufig sind, wurden unter der Behandlung mit Safinamid verbessert, schilderte *Prof. Thomas Müller*, Berlin. Post-hoc-Auswertungen der Studien 016/018 zeigen, dass sich unter Safinamid (100 mg/d) nach sechs Monaten auch der Score des PDQ-39 für das „emotionale Wohlbefinden“ vs. Placebo gegenüber Baseline signifikant gebessert hatte (p = 0,0067), ebenso wie depressive Symptome nach der Skala GRID-HAMD. Der Effekt auf diese NMS war über zwei Jahre anhaltend. „Die Patienten fühlen sich wohler“, sagte *Müller*, „das sehen wir auch in der Praxis“. Zudem können Schmerzen und der Analgetika-Konsum verringert werden. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Parkinson-Therapie mit Safinamid – Dualer Wirkansatz zur Verbesserung nichtmotorischer und motorischer Symptome“, 10. Deutscher Kongress für Parkinson und andere Bewegungsstörungen (DPG), Baden-Baden, 5. Mai 2017. Unterstützt von Zambon. Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170677

Foto: Jeanette Dietl –Fotolia.com

59th Annual Scientific Meeting der AHS in Boston, 8.–11. Juni 2017

Prävention der Migräne im Fokus

Auf dem 59th Annual Scientific Meeting der American Headache Society (AHS) im Juni dieses Jahres wurden mit etwa 1000 Fachbesuchern die neuen Entwicklungen bei den verschiedenen Kopfschmerzformen diskutiert. Neben einigen Beiträgen zur Akuttherapie standen die neuen Daten zu den vier neuen, noch in klinischer Prüfung befindlichen Antikörpern gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bzw. dessen Rezeptor im Vordergrund: Erstmals gibt es spezifische Medikamente zur Migräne-Prävention.

„Die beim AHS 2017 präsentierten Studien belegen, dass wir auf dem Weg zu besseren Behandlungen für Menschen mit Migräne echte Fortschritte machen."

Prof. Peter Goadsby, San Francisco/London, Chairman des Scientific Program Committee des AHS in Boston

Hier einige (wenige) der auf Sessions und als Poster vorgestellten Highlights des AHS 2017.

Neue Klasse: CGRP-Antikörper

Das Neuropeptid CGRP ist eines der stärksten gefäßerweiternden endogenen Substanzen. Sowohl CGRP-Antagonisten wie die Small molecules („Gepants") als auch Antikörper gegen das Peptid oder seinen Rezeptor sind in der Migräne-Prophylaxe erstaunlich wirksam. Während die Entwicklung der Gepants aufgrund von Verträglichkeitsproblemen weitgehend beendet wurde, zeichnen sich die monoklonalen Antikörper durch eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit aus.

Vier neue Antikörper bei chronischer und episodischer Migräne

Das s.c. zu injizierende Fremanezumab (TEV-48125, TEVA) und Galcanezumab (Lilly) sind wie das i.v. verabreichte Eptinezumab (ALD403, Alder) humanisierte monoklonale Antikörper, die direkt am CGRP binden. Das s.c. verabreichte Erenumab (AMG 334, Novartis/Amgen) ist der einzige vollständig humane Antikörper und der einzige, der sich nicht gegen das Neuropeptid richtet, sondern den CGRP-Rezeptor blockiert.

Zu allen vier Antikörpern wurden – als Poster oder als „Industry submitted paper presentation" am 10. Juni – klinische Daten präsentiert, die bei Migräne-Patienten einen schnellen Wirkeintritt, Responderraten im Bereich von zumeist 30% bis 60% und geringe, Placebo vergleichbare Nebenwirkungsraten belegen. Head-to-head-Studien gibt es nicht, die Wirksamkeit wurde in Boston, u. a. auch von *Prof. Peter Goadsby* (s.o.), als ähnlich bezeichnet.

Zu **Erenumab** beispielsweise wurden die Daten der beiden Phase-III-Studien ARISE (n = 577) und STRIVE (n = 955) bei episodischer Migräne präsentiert. Sie zeigen unter 70 mg bzw. 140 mg Erenumab gegenüber Placebo eine deutlich höhere Zahl an migränefreien Tagen. Auch die Ansprechraten (Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50%, ≥ 75% und 100%) waren vs. Placebo jeweils signifikant höher. Post-hoc-Analysen einer Phase-II-Studie zur chronischen Migräne zufolge lassen sich die präventiven Wirkungen von Erenumab schon innerhalb der ersten Behandlungstage nachweisen.

Ähnliche vorteilhafte Wirksamkeitsdaten wurden zu **Fremanezumab** (225 mg , teils nach einer Loadingdose von 675 mg) aus einer Phase-III-Studie vorgestellt. Hier erfuhren z. B. nach 12 Wochen je nach Dosierungscherma ca. 38% bzw. 41% der Teilnehmer mit chronischer Migräne eine Reduktion der Kopfschmerztage ≤ 50%. Die Wirkung trat schnell ein. Nebenwirkungs- und Abbruchraten unterschieden sich nicht signifikant von denen unter Placebo.

Nach den zu **Galcanezumab** präsentierten Daten der beiden Phase-III-Studien EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne wurden der primäre und alle relevanten sekundären Endpunkte zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit erreicht. Auch die Studie REGAIN zur chronischen Migräne ergab eine signifikante Überlegenheit beider Dosen (120 mg und 300 mg) im Responsekriterium „Reduktion der monatlichen Kopfschmerz-/Migräne-Tage gegenüber Placebo um ≥ 50%".

Schließlich zeigte eine einzelne i.v.-Infusion von **Eptinezumab** (300 mg und 100 mg) in einer großen Phase-II-Studie über 12 Wochen eine anhaltende Wirksamkeit in einer ähnlichen Größenordnung wie die drei anderen Antikörper-Präparate. Auch diese Therapie wurde generell gut vertragen, es traten keine therapiebedingten schweren unerwünschten Ereignisse (einschl. Infusionsreaktionen) auf.

Auch in der Verträglichkeit sieht *Goadsby* keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Präparaten. Er hob hervor, dass die von vier Unternehmen an jeweils großen Patientengruppen gesammelten Sicherheitsdaten zum gleichen CGRP-Wirkprinzip keine bedenklichen Signale erkennen lassen.

Neue Optionen der Akuttherapie

Der oral verabreichte 5-HT_{1F}-Rezeptoragonist **Lasmidatan** geht – anders als die herkömmlichen Triptane – mit nur geringen (kardio-)vaskulären Nebenwirkungen einher. Letzteres bestätigt eine beim AHS als Late breaking Abstract präsentierte Studie mit mehr als 2000 Migräne-Patienten. Hier führten 100 mg und 200 mg Lasmidatan u. a. zu einer signigikant höheren Rate an Schmerzfreiheit nach 2 h (32% bzw. 28% vs. 153%). Keine belastenden Begleitsymptome (Nausea, Phono- oder Photophobie) zeigten dabei je 41% (vs. 29% unter Placebo).

Neben positven Daten zu **Zolmitriptan** als Nasalspray zur Migräne-Akuttherapie wurden auch Studienresultate zur schnellen Absorption des Wirkstoffs (3,8 mg, 1,9 mg, 1,0 mg) nach Applikation mit einem „Microneedle Array" (M2017) vorgestellt (C_{max} teilweise nach 2 Min.). Nach 2 h schmerzfrei waren hier 41,5%, 27,7% bzw. 30,4% (Placebo: 14,3%)

Gerade in der Notaufnahme erhalten Patienten mit akuter Migräneattacke nicht selten **Opioide**. In der Scientific Paper Presentation Session 2 des AHS wurde eine Vergleichsstudie zu Hydromorphon vs. Prochlorperazin vorgestellt. Letzteres war dem Opioid in der anhaltende Kopfschmerzbesserung nach 2 h mit 60% vs. 31% der Teilnehmer derart stark überlegen, dass die Studie schon nach 128 rekrutierten Patienten vorzeitig beendet wurde. **JL**

©GFI. Der Medizin-Verlag

Akuttherapie bei Analgetika-induziertem Kopfschmerz (MOH)

Nach dem Entzug: Helfen Methylprednisolon und Paracetamol?

Bei Analgetika-induziertem Kopfschmerz (Medication Overuse Headache, MOH) ist der Entzug im Allgemeinen der erste Schritt, doch über das Vorgehen im Einzelnen herrscht Unsicherheit, insbesondere über den Stellenwert der Gabe von Steroiden. In einer Pilotstudie untersuchten italienische Neurologen jetzt, ob und wie wirksam nach dem Entzug die Kurzzeittherapie mit Methylprednisolon (MP) und Paracetamol ist.

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurden Patienten mit schwerem MOH (≥ 15 Kopfschmerztage/Monat; > 3 Monate Übergebrauch von Ergotaminen, Triptanen, oder Analgetika[-Kombinationen] an ≥ 10 Tagen/Monat) aufgenommen. Sie hatten auf eine dreimonatige Run-in-Phase mit Edukation und Prophylaktika-Gabe (Amitriptylin, Betablocker wie Atenolol und Propranolol, Flunarizin, Perphenazin, Topiramat oder Valproat) nicht angesprochen. Bei allen wurden die übermäßig eingesetzten Analgetika abrupt abgesetzt.

Von 83 konsekutiv behandelten MOH-Patienten konnten 57 (50 Frauen) eingeschlossen werden. Alle hatten ursprünglich unter einer Migräne gelitten. Die Teilnehmer hatten übermäßig Triptane (68,4%), einfache Analgetika (31,6%), Ergotamine (5,3%) und Analgetika-Kombinationen (29,8%) eingenommen.

Je 19 Patienten erhielten nach Randomisierung jeweils i.v. über fünf Tage 500 mg Methylprednisolon (MP), 4 g Paracetamol und Placebo sowie alle zusätzlich 30 mg orales Lansoprazol. Erlaubte Rescue-Medikamente waren Metoclopramid (10 mg i.m.) und Lorazepam (1 mg). Die Ergebniskontrolle erfolgte nach fünf Tagen, nach einem und nach drei Monaten.

Keinen Entzugskopfschmerz am 5. Tag wiesen in der MP-Gruppe 21,0% und in der Paracetamol-Gruppe 31,6% auf, die Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0{,}396$) und gegenüber der Placebo-Gruppe (12,5%) verfehlten die statistische Signifikanz. Ähnliches galt für die Abnahme des Entzugskopfschmerzes in den fünf Tagen, wenngleich die beiden Medikamente insbesondere an Tag 2 (= schwerster Kopfschmerztag) Placebo tendenziell überlegen waren. Die drei Studienarme unterschieden sich außerdem auch in den Entzugssymptomen und in der Häufigkeit der Notfallmedikamenten-Einnahme voneinander nicht.

Nach drei Monaten war es bei 52,8% der Patienten zum Wechsel von einem MOH zu einer episodischen Migräne (≤ 15 Tage/Monat) gekommen (MP: 50,0%, Paracetamol: 42,1%, Placebo: 68,7%), und bei fast zwei Dritteln der Teilnehmer (62,2%) lag nach drei Monaten kein Analgetika-Übergebrauch mehr vor (MP: 61,1%, Paracetamol: 47,4%, Placebo: 81,2%). Auch diese Erfolge waren unabhängig von der Studienmedikation. Im Übrigen traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. **JL**

S Cevoli S et al.: Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. J Headache Pain 2017; 18(1): 56 [Epub 12. Mai; doi: 10.1186/s10194-017-0763-9]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170882

KOMMENTAR

Um den Kopfschmerz und die Entzugsbegleitsymptome wie Übelkeit/Erbrechen, arterielle Hypotonie, Tachykardie, Insomnie, Angst etc. zu reduzieren, werden in der Akutphase der Detoxifikation im klinischen Alltag u. a. Flüssigkeitszufuhr, Analgetika, Anxiolytika, Neuroleptika, Amitriptylin, Valproat, intravenöses Dihydroergotamin, Sauerstoff, Antiemetika etc. eingesetzt. Die Studienlage zu Steroiden war bislang heterogen. Dieser Studie an Patienten mit schwerem Analgetika-induziertem Kopfschmerz zufolge nimmt der Entzugskopfschmerz in den ersten fünf Tagen nach der Detoxifikation in jedem Fall deutlich ab. Da Methylprednisolon (wie Paracetamol) Placebo am Ende der Entgiftung und beim Follow up nach drei Monaten in keinem Parameter überlegen war, ergibt sich hier kein Hinweis auf eine relevanten Nutzen von Steroiden.

Frage 2: In welchem Parameter war MP Placebo in den ersten fünf Tagen signifikant überlegen?

- ☐ **A** Entzugskopfschmerz
- ☐ **B** Kopfschmerzschwere
- ☐ **C** Entzugssymptome
- ☐ **D** Notfallmedikamenten-Einnahme
- ☐ **E** in keinem Parameter

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

Antidementives DcR3

Die Mikroglia-vermittelte, durch β-Amyloid-Peptide (Aβ) induzierte Neuroinflammation ist ein Schlüsselprozess bei der Alzheimer-Demenz (AD). Der Decoy-Rezeptor 3 (DcR3), ein pleiotroper Immunomodulator, fördert die Makrophagen-Differenzierung zu einem antiinflammatorischen Phänotyp (M2). Bei transgenen Mäusen verbesserte die vermehrte DcR3-Expression jetzt die Hippokampus-abhängigen Gedächtnisdefizite und reduzierte die Aβ-Deposite. Die neuroprotekiv wirkende DcR3-Hochregulierung könnte bei der AD einen neuen Therapieansatz darstellen.

Liu YL et al.: Amelioration of amyloid-β-induced deficits by DcR3 in an Alzheimer's disease model. Mol Neurodegener 2017;12(1): 30 [Epub 24. Apr.; doi: 10.1186/s13024-017-0173-0]

Neue Fixkombi bei Parkinson

Die Fixkombination des MAO-B-Hemmers Rasagilin und des Dopaminagonisten Pramipexol (P2B001) in zwei Dosen war bei 149 zuvor unbehandelten Parkinson-Patienten im Frühstadium wirksamer als Placebo: Der UPDRS-Gesamtwert besserte sich signifkant stärker: um 4,67 Punkte unter 0,6/0,75 mg bzw. um 3,84 Punkte unter 0,3/0,75 mg) ($p = 0{,}0004$ bzw. $p = 0{,}003$). Zudem besserten sich auch die UPDRS-Motor- und ADL-Scores signifkant stärker. Während die Parkinson Disease Quality of Life Scale-39 ebenfalls zugunsten P2B001ausfiel ($p = 0{,}05$ bzw. $p = 0{,}01$), war die Nebenwirkungsrate – mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Übelkeit und Müdigkeit unter P2B001 – Placebo vergleichbar.

Olanow CW et al. für die PB Study Group: A randomized trial of a low-dose Rasagiline and Pramipexole ... Mov Disord 2017; [Epub 3. Apr.; doi: 10.1002/mds.26941]

Suvorexant gegen Kokainsucht?

Der in den USA bei Schlafstörungen zugelassene Suvorexant verringerte im Nagermodell die motivierenden und hedonistischen Effekte von Kokain. In den experimentellen Anordnungen reduzierte der Orexin/Hypocretin-Rezeptorantagonist die Zahl der Kokainzufuhren, schwächte die hedonistische Kokain-Reaktion ab, verringerte die Anstiege von extrazellularem Dopamin im ventralen Striatum und beeinflusste dabei die Kokain-assoziierte (Hyper-) Lokomotion der Tiere nicht. Suvorexant könnte sich bei Kokainabhängigen positiv auf das gestörte Belohnungssystem auswirken.

Gentile TA et al.: Suvorexant, an orexin/hypocretin receptor antagonist, attenuates motivational and hedonic properties of cocaine. Addict Biol 2017 [Epub Apr 17. doi: 10.1111/adb.1250]

PTBS bei vier von fünf Geflohenen - Unter 781 erwachsenen syrischen Bürgerkriegsflüchtlingen in der Türkei betrug die Prävalenz einer „wahrscheinlichen" posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) nach der Impact of Event Scale-Revised 83,4%; stärkste Prädiktoren waren weibliches Geschlecht (Odds Ratio: 4,1), vorangegangene psychische Probleme (OR: 4,5), Bedrohung des eigenen Lebens (OR: 3,0) und Verletzung einer geliebten Person (OR: 1,8). Eine „wahrscheinliche" Depression nach dem Beck Depression Inventory lag bei 37,4% der Stichproben vor. Prädiktoren waren erneut weibliches Geschlecht (OR: 5,1) und vorherige psychische Probleme (OR: 2,9) sowie die Folterung eines geliebten Menschen und Unzufriedenheit mit dem Leben im Lager (je OR: 1,7).

S Acarturk C et al.: Prevalence and predictors of posttraumatic stress and depression symptoms among Syrian refugees in a refugee camp. J Nerv Ment Dis 2017 [Epub 19. Juni; doi: 10.1097/NMD.0000000000000693]

Krampfanfälle: Risikofaktor Wetter? In einer deutschen Fall-Cross-over-Studie an 604 Patienten (2003–2010) fand sich eine fast lineare negative Korrelation epileptischer Anfällen mit dem atmosphärischen Druck: Für jede Abnahme um 10,7 hPa stieg das Anfallsrisiko um 14% (Odds Ratio: 1,14). Zudem erhöhte auch eine hohe Luftfeuchtigkeit (> 80%) die Anfallswahrscheinlichkeit drei Tage später um bis zu 48% (OR: 1,48). Umgekehrt verringerte eine hohe Umgebungstemperatur (> 20°C) das Risiko um 46% (OR: 0,54), in der Untergruppe der Männer sogar um 77% (OR: 0,33). Dies sollte überprüft werden, bevor klinische Empfehlungen ausgesprochen werden.

U Rakers F et al.: Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. Epilepsia 2017 [Epub 8. Mai; doi: 10.1111/epi.13776]

Mehr Opioid-Überdosierungen – Bei gleichzeitiger Verschreibung von Opioiden und Benzodiazepinen (BZD) kommt es zunehmend zu Überdosierungen, wie retrospektiv ausgewertete Daten privater US-Krankenkassen (n = 315 428) zeigen. Nahmen 2001 9% aller Opioid-behandelten Patienten zusätzlich ein BZD, waren dies 2013 ca. 17%. Bei gleichzeitiger Verordnung war das Risko für eine Notaufnahme- oder stationäre Behandlung wegen Überdosierung gegenüber Personen mit Opioid-Monotherapie verdoppelt (adj. Odds Ratio; 2,14; $p < 0{,}001$)..

U Sun EC et al.: Association between concurrent use of prescription opioids .... BMJ 2017; 356: j760 [Epub 14. März; doi: 10.1136/bmj.j760]

Netzwerk-Metaanalyse zu Antiepileptika in der Schwangerschaft

CAVE: Fehlbildungsrisiko teils stark erhöht

Bei Schwangeren kann die Antiepileptika-Therapie das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten erhöhen. Bei geschätzten 4% bis 8% der in utero exponierten Kinder kommt es zu angeborenen Fehlbildungen. Eine multidisziplinäre Forschergruppe in Toronto und Ottawa untersuchte anhand einer Übersichtsarbeit und einer vergleichenden Netzwerk-Metaanalyse nun die Sicherheit verschiedener Antiepileptika im Hinblick auf Fehlbildungen der Neugeborenen und Spontanaborte.

Unter 5305 Publikationen (bis Ende 2015) gab es 96 Studien mit insgesamt 58 461 Patienten, in denen Antiepileptika (AED) in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt und Kontrollgruppen mit anderen oder nicht mit AED behandelt worden waren. Primärer Zielparameter war die Inzidenz von „Congenital malformations" (CM) bei den Kindern – insgesamt und für spezielle Fehlbildungen wie solche des Herzens, wie Hypospadien, Lippen-(Kiefer)-Gaumen-Spalten etc.

Die Netzwerk-Metaanalyse (mit einem Bayesian „Random-effects"-Modell) ergab für etliche AED ein gegenüber den Kontrollen erhöhtes Risiko für alle größeren CM: Im Einzelnen war die Wahrscheinlichkeit dafür ganz erheblich erhöht unter einer Monotherapie mit Ethosuximid (Odds Ratio: 3,04; 95%-KI: 1,23–7,07) und Valproat (OR: 2,93; 95%-KI: 2,36–3,69). Etwas geringer fiel das CM-Risiko unter Topiramat (OR: 1,90; 95%-KI: 1,17–2,97) und Phenobarbital (OR: 1,83; 95%-KI: 1,35–2,47) aus und noch etwas niedriger war es unter Phenytoin (OR: 1,67; 95%-KI: 1,30–2,17) und Carbamazepin (OR: 1,37; 95%-KI: 1,10–1,71). Elf AED-Kombinationen gingen ebenfalls mit einer signifikante CM-Risikoerhöhung einher.

KOMMENTAR

Frauen im gebärfähigen Alter bzw. mit Kinderwunsch und Schwangere sollten über den Nutzen und die teratogenen Risiken verschiedener Antiepileptika sorgfältig aufgeklärt werden. Ggf. ist eine Therapieumstellung oder ein Switch von einer Poly- zu einer Monotherapie mit geringerem Teratogenitätspotenzial zu erwägen. Antiepileptika wie Valproat, die mit einer durchgängig erhöhten CM-Inzidenz einhergehen, sollten in dieser Patientengruppe generell vermieden werden. Dass die in-utero-Exposition mit den beiden neueren Wirkstoffe Lamotrigin und Levetiracetam gegenüber den Kontrollen mit keinem signifikant erhöhten CM-Risiko assoziiert war, bedeutet den Autoren zufolge nicht, dass deren Gabe für die Föten generell ungefährlich wäre.

Die Auswertung ergab aber auch Ausnahmen: Kein erhöhtes CM-Risiko fand sich unter Monotherapie mit Lamotrigin (OR: 0,96; 95%-KI: 0,72–1,25) bzw. Levetiracetam (OR: 0,72; 95%-KI: 0,43–1,16), und Ähnliches traf auch auf Oxcarbazepin und Vigabatrin zu.

Mit einer gegenüber den Kontrollen signifikant erhöhten Abortrate verknüpft waren in der Netzwerk-Metaanalyse Topiramat (OR: 23,58; 95%-KI: 1,18–549,60), Primidon (OR, 2,81; 95%-KI: 1,21–6,28) und Valproat (OR, 1,83; 95%-KI: 1,04–3,45) sowie zwei Kombinationen: Carbamazepin plus Valproat (OR: 5,09; 95%-KI: 1,35–16,79) und Phenytoin plus Valproat (OR: 8,96; 95%-KI: 1,77–37,95). Phenobarbital wies in dieser Analyse die niedrigste Abortrate auf. **JL**

M Veroniki AA et al.: Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes, BMC Med 2017; 15(1): 95 [Epub 5, Mai; doi: 10,1186/s12916-017-0845-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170883

Frage 3: Welche beiden Antiepileptika gingen mit keinem signifikant erhöhten CM-Risiko einher?

- ☐ **A** Ethosuximid und Valproat
- ☐ **B** Topiramat und Phenobarbital
- ☐ **C** Phenytoin und Carbamazepin
- ☐ **D** Lamotrigin und Levetiracetam
- ☐ **E** Primidon und Valproat

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

Foto: Kalim –Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

KIS: Minocyclin verhindert die Konversion zur MS – aber nicht auf Dauer

Positive Wirksamkeitshinweise aus ersten Studien haben das Minocycline in MS Study Team bewogen, eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) durchzuführen. Wird die MS-Konversionsrate reduziert?

An zwölf kanadischen MS-Zentren wurden 142 Personen rekrutiert, die innerhalb der letzten 180 Tage ein erstes, auf eine MS hinweisendes demyelinisierendes Ereignis erlitten hatten. 72 Teilnehmer wurden zu Minocyclin (100 mg/d, oral) randomisiert und 70 zu Placebo. Die Patienten blieben 24 Monate in der Studie, oder aber schieden aus, sobald sie ein zweites, die MS-Diagnose sicherndes Ereignis erlitten.

23 Patienten der Minocyclin- und 41 der Placebo-Gruppe konvertierten zu einer klinisch sicheren MS. Das unadjustierte Risiko für eine MS-Konversion innerhalb der ersten sechs Monate als primärer Studienendpunkt betrug 61,0% in der Placebo- vs. 33,4% in der Minocyclin-Gruppe. Der Unterschied von 27,6% war signifikant ($p = 0{,}001$).

Nach Adjustierung auf die Zahl Gd-anreichernder Läsionen zu Baseline, die in der Placebo-Gruppe signifikant ($p = 0{,}04$) höher war, betrug der Unterschied bei 43,0% vs. 61,5% Konvertierten nur noch 18,5%. Dieser war signifikant ($p = 0{,}01$), lag aber unter der vorab definierten Wirksamkeitsschwelle von -25%.

Zudem wurde die Signifikanz im sekundären Endpunkt, unadjustierter MS-Risikounterschied zwischen den beiden Gruppen nach 24 Monaten, verfehlt (55,3% vs. 72,0%; $p = 0{,}06$). Auch alle anderen MRT-Endpunkte fielen nach sechs Monaten zugunsten von Minocyclin aus, allerdings nach 24 Monaten erneut nicht.

Studienabbrüche, Gesamtrate an Nebenwirkungen (86,1% vs. 61,4%; $p = 0{,}001$), Ausschlag (15,3% vs. 2,9%, $p = 0{,}01$), Schwindel (13,9% vs. 1,4%; $p = 0{,}005$) und Zahnentfärbung (8,3% vs. 0%; $p = 0{,}01$) waren in der Minocyclin-Gruppe jeweils signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe. **HL**

KOMMENTAR

Das MS-Konversionsrisiko der KIS-Patienten war unter Minocyclin nach sechs Monaten signifikant reduziert. Die adjustierte Risikoreduktion lag nicht wesentlich unter derjenigen anderer MS-Medikamente wie Interferon-beta 1b und -1a s.c. (-24% bzw. -26), Teriflunomid (-18%) und Cladribin (-25%). Dies steht im Gegensatz zu einer negativ ausgegangenen RRMS-Studie zu Minocyclin als Add-on zu Interferon-beta 1a. Wie die Kommentatoren betonen, darf das – nicht zuletzt sehr preiswerte – Minocyclin nicht als wirksam angesehen werden, bis sein Nutzen in einer größeren und längeren klinischen Studie belegt wurde.

R Metz LM et al. für das Minocycline in MS Study Team: Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(22): 2122-33; Xia Z, Friedlander RM: Minocycline in Multiple Sclerosis – compelling results but too early to tell. ebda: 2191-93

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170903

Ocrelizumab verringert MS-Aktivität und Progression

Viele RMS und PPMS-Patienten erreichen neuen Endpunkt NEPAD

Ocrelizumab wurde in den USA zur Therapie der schubförmigen und progressiven MS zugelassen und befindet sich derzeit im EU-Zulassungsverfahren. Auf einem Satellitensymposium von Roche auf dem diesjährigen EAN-Kongress wurde die Wirksamkeit des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers u. a. anhand des neuen kombinierten Endpunktes NEPAD (No Evidence of Progression [NEP] und Active Disease [AD]) vorgestellt.

Wie *Prof. Anthony Traboulsee*, Vancouver, erläuterte, wird die T-Zell-Aktivität nach heutigem Verständnis maßgeblich durch die B-Zellen getriggert. Dadurch bewirkt Ocrelizumab nicht nur die Depletion der CD20-exprimierenden B-Lymphozyten, der Angriffspunkt auf die MS-relevanten T-Zellen werde quasi „vorverlegt". Wie *Prof. Patrick Vermersch*, Lille, anmerkte. liegt ein Vorteil der neuen Substanz (auch) in der Anwendung im Frühstadium der MS.

Nach den Daten von OPERA I und OPERA II mit Patienten mit schubförmiger MS (RMS) senkt Ocrelizumab (600 mg) schnell die Schubaktivität und MRT-Läsionen, betonte *Traboulsee*. Es ist insgesamt sehr wirksam: Nach 96 Wochen zeigten unter den Patienten mit einem Baseline-EDSS ≤ 3,0 gegenüber 44 µg IFNβ-1a s.c. signifikant seltener eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (CDP) auf einen EDSS von ≥ 4,0 (3,5% vs. 7,2%; Hazard Ratio [HR]: 0,40; $p < 0{,}001$ bzw. 2,6% vs. 5,3%; HR: 0,39; $p = 0{,}004$).

Die ORATORIO-Studie zeigt, dass erstmals auch Patienten mit primär progressiver MS (PPMS) profitieren können: Unter Ocrelizumab war die Wahrscheinlichkeit für eine 12- und 24-Wochen-CDP vs. Placebo jeweils nahezu halbiert (HR: 0,52 bzw. 0,53; $p = 0{,}0031$ bzw. $p = 0{,}0063$).

Der neue kombinierte Endpunkt NEPAD, so *Prof. James Overell*, Glasgow, stellt eine vorteilhafte „ganzheitliche" Ergänzung der bisherigen NEDA-3-Kriterien dar. Er umfasst das nach 12 Wochen bestätigte Fehlen von a) Schüben, b) bestätigter Behinderungsprogression (EDSS), c) Progression (≥ 20% im Timed 25-Foot Walk-Test und 9-Hole Peg -Test) und d) Krankheitsaktivität im MRT (neue/vergrößerte T2- und Gd-anreichernde T1-Läsionen). NEPAD zielt vor allem auf die vom Patienten wahrnehmbare, teils subtile MS-Progression/-Aktivität, so *Overell* in Amsterdam

Nach den gepoolt analysierten OPERA-I und -II-Daten war der Anteil der RMS-Patienten, die NEPAD erreichten, nach 96 Wochen unter Ocrelizumab (n = 740) gegenüber IFNβ-1a signifikant um 82% höher (39,3% vs. 21,5%; Risk Ratio[RR]: 1,82; $p = 0{,}0001$). Der Effekt war in der ORATORIO-Studie noch deutlicher: Hier erreichten unter Ocrelizumab dreimal so viele PPMS-Patienten den neuen Endpunkt wie unter Placebo (29,9% vs. 9,4%; RR: 3,15; $p < 0{,}0001$). Es handle sich um eine „revolutionäre Therapie", so *Traboulsee*. **Lkk**

SATELLITENSYMPOSIUM

„From candle to lightbulb: How has innovation defined our understanding of multiple sclerosis?", 3. Kongress der European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam, 24. Juni 2017. Veranstalter: Roche Pharma

Ocrelizumab: Ocrevus®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170904

69. AAN in Boston: Positive Langzeiteffekte konnten gezeigt werden

Neues zu Alemtuzumab und Teriflunomid

Bei Patienten mit aktiven bzw. mild/moderaten RRMS-Verläufen stellen der monoklonale Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) und der orale Immunmodulator Teriflunomid (Aubagio®) moderne Therapien dar, die auf die T- und B-Lymphozyten wirken. Beim 69. Jahrestreffen der American Academy of Neurology (AAN) 2017 in Boston/USA wurden neue Daten vorgestellt, nach denen Alemtuzumab über bis zu zehn Jahre wirksam und verträglich sein, über sechs Jahre den Hirnvolumenverlust verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen kann. Zu Teriflunomid präsentierte Auswertungen zeigen anhaltende Effekte auf die Behinderungsprogression und die Hirnatrophie, zudem ist die Therapiezufriedenheit dauerhaft hoch.

Alemtuzumab

Alemtuzumab bindet selektiv an CD52-positiven B- und T-Zellen und depletiert diese.[1] Das spezifische Muster der anschließenden Lymphozyten-Repopulation bewirkt eine Reorganisation des Immunsystems, das für die (Langzeit-)Therapieeffekte von Alemtuzumab maßgeblich sein könnte.[1] Diese Impulstherapie (zwei Behandlungsphasen über fünf bzw. drei Tage im Einjahresabstand) konnte in vielen Fällen – ohne eine kontinuierliche MS-Medikation – über sechs Jahre eine anhaltende Wirksamkeit sowohl bei therapienaiven als auch bei Patienten mit unzureichender Vortherapie zeigen.[2,3]

Hirnatrophie-Rate nähert sich dem Niveau von Gesunden

In der MS-Therapie ist es wichtig, die beiden „Windows of Opportunity" – also bei der Frühtherapie wie auch der Therapieoptimierung nach Krankheitsprogression – zu nutzen, um die Krankheitsaktivität und weitere wichtige MS-Parameter wie die Hirnatrophie-Rate zu verringern. Dies gelang mit Alemtuzumab gegenüber Interferon-beta 1a (IFNβ-1a) (s.c.) in den Studien CARE-MS I[4] bzw. II[5] bei therapienaiven bzw. vorbehandelten RRMS-Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren. Jetzt zeigen die auf dem AAN-Kongress präsentierten Daten[6], dass dieser Effekt auch über einen Zeitraum von sechs Jahren gezeigt werden kann: Die Daten der CARE-MS I- und II-Verlängerungsstudien zeigen, dass sich der jährliche Hirnvolumenverlust der Patienten unter Alemtuzumab dem Niveau Gesunder näherte. Nach den Zulassungsstudien[4,5] betrug der mediane Hirnvolumen-Verlust jährlich 0,20% oder weniger in der jeweiligen Verlängerungsstudie über einen Zeitraum von sechs Jahren.[6] In der Verlängerungsstudie waren mit 63% bzw. 50% viele Patienten weder erneut mit Alemtuzumab noch mit anderen Immunmodulatoren behandelt worden.[6] Das Hirnvolumen zu erhalten, kann die mit einer Hirnatrophie assoziierten körperlichen und kognitiven Einschränkungen der Patienten vermeiden helfen.

Effekte über zehn Jahre

Nach den Follow-up-Daten der Phase-II-Studie CAMMS223[7] an therapienaiven RRMS-Patienten halten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alemtuzumab über zehn Jahre an.[8] Die jährliche Schubrate blieb mit 0,08 niedrig, und 76% der Patienten erfuhren über zehn Jahre keine (über sechs Monate bestätigte) Behinderungsverschlechterung. Nach der Behandlung mit Alemtuzumab waren die meisten Patienten während der Verlängerung frei von Gadolinium aufnehmenden Läsionen. Eine stabile oder verringerte Behinderung zeigten 78% der Patienten.[8]

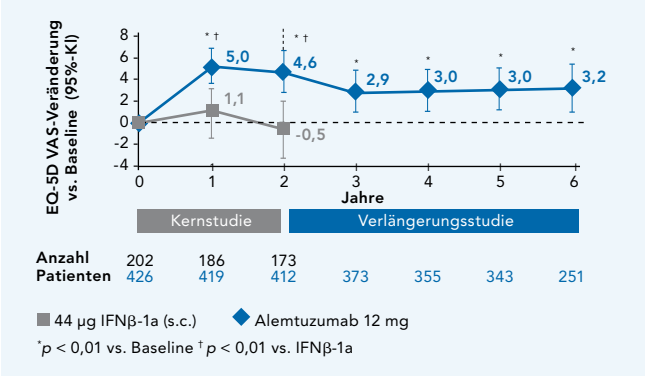


Abb. 1 In der Verlängerung der Studie CARE-MS II blieb die Lebensqualität nach EQ-5D unter Alemtuzumab über insgesamt sechs Jahre anhaltend gebessert. Mod. nach[9]

Lebensqualität anhaltend erhöht

Dass sich neben den MS-Kernparametern auch die körperliche und mentale Lebensqualität als wichtiger Patienten-relevanter Outcome-Parameter unter Alemtuzumab signifikant und anhaltend bessert, zeigen neue Sechsjahresdaten zu vortherapierten Patienten aus der Verlängerung der CARE-MS II-Studie:[9] Die einmal unter Alemtuzumab erreichte Verbesserung der Lebensqualität blieb erhalten: Bei einer hohen Retentionsrate von 88% ergaben sich in Jahr 6 signifikante Vorteile im Functional Assessment of MS (FAMS) und auf der EuroQol-5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) *(Abb. 1)* sowie in der mentalen Komponente (MCS) des Short Form 36 (SF-36).[9]

Da die Hälfte der CARE-MS II-Teilnehmer über die sechs Jahre keine zusätzliche Therapie erhalten hatte, bietet die Impulstherapie mit Alemtuzumab, so die Autoren, bei der RRMS einen einzigartigen Therapieansatz.

Unter Alemtuzumab können als unerwünschte Ereignisse (UE) neben infusionsassoziierten Reaktionen (IAR), Kopfschmerzen, Hautausschlag, Fieber und Infektionen, auch sekundäre Autoimmunerkrankungen, z. B. der Schilddrüse (Hyper- und Hypothyreose), idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Nephropathien (einschl. Goodpasture-Syndrom) auftreten.[1] Diese sind bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der Regel frühzeitig erkenn- und behandelbar.[1]

Weltweit wurden bislang etwa 13 000 MS-Patienten mit Alemtuzumab behandelt.[8]

®GFI. Der Medizin-Verlag

Teriflunomid

Der einmal täglich oral eingenommene Immunmodulator Teriflunomid hat entzündungshemmende Eigenschaften und wirkt selektiv und reversibel auf die B- und T-Lymphozyten.[10] In den Zulassungsstudien TEMSO[11] und TOWER[12] konnte Teriflunomid im Vergleich zu Placebo die wichtigsten klinischen und kernspintomographischen MS-Parameter bessern und vor allem konsistent die Behinderungsprogression der Patienten verlangsamen.

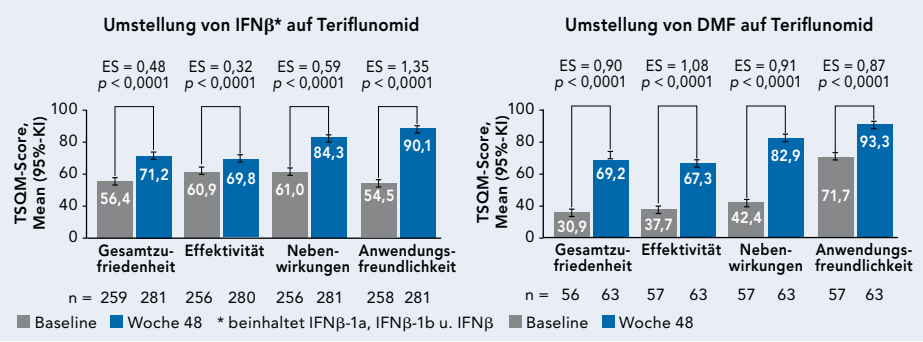


Abb. 2 Nach einer Umstellung von Interferon-beta (IFNβ) und Dimethylfumarat (DMF) auf Teriflunomid nimmt die Behandlungszufriedenheit der Patienten nach TSQM zu. Mod nach[17]

Konsistente klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Teriflunomid zeigt sich auch bei Betrachtung der „Number Needed to Treat" (NNT). Einer vergleichenden Untersuchung der Zulassungsstudien zufolge liegt die NNT, um einen Schub zu verhindern, unter Teriflunomid bei 5,6 bis 5,9. Für Dimethylfumarat wurde aus den Zulassungsstudien ein NNT-Wert von 5,3 bis 5,6 errechnet und für Fingolimod eine NNT von 4,5 bis 5,3. Bei der NNT, um eine über drei Monate bestätigte Behinderungsprogression zu verhindern, ergab sich für Dimethylfumarat in den Zulassungsstudien eine NNT von 10,8 bis 30,2, für Fingolimod von 15,3 bis 23,5, und für Teriflunomid lag der NNT-Wert bei 13,7 bis 17,1.[13]

Neuropsychologische Faktoren

Neben den primär klinischen Symptomen kann sich die Therapie mit Teriflunomid auch auf neuropsychologische Faktoren wie die Fatigue positiv auswirken. So erfuhren die Patienten unter Teriflunomid eine effektive Reduktion der Fatigue-Symptomatik: Die TOWER-Studie belegte bereits eine signifikante Verbesserung der Fatigue im Vergleich zu Placebo, gemessen an der FIS (Fatigue Impact Scale).[14] Auch die Phase-IV-Studie TERI-PRO zeigte eine Reduktion der Einschränkungen durch Fatigue nach 24 Wochen im Vergleich zum Therapiebeginn. So berichteten 25% der Patienten, die in der Studie Teriflunomid erhalten hatten, über keine oder nur geringe Einschränkungen durch Fatigue in Woche 24 im Vergleich zu 18% zu Therapiebeginn.[15]

Weniger Hirnvolumenverlust

Eine aktuelle Auswertung der MRT-Daten aus der TEMSO-Studie mithilfe der SIENA-Methode (Structural image evaluation using normalisation of atrophy) bestätigte einen verringerten Hirnvolumenverlust unter der Therapie mit Teriflunomid. Zugleich untermauern die Befunde den prädiktiven Stellenwert eines frühzeitigen Hirnvolumenverlusts (d. h. während der ersten beiden Jahre nach der Diagnose) für die Progression der Behinderung über fünf Jahre.[16]

Hohe Therapiezufriedenheit

Patient-Reported Outcomes (PRO) werden in der Beurteilung von MS-Therapien immer wichtiger. Jetzt zeigt eine Auswertung[17] der prospektiven, offenen Phase-IV-Studie TERI-PRO, dass die Patienten nach der Umstellung auf Teriflunomid in allen Domänen des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) zumeist ab Woche 4 und stets in Woche 48 signifikant zufriedener waren als zu Baseline ($p < 0,0001$) – unabhängig vom Umstellungsgrund. Dies betraf die Patienten mit „Injectables" (z. B. durchschnittliche Zunahme der „Global satisfaction" nach Switch von INFβ/Glatirameracetat auf Teriflunomid von 56,4/54,8 auf 71,2/70,7 Punkte) und auch jene mit Switch von dem oralen Dimethylfumarat (von 30,9 auf 69,2 Punkte unter Teriflunomid) *(Abb. 2)*.[17] Eine hohe Therapiezufriedenheit, so die Posterautoren, dürfte die Adhärenz der Patienten verbessern.

Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Teriflunomid sind leichte Erhöhungen des ALT-Wertes, eine meist reversibel verminderte Haardichte* sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhöen.[10]

** 87,1% der Fälle unter Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten bildeten sich zurück. Bei 1,3% der Fälle kam es zu einem Behandlungsabbruch.*

Literatur

1. Fachinformation Lemtrada®, Stand Juni 2016; 2. Wiendl H et al.; ECTRIMS 2016, London, UK, P682 (http://ectrims.conference2web.com/#ePosters/110029/extend; letzter Zugriff: 15.6.2017); 3. Fox EJ et al.; ECTRIMS 2016, London, UK, P1150 (http://ectrims.conference2web.com/#ePosters/109681/extend; letzter Zugriff: 15.6.2017); 4. Cohen JA et al.; Lancet 2012; 380: 1819-28; 5. Coles AJ et al.; Lancet 2012; 380: 1829-39; 6. Traboulsee A et al.; AAN 2017, Boston/MA, USA, P2-104 (http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2017/submission/temp/rad7CAF3.pdf; letzter Zugriff 15.6.2017); 7. Coles AJ et al.; N Engl J Med 2008; 359: 1786-801; 8. Selmaj KW et al.; AAN 2017, Boston/MA, USA, P5-338 (http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2017/Submission/Temp/radDBD55.pdf; letzter Zugriff 15.6.2017); 9. Arroyo González A et al.; AAN 2017, Boston/MA, USA, P5-342 (http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2017/Submission/Temp/radA434E.pdf; letzter Zugriff 15.6.2017); 10. Fachinformation Aubagio®, Stand Okt. 2015; 11. O'Connor P et al.; N Engl J Med 2011; 365: 1293-1303; 12. Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13(3): 247-56; 13. Freedman MS et al.; Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 204-12; 14. Confavreux C et al.; Lancet Neurol. 2014, 13(3): 247-56; 15. Coyle PK et al.; ECTRIMS 2015, Barcelona, Spain, Poster P 562, http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115557/patricia.coyle.improvements.in.patient-reported.outcomes.with.teriflunomide.html?f=m2 (letzter Zugriff: 30.06.2016); 16. Sprenger T; Platform Session S12.005, AAN 2017, Boston/MA, USA, 24.04.2017 (http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2017/submission/temp/rad359BB.pdf; letzter Zugriff 15.6.2017); 17. Coyle PK et al., AAN 2017, Boston/MA, USA, P3-363 (http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2017/Submission/Temp/rad56879.pdf; letzter Zugriff: 15.6.2017).

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle: Diverse Poster und Sessions beim 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 22.–28. April 2017 in Boston/USA
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2017 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH

GZDE.MS.17.06.0460

tDCS des dorsolateralen Präfrontalkortex

Neuer Ansatz gegen die Fatigue?

Es ist leider offensichtlich, dass die Fatigue von MS-Patienten nicht nur eine überaus starke Belastung darstellt, sondern auch nur sehr unzureichend behandelt werden kann. Jetzt erprobten Neurologen in einer Doppelblindstudie die direkte transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC).

In die kontrollierte Cross-over-Studie wurden sechs Männer und vier Frauen (EDSS-Score 2,3 ± 2,5) mit ausgeprägter Fatigue eingeschlossen. Nach Randomisierung unterzogen sich alle je drei Behandlungsblöcken mit je fünf Sitzungen über fünf Tage: Aktive (anodale) tDCS des linken DLPFC, aktive tDCS des rechten posterioren Parietalkortex (PPC) und eine Scheinstimulation über dem jeweiligen Kortexareal. Zwischen den Blöcken lag eine „Auswaschzeit" von drei Wochen. Die Fatigue wurde untersucht mit der 9-Item Fatigue Severity Scale, der 21-Item Modified Fatigue Impact Scale und einer Visuell-Analog-Skala (0–100). Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen von Stimmung (Hospital Anxiety and Depression Scale) und Aufmerksamkeit (Attention Network Test).

Wie erhofft, führte die aktive linksseitige DLPFC-dTCS zu einer signifikanten Verringerung der Fatigue. Der durchschnittliche Wert der FSS ging von 5,1 auf 3,3 ($p < 0{,}01$) zurück, der MFIS-Summenscore von 43,6 auf 22,4 ($p < 0{,}05$). Dabei besserten sich körperlicher und psychosozialer Subscore der MFIS signifikant, nicht aber die kognitive MFIS-Komponente. Die VAS zeigte dagegen keine signifikanten Veränderungen der Fatigue. Auch die HADS-Werte änderten sich nicht.

Die aktive rechtsseitige PPC-dTCS hatte auf die Fatigue keinen signifikanten Einfluss. Es kam aber zu einer signifikanten Besserung der HADS-Werte – wenngleich vorher keine klinisch relevante Symptomatik vorgelegen hatte.

Keine Intervention veränderte die Aufmerksamkeitsleistungen der Patienten. Die nicht-invasive Stimulation ging außer mit Schlafstörungen in drei und Kopfschmerz in zwei Fällen mit keinen Nebenwirkungen einher. **HL**

KOMMENTAR

In der Studie wurde die Fatigue durch die tDCS des linken DLPFC signifikant verringert. Dass die nicht-invasive Methode die Aufmerksamkeit der Patienten entgegen den Erwartungen nicht veränderte, könnte der heterogenen Stichprobe, der kleinen Teilnehmerzahl und der kurzen Studiendauer geschuldet sein, so die Autoren. Eine Kombination der tDCS mit Bildgebungsbefunden in einer größeren Studie könnte nun ein wichtiger nächster Schritt sein.

R Chalah MA et al.: Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. J Neurol Sci 2017; 372: 131-7

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170884

Individualisierte Therapie der MS

Reversible Modulation des Immunsystems mit Daclizumab

Jegliche Krankheitsaktivität langfristig zu vermeiden, ist heute das übergeordnete Ziel der MS-Therapie. Neue hochwirksame Behandlungsoptionen mit innovativem Wirkmechanismus wie der nur einmal im Monat subkutan angewendete monoklonale Antikörper Daclizumab ermöglichen es, dieses Ziel bei einem Großteil der Patienten zu erreichen. Dies wurde auf einem von Biogen unterstützen Pressegespräch in Dresden diskutiert.

Mit der Zulassung von Daclizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger MS (RMS) haben sich die Therapieoptionen um einen hochwirksamen Immunmodulator erweitert. Der Antikörper wirkt über eine Blockade der α-Untereinheit des hochaffinen Interleukin (IL)-2-Rezeptors (CD25) selektiv gegen die T-Zell-vermittelte Immunantwort, ohne eine generelle Immunzelldepletion zu verursachen.

Die Daten eines umfangreichen Studienprogramms mit mehr als 2200 Patienten und einer Gesamtexposition von mehr als 5200 Patientenjahren dokumentieren ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis. In der Phase-III-Studie DECIDE reduzierte Daclizumab (150 mg) die jährliche Schubrate gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) signifikant um 45% ($p < 0{,}0001$), das Risiko einer (nach 24 Wochen bestätigten) Behinderungsprogression nach EDDS um 27% ($p = 0{,}033$). Die Wirksamkeit von Daclizumab hält an, wie die offene Verlängerungsstudie EXTEND über bis zu fünf Jahre zeigt.

„Das Spektrum der Patienten, die mit Daclizumab behandelt werden können, ist breit", hob *Prof. Tjalf Ziemssen*, Dresden, hervor. Es reiche von neudiagnostizierten MS-Patienten, die eine hochwirksame Ersttherapie benötigen, über Patienten, die unter einer Vortherapie weiterhin eine MS-Aktivität aufweisen, bis zu Patienten mit einer sekundär progredienten MS (SPMS). „Gerade die sekundär progredienten Patienten können von Daclizumab profitieren", sagte der Experte. Das habe sich bereits in der Zulassungsstudie DECIDE mit einem hohen Anteil von SPMS-Patienten gezeigt.

Durch die vierwöchigen Applikationsintervalle und die einfache Anwendung mittels Fertigspritze lässt sich die Therapie mit Daclizumab gut in den Alltag der Patienten integrieren. „Das klinische Management ist unkompliziert", so *Ziemssen's* Erfahrung. Vor und während der Therapie mit Daclizumab ist eine regelmäßige, einmal monatliche Bestimmung der Leberwerte (ALT, AST) durchzuführen. Auch in den ersten vier Monaten nach einer Therapiebeendigung sollten die Leberwerte bestimmt werden. Zusätzlich kann in dreimonatigen Intervallen ein großes Blutbild bestimmt werden. **AAA**

PRESSEGESPRÄCH

„Aktive MS frühzeitig, wirksam und individuell behandeln – Exklusive Einblicke in den Klinikalltag", Dresden, 18. Mai 2017. Veranstalter: Biogen

Daclizumab: Zinbryta®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170757

Foto: cunaplus – Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:
Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Hämodynamik in der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Unterschiedliche Effekte von ATX und MPH im Präfrontallappen

Das Stimulans Methylphenidat (MPH) und das Nichtstimulans Atomoxetin (ATX) sind die am häufigsten eingesetzten ADHS-Medikamente, ihre Wirkweise ist aber im Detail noch nicht erschlossen. Jetzt wurden in Japan Effekte beider Medikamente auf die präfrontale Hämodynamik mithilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) untersucht.

MPH und ATX scheinen ihre Wirkung vor allem im Präfrontalkortex (PFC) zu entfalten. MPX wirkt als indirekter Dopamin (DA)-Agonist, indem es die DA-Wiederaufnahme über eine Besetzung des DA-Transporters hemmt, und inhibiert zusätzlich auch den Noradrenalin (NA)-Transporter (in NA-Transporter-reichen Regionen wie dem PFC). ATX ist ein selektiver NA-Reuptake-Inhibitor (NARI), der zugleich aber auch die DA-Wiederaufnahme im PFC hemmt. Beide erhöhen also die DA- und NA-Spiegel im PFC; das dort lokalisierte Netzwerk von Pyramidenzellen ist an der Regulation der Aufmerksamkeit maßgeblich beteiligt. Bei Kindern mit einer ADHS wurde in Studien eine reduzierte hämodynamische Response im PFC festgestellt.

Der 24-Kanal-NIRS (ETG-4000) unterzogen sich 30 therapienaive Kinder mit einer ADHS im Durchschnittsalter von 8–10 Jahren. Gemessen wurden die relativen Oxyhämoglobin (oxy-Hb)-Konzentrationen (alle 0,1 s) in den Frontallappen während eines Stroop color word Tests – zunächst unbehandelt und dann nach einer jeweils zwölfwöchigen Behandlung mit MPH (n = 16) oder ATX (n = 14). Die klinische Symptomatik wurde mit der japanischen ADHD Rating Scale (ADHD RS-IV-J) ermittelt.

Ohne signifikante Unterschiede zwischen den Medikationen gingen die ADHS-Symptome sowohl unter MPH als auch ATX signifikant zurück – insgesamt und nach den ADHD RS-IV-J-Subskalen für Unaufmerksamkeit und für Hyperaktivität. Zugleich besserte sich unter beiden die Zahl korrekter Wörter im Stroop-Test. Veränderungen der präfrontalen oxy-Hb-Spiegel gegenüber Baseline fanden sich allerdings nur bei den mit ATX behandelten Kindern, während sich in der MPH-Gruppe praktisch keine Unterschiede gegenüber der Voruntersuchung feststellen ließen. In Kanal 21 (Kortex des linken lateralen Frontalpols, FPC) ergab sich zwischen MPH und ATX ein signifikanter Unterschied (p = 0,009). Allerdings fanden sich keinerlei Korrelationen mit dem klinischen Ansprechen der Kinder. **HL**

KOMMENTAR

Dass MPH und ATX bei Kindern mit ADHS – trotz praktisch gleicher Wirksamkeit auf die Symptome und die Leistungen im Aufmerksamkeitstest – unterschiedliche Effekte auf die präfrontale Hämodynamik zeigten, könnte dafür sprechen, dass MPH seine Wirkung maßgeblich auch über andere Strukturen als den PFC entfaltet.

S Nakanishi Y et alk.: Differential therapeutic effects of atomoxetine and methylphenidate in childhood attention deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2017; 11: 26. [Epub 12. Mai; doi: 10.1186/s13034-017-0163-6]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170906

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

■ Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).

■ Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/.

■ Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Neuro-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

GFI. Gesellschaft für med. Information
Leserservice
Paul-Wassermann-Str. 15
81829 München

Bitte schicken Sie uns hierfür 10,- Euro in Briefmarken und einen adressierten Rückumschlag zu.

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die **Neuro**-Depesche regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular www.neuro-depesche.de/abo aus,

oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30-210

☐ Ich möchte die **Neuro**-Depesche abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 8 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Neue Konzepte im RLS-Management

Wichtiger Wechsel in den Ersttherapie-Empfehlungen?

Bis vor kurzem wurde einhellig empfohlen, Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RLS first line mit (möglichst niedrig dosierten) Dopaminagonisten zu behandeln Doch dies ändert sich offenbar gerade: Zur Vermeidung einer Augmentation, also der zeitlichen und örtlichen Ausweitung der RLS-Symptomatik, empfehlen jüngere Guidelines α2δ-Liganden als Ersttherapie. Zwei spanische Experten berichten über die aktuellen Entwicklungen und neuen Konzepte im RLS-Management.

Alle Guidelines zum Management des RLS – AAN (2016), MDS (2008), AASM (2012), EFND/ENS (2012), IRLSSG (2013, 2015, 2016) – empfehlen bei mittelschwerer bis schwerer RLS-Symptomausprägung eine medikamentöse Therapiestrategie.

Die bislang favorisierten Dopaminagonisten (DA), von denen drei (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin) sowohl von der FDA als auch der EMA in dieser Indikation zugelassen sind, stellen zweifellos eine wirksame Behandlung des RLS dar. Diese Gruppe geht in der Langzeittherapie aber mit erheblichen Risiken für ein Nachlassen des Ansprechens, Symptomreduktion und vor allem für Augmentation einher. Mehrere große retrospektive Kohortenstudien zeigen, dass Augmentation/keine Symptomverringerung unter einer Langzeittherapie (5–10 Jahre) mit DA mehr als 40% der RLS-Patienten betreffen. Unter α2δ-Liganden wie Gabapentin enacarbil oder Pregabalin ist das Augmentationsrisiko gering, unter den Opioiden Oxycodon und – dem weniger gut untersuchten – Methadon, die insbesondere bei therapierefraktären Patienten und solchen mit schwerer Augmentationserscheinungen eingesetzt werden, noch wenig untersucht.

Bedenken über die unter Dopaminergika auftretende, schwer zu behandelnde Augmentation führen jetzt offenbar zu einem Umdenken: In internationalen Guidelines der letzten fünf Jahre wurden neben den klassischen Kurzzeitstudien auch zunehmend Langzeitstudien berücksichtigt, in denen langfristig der Verlauf und Komplikationen erfasst wurden.

Vor allem die Augmentations-Guidelines einer gemeinsamen Task force von IRLSSG, EURLSSG und der RLS-Foundation von 2016, in denen die Resultate einer Langzeitvergleichsstudie zwischen dem DA Pramipexol und dem α2δ-Liganden Pregabalin berücksichtigt wurden, empfehlen: Die Behandlung von RLS-Patienten sollte wann immer möglich mit α2δ-Liganden beginnen, um von Anfang an einer Augmentation aus dem Wege zu gehen.

Den Autoren zufolge können α2δ-Liganden und auch Opioide dabei helfen, die durch den Verzicht von DA entstehende Lücke zu überbrücken. Allerdings bedarf es dringend neuer Therapien. So befinden sich Wirkstoffe, die z. B. auf Glutamat, Adenosin und Hypocretin gerichtet sind, in klinischer Prüfung. **HL**

S Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I: New concepts in the management of restless legs syndrome. BMJ 2017; 356: j104 [Epub: 27. Feb.; doi: 10.1136/bmj.j104]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170885

Frage 4: Welche Wirkstoffe sind von FDA und EMA zur RLS-Therapie zugelassen?

- ☐ **A** nur Pramipexol
- ☐ **B** nur Pramipexol und Oxycodon
- ☐ **C** nur Pregabalin und Gabapentin
- ☐ **D** Pramipexol und Ropinirol
- ☐ **E** Pramipexol und Pregabalin

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

www.dmkg.de

Auf der Homepage der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG) erhalten Sie einen guten Überblick über die aktuellen Fragestellungen zur Diagnostik und Therapie der Migräne. Auch dabei: Aktuelles, Linkliste und Auflistung der deutschen Kopfschmerzkliniken und -ambulanzen.

www.schmerzklinik.de

Die renommierte Schmerzklinik Kiel bietet zahlreiche Materialien und News zur Migräne. Aktuelle Beiträge befassen sich z. B. mit Cannabinoiden bei Kopfschmerz, eine Übersicht mit dem Thema „CGRP, Gepante und monoklonale Antikörper in der Migränetherapie".

www.ihs-headache.org

Die International Headache Society (IHS) präsentiert auf ihrer Website zahlreiche Informationen zur Migräne, auch die jüngsten Guidelines. Hier lässt sich auch eine interessante Slideshow ansehen oder downloaden. Wermutstropfen: Etliche Angebote sind nur IHS-Mitgliedern zugänglich. Der 18. Kongress der IHS findet übrigens vom 7.–10. September 2017 im kanadischen Vancouver statt.

Foto: Irina84 – Fotolia.com

FDA-Reviews ausgewertet

Zunehmende Placebo-Response in Antidepressiva-Studien?

In allen klinischen Studien spricht ein gewisser Teil der Patienten auf Placebo an. Besonders ausgeprägt scheint dies in Antidepressiva-Studien der Fall zu sein. Eine zunehmende Placebo-Response könnte die Studienergebnisse und damit auch die Zulassung von Antidepressiva beeinflussen. Diesem Phänomen gingen nun US-Forscher nach.

Dazu sichteten sie die Reviews der Food and Drug Administration (FDA) zu 16 Antidepressiva, die zwischen 1987 und 2013 zugelassen wurden. Es handelte sich um 85 Studien mit 115 Studienarmen und 23 109 Patienten.

Wie vorhergesagt, hat das Ausmaß der Placebo-Response der Studienteilnehmer in den letzten 30 Jahren uns besonders den letzten 15 Jahrenstetig zugenommen. Lag die durchschnittliche Reduktion der depressiven Symptome unter Placebo vor 2000 bei 29,8%, betrug sie im Zeitraum danach 36,2%. Der Anstieg um 6,4% war signifikant ($p = 0{,}005$)..

Überraschenderweise ist gleichzeitig auch das Ansprechen auf die Antidepressiva in ähnlichem Ausmaß gestiegen: Die Symptomreduktion stieg von 40,6% vor dem Jahr 2000 auf 46,6%, also um 6,0% ($p = 0{,}005$).

Insofern blieben auch die mittels Hedges' g-Formel errechneten Effektgrößen (0,30 vs. 0,29; $p = 0{,}42$) und die Antidepressiva-Placebo-Unterschiede (10,5% vs. 10,3%; $p = 0{,}37$) in den beiden Zeitabschnitten praktisch äquivalent. Eine zusätzliche, der überprüften Hypothese ebenfalls entgegenstehende Erkenntnis besteht darin, dass die Häufigkeit der mit positivem Resultat endenden Studienarme in den letzten 15 Jahren gestiegen ist, von 47,8% (32 von 67 Armen) auf 63,8% (30 von 47 Armen). Doch der Unterschied verfehlte die statistische Signifikanz.

Studiendesign-Merkmale, die zuvor mit einer Verringerung der Placebo-Response in Zusammenhang gebracht worden waren, wurden in jüngeren Studien nicht nur nicht implementiert, sondern meist wurde der gegenteilige Weg eingeschlagen: Die jüngeren Studien hatten eine längere Dauer, insgesamz mehr Studienarme und weniger flexible Dosierungen. Von den 34 jüngeren Studien waren in zweien anspruchsvolle Interviews eingesetzt worden, allerdings erfolglos. **JL**

S Khan A et al.: Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. World Psychiatry 2017; 16(2): 181-92

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170886

KOMMENTAR

Seit 15 Jahren wird kritisiert, dass die zunehmende Zahl an Studien mit negativen Ergebnissen auf einem immer ausgeprägteren Ansprechen auf Placebo beruhen könnte. Diese Überprüfung der FDA-Reviews zu 16 neu zugelassenen Antidepressiva ergab allerdings keine stichhaltigen Belege dafür. Den Zusammenhang zwischen Placebo-Response und negativen Antidepressiva-Studien der letzten Jahrzehnte bezeichnen die Autoren als „bestenfalls schwach". Dass der Wirksamkeitsvorteil der Antidepressiva von etwa 10% gleichblieb, lässt u.a. auch den Schluss zu, dass die älteren und neueren Antidepressiva etwa gleich wirksam sind.

Fallbericht: Therapierefraktäre bipolare Störung mit Suizidalität

Schnelle Remission unter Ketamin – allerdings nur für kurze Zeit

Ketamin-Infusionen bei therapierefraktärer Depression werden derzeit intensiv diskutiert. Ein Fallbericht aus Spanien bestätigt die bemerkenswerten Wirkungen dieses NMDA-Rezeptorantagonisten, aber auch, dass diese von relativ kurzer Dauer sind.

Die 45-Jährige Frau mit bipolarer Störung wurde nach einem Suizidversuch stationär aufgenommen. Als Gründe gab sie Gefühle von Hoffnungslosigkeit und starke Angst an. Die Medikation der Patientin wurde daraufhin mehrmals verändert (Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika), und verschiedene intensive Psychotherapieprogramme wurden angewendet – ohne Erfolg. Ein pharmakogenetischer Test zur Identifikation geeigneter Medikamente verlief negativ. Eine Elektrokrampftherapie lehnte die Patientin ab.

Sechs Monate nach dem Klinikaufenthalt erhielt die Frau zusätzlich zu ihrer bisherigen oralen Medikation, die Angst, Impulsivität und Schlafstörungen reduziert hatte, nun (off label) über zwei Wochen insgesamt sechs 40-minütige Ketamin-Infusionen (0,5 mg/kg KG). Da Studien eine Verstärkung der Ketamin-Wirkung durch Benzodiazepine gezeigt hatten, bekam sie zusätzlich Alprazolam.

Bereits wenige Stunden nach der ersten Infusion zeigte sich eine eindrucksvolle klinische Besserung: Die Depressivität (nach der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) und die Suizidgedanken (nach der InterSePT Scale for Suicidal Thinking, ISST) wurden signifikant reduziert. Dieser Effekt hielt über die zwei Behandlungswochen und zwei weitere Wochen an. Die nun euthyme Patientin erholte sich auch funktionell.

Leider fand diese positive Entwicklung in der fünften Woche ein jähes Ende: Schlagartig trat die depressive Symptomatik wieder auf, und die Frau musste wegen eines erneuten Suizidversuchs wieder aufgenommen werden.

Die akuten Nebenwirkungen von Ketamin, hauptsächlich Sedierung, verschwanden innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion. Psychotomimetische oder dissoziative Effekte wurden nicht beobachtet. Auch die Vitalparameter veränderten sich nicht. **GS**

F López-Díaz A et al.: Use of repeated intravenous ketamine therapy in treatment-resistant bipolar depression with suicidal behaviour: a case report from Spain. Ther Adv Psychopharmacol 2017; 7: 137-40

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170887

Frage 5: Welche Aussage zum Ansprechen depressiver Patienten stimmt nicht(!)?

- ☐ **A** Anstieg der Placebo-Response um 6,4%
- ☐ **B** Anstieg der Antidepressiva-Response um 6,0%
- ☐ **C** Abnahme der Studienarme mit positivem Resultat
- ☐ **D** etwa gleichbleibende Effektgrößen
- ☐ **E** etwa gleichbleibende Antidepressiva-Placebo-Differenz

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

Foto: Richard Villalon – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:
Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Kindersterblichkeit in den USA

03-07-2017: In den USA sank die Kindersterblichkeit von 2005 bis 2014 um 15%, doch die seit 2005 erzielten Erfolge in deren Reduzierung bei den Schwarzen setzen sich nicht fort, im Gegenteil: Zwischen 2005 und 2012 sank die Sterblichkeit schwarzer Kinder von 14,3 auf 11,6 pro 1000 Geburten, blieb bis 2014 in etwa gleich (ca. 11,4) und stieg dann wieder an, auf zuletzt 11,7 in 2015. Die Kindersterblichkeit in der weißen Bevölkerung sank dagegen kontinuierlich, von 5,7 in 2005 auf 4,8/1000 in 2015. Vor allem die bei Schwarzen hohe Rate an Frühgeburten müsste gesenkt werden, um die Ungleichheit zu verringern.

Transgender-Pass in Pakistan

29-06-2017: Das ganz überwiegend muslimische Pakistan, in dem Homosexualität noch immer eine Straftat ist, hat jetzt einen plakativen Schritt zur Entdiskriminierung getan und einen Transgender-Reisepass eingeführt. Nun ist neben den Kategorien F (female) und M (male) die dritte Option X möglich. Gesetzlich wurden die sog. Hijras (Transvestiten, Transsexuelle und Eunuchen) schon vor längerer Zeit gleichgestellt, doch im Alltag werden diese Randgruppen immer noch stark diskriminiert.

„Pandemie-Bond" der Weltbank

29-06-2017: Die Weltbank hat einen „Pandemie-Bond" aufgelegt, der der schnellen Bereitstellung finanzieller Mittel dienen soll, wenn sich erneut Krisen wie der Ebola-Ausbruch 2014 ereignen. Die „Pandemic emergency financing facility" (PEF) der Weltbank nennt 500 Mio. US-Dollar für mögliche Pandemien in den nächsten fünf Jahren. Die Bonds sollen wie eine Art Versicherung funktionieren, an ihrer Entwicklung beteiligt ist u. a. die Münchner Rück.

Glyphosat in Kalifornien

28-06-2017: Während die EU-Kommission die Zulassung des Herbizids Glyphosat für weitere zehn Jahre verlängern will, hat sich das kalifornische Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) anders entschieden: Im Rahmen des „Proposition 65"-Aktes kommt Glyphosat auf die Liste der Chemikalien, die Krebs verursachen, und muss entsprechend gekennzeichnet werden. Hersteller Monsanto will gegen die „nicht wissenschaftlich basierte" Entscheidung vorgehen.

EMCDDA-Übersicht zum Cannabis-Konsum

Immer mehr Therapiesuchende in Europa

Der Cannabis-Konsum in Europa nimmt zu. Es wird geschätzt, dass etwa jeder zehnte Konsument eine Abhängigkeit entwickelt. Das in Lissabon ansässige European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) hat nun die europäischen und nationalen Trends für die Behandlung Cannabis-assoziierter Probleme untersucht.

2014 haben geschätzte 83 Millionen erwachsene Europäer und damit 25% aller Einwohner im Alter zwischen 15 und 64 Jahren mindestens einmal in ihrem Leben Cannabis konsumiert, unter den Jüngeren (15–34 Jahre) sogar 34%. Es wird angenommen, dass etwa 1% aller Erwachsenen in Europa täglich oder fast täglich (≥ 20 Tage im letzten Monat) Cannabis zu sich nimmt.

Die aktuelle Auswertung basiert auf den Daten aus 22 europäischen Ländern (EU-22) der Jahre 2003-2014. Im Jahre 2014 wurden 400 125 Suchtbehandlungen registriert, unter den Behandelten war Cannabis die am häufigsten konsumierte Droge (n = 116 673; 29%). Davon waren 67 444 Cannabis-Erstbehandlungen (46% aller Drogen-Ersttherapien). Der Anteil an Cannabis-Behandlungen unter allen Drogen-Behandelten variierte stark zwischen 8% in Bulgarien und 77% in Frankreich und Zypern.

Die meisten 2014 wegen Cannabis Behandelten wurden aus dem United Kingdom (n = 15 895) gemeldet, gefolgt von Deutschland (n = 14458), Spanien (n = 12 912), Frankreich (n = 6897) und Italien (n = 5267).

Im Zeitraum 2003 – 2014 nahm die Zahl der Cannabis-Erstbehandlungen in EU-22 kontinuierlich von 32 178 auf 67 444 zu; die jährliche Steigerungsrate betrug 6,11%. Auch der Anteil an täglich oder fast täglich Cannabis konsumierenden Menschen stieg im Beobachtungszeitraum an, von 10 353 in 2003 auf 28 030 in 2014. Dies betraf auch die Rate an Cannabis-Erstbehandlungen unter allen Drogen-Erstbehandlungen, die von 29% auf 46% in 2014 zunahm.

Signifikant weiteten sich die Cannabis-Behandlungen in 14 der 22 Länder aus, darunter auch in Deutschland. Am stärksten betroffen waren Zypern, Litauen und Rumänien. Signifikante Abnahmen zeigten sich in sechs Ländern: Bulgarien, Tschechien, Finnland, Ungarn, Italien und Slowenien.

Eine „Joinpoint"-Regressionsanalyse bestätigte, dass die Zunahme an Cannabis-Behandlungen trotz erheblicher Unterschiede zwischen den einzelnen 22 Ländern in Europa insgesamt kontinuierlich steigt. **JL**

S Montanari L et al.: Cannabis use among people entering drug treatment in Europe: a growing phenomenon? Eur Addict Res 2017; 23(3): 113-21

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170888

KOMMENTAR

Als mögliche Gründe für die Zunahme an Cannabis-Behandlungen in Europa führen die Autoren mehrere Faktoren an: Zunahme des Cannabis-Konsums und assoziierter Probleme, Änderung in der Risikoeinschätzung der Konsumenten, Zunahme der Cannabis-Wirkstärken, Änderungen der Überweisungspraktiken, eine zunehmende Verfügbarkeit der Droge und erleichterter Zugang zu den Behandlungen.

Frage 6: Welches Land vermeldete 2014 die meisten Cannabis-Behandlungen?

- ☐ **A** Deutschland
- ☐ **B** Frankreich
- ☐ **C** Italien
- ☐ **D** Spanien
- ☐ **E** United Kingdom

Frage 7: In welchem Land nahmen die Cannabis-Behandlungen zwischen 2003 und 2014 nicht(!) signifikant ab?

- ☐ **A** Bulgarien
- ☐ **B** Deutschland
- ☐ **C** Finnland
- ☐ **D** Slowenien
- ☐ **E** Tschechien

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

Foto: Jürgen Fälchle – Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Schon bei leichter Demenz

Erhöhen depressive Symptome die Mortalität?

Sowohl eine Depression als auch eine Demenz gehen bei älteren Menschen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. Wie verhält es sich bei Komorbidität beider Erkrankungen? Nun wurde die Mortalität bei Patienten mit einer erst leichten Demenz und depressiven Symptomen verschiedener Schwere untersucht. Die Ergebnisse zeigen dringenden Handlungsbedarf an.

Zur Danish Alzheimer's Intervention Study an Patienten mit leichter Demenz (durchschnittlicher MMST: 24,0 Punkte) wurde eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Die 330 Patienten (151 Männer, 179 Frauen) waren durchschnittlich 76,2 Jahre alt. 72,4% wiesen eine „wahrscheinliche" Alzheimer-Demenz auf, 24,9% eine gemischte Demenz und 2,7% eine DLB.

34 Teilnehmer (10,3%) litten zu Studienbeginn unter Symptomen einer Major Depression (MD-S; Score der Cornell Scale for Depression in Dementia: > 10), 54 (16,4%) unter moderaten depressiven Symptomen (Cornell: 8–10) und 242 (73,3%) unter keinen oder nur gering ausgeprägten depressiven Symptomen (Cornell: ≤ 7). In den drei Gruppen wurden 44,1%, 27,8% bzw. 22,7% der Demenzkranken mit Antidepressiva behandelt.

Während des dreijährigen Beobachtungszeitraums verstarben 56 Patienten (17%). Unter ihnen waren 12 mit zu Baseline bestehenden MD-S (davon vier mit Antidepressiva-Behandlung zu Baseline), sechs mit mittelgradigen und 38 mit leichten/keinen depressiven Symptomen.

Es erfolgte eine auf zahlreiche potenziell kontributierende Variablen adjustierte Multivarianzanalyse. Diese ergab, dass die MD-S-Patienten gegenüber den nicht- oder nur sehr leicht depressiven Dementen eine um etwa das Zweifache erhöhte Sterblichkeit aufwiesen (Hazard Ratio: 2,13; $p = 0{,}037$].

Die weitere Adjustierung auf zwischen den Gruppen signifikant (je $p < 0{,}05$) unterschiedliche klinische Variablen – Komorbidität, Lebensqualität, Alltagsaktivitäten, psychiatrische Symptome und Medikation – erhöhte das Mortalitätsrisiko über die drei Jahre auf das Zweieinhalbfache [HR: 2,50: 95%-KI: 1,03–6,06; $p = 0{,}042$).

Weder Demenzschwere (nach MMST) noch Untergewicht (BMI < 18,50) oder die Zuordnung zur ursprünglichen Studienintervention hatte auf den Zusammenhang einen wesentlichen Einfluss. Interessanterweise ließ sich für die Gruppe der Demenz-Patienten mit mittelgradigen depressiven Symptomen keine signifikante Risikoerhöhung feststellen. **JL**

R Petersen JD et al.: Major depressive symptoms increase 3-year mortality rate in patients with mild dementia. Int J Alzheimers Dis 2017; 7482094 [Epub 6. Apr.; doi: 10.1155/2017/7482094]

Mehr Infos:
www.neuro-depesche.de/170907

KOMMENTAR

Die Mortalität von leicht dementen Patienten ist bei Vorliegen relevanter Major-Depression-Symptome mehr als verdoppelt. Nachdem eine klinische Depression oft gut behandelbar ist, könnten ein Screening und die antidepressive Therapie schon in den frühesten Demenzstadien die erhöhte Sterblichkeit möglicherweise verringern.

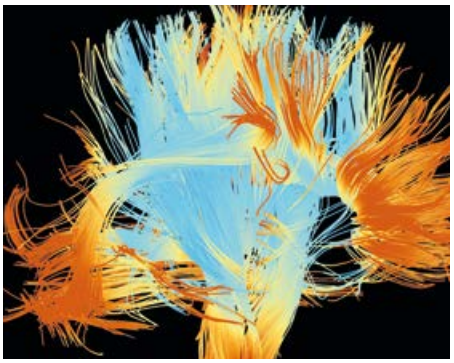
Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:
Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Weiße und graue Substanz

Kleinere Volumina – stärkere Psychopathologie

Eine koreanische Arbeitsgruppe untersuchte mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM), inwieweit bei Schizophrenie-Patienten Hirnvolumenänderungen mit der Symptomschwere korrelieren. Es wurden etliche Zusammenhänge festgestellt, vor allem mit einer verringerten grauen Substanz im Gyrus temporalis superior.



In die Studie aufgenommen wurden je zwölf Männer und je zehn Frauen mit einer Schizophrenie nach DSM-IV-Krtiterien bzw. ohne psychische Erkrankung als Kontrollgruppe. Das mittleren Alter betrug knapp 32 Jahre. 20 der 22 Patienten erhielten eine Therapie mit Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Paliperidon/Risperidon, vier von ihnen nahmen mehr als zwei Antipsychotika ein.

KOMMENTAR

Verschiedene Reduktionen der GM- und WM-Volumina scheinen mit der Psychopathologie der Schizophrenie assoziiert zu sein. Kleinere GM-Volumina im Gyrus temporalis superior, der u. a. in Sprachfunktionen und akustische Halluzinationen involviert ist, scheinen für die Symptomschwere eine prominente Rolle zu spielen – und korrelierten hier auch mit der Krankeitsdauer.

Hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung oder Bildungsgrad bestand zwischen Patienten und Kontrollen kein Unterschied. Der durchschnittliche Score der Positiv und Negativ Syndrom-Skala (PANSS) für die Gesamtpsychopathologie betrug 39,6, der Subscore für die Positiv- bzw. Negativsymptomatik 18,4 bzw. 21,1. Der klinische Globaleindruck nach der Clinical Global Impression (CGI) lag bei 4,2,

Die Auswertung der MRT-Bilder mittels DARTEL-Algorithmus ergab: Das Volumen der grauen Substanz (GM) und das der weißen Substanz (WM) war bei den Patienten mit 657,6 ml vs. 718 ml signfikant ($p = 0{,}012$) bzw. mit 500 ml vs. 524,8 ml tendenziell ($p = 0{,}074$) kleiner als bei den Kontrollen. Kein Unterschied bestand hinsichtlich Ventrikelvolumen und intraniellem Gesamtvolumen.

Im Einzelnen fanden sich in der Patientengruppe vs. gesunden Kontrollen signifikant niedrigere GM-Volumina der Insula, des Gyrus temporalis superior, des Gyrus rectus und des Cortex cingularis anterior (ACC) (je $p < 0{,}05$).

Die Scores der PANSS Positivskala korrelierten signifikant negativ mit dem GM-Volumen in Gyrus temporalis superior ($p = 0{,}005$) und Gyrus rectus ($p = 0{,}007$), die der PANSS-Negativskala mit den GM-Volumina in Gyrus temporalis superior, Gyrus rectus und ACC. Für die WM-Volumina wurden keine Korrelationen mit den Skalenwerten festgestellt.

Zusätzliche negative Korrelationen fanden sich zwischen der Erkrankungsdauer und den GM-Volumina in Insula ($p = 0{,}044$), Gyrus temporalis superior ($p = 0{,}012$) und ACC ($p = 0{,}015$) sowie dem WM-Volumen des Gyrus temporalis superior ($p = 0{,}047$). **GS**

S Kim G-W A et al.: Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. PLoS One 2017, 12: e0177251 [Epub 17. Mai; doi: 10.1371/journal.pone.0177251

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170889

[1]H-MRS-Studien ausgewertet

Senken Antipsychotika die Glutamat-Spiegel?

Eine Schizophrenie geht mit einer Verstärkung der glutamatergen Transmission einher, kann die Psychose möglicherweise sogar auslösen. Nun wurde anhand der gepoolten Daten von Studien zur Protonen-gewichteten Magnet-Resonanz-Spektroskopie ([1]H-MRS) geprüft, ob die Behandlung schizophrener Patienten mit Antipsychotika die Spiegel des erregenden Transmitters Glutamat im Gehirn beeinflusst.

Acht [1]H-MRS-Studien mit Baseline- und Follow-up-Daten zu insgesamtet 168 Patienten konnten ausgewertet werden. In den meisten fanden sich nach Beginn einer Antipsychotika-Behandlung numerische Verringerungen der Konzentrationen an Glutamat-Metaboliten. Über alle Hirnregionen hinweg ergab sich eine durchschnittliche Abnahme um 6,5%.

Signifikante Metaboliten-Reduktionen in mindestens einer Hirnregion der Patienten wurde in vier der acht Studien berichtet – und in keiner ein signifikanter Anstieg.

Der Abgleich der Glutamat-Metaboliten-Veränderungen mit der Symptomreduktion zeigte keine konsistente Relation. Allerdings ergaben sich zumindest Hinweise darauf, dass niedrige Glutamatspiegel vor Behandlungsbeginn und größere Glutamatverringerungen danach Zeichen eines Ansprechens auf die antipsychotische Therapie sein könnten.

Alle diese Resultate sollten, betonen die Autoren, in größeren prospektiven Longitudinalstudien überprüft werden. **HL**

U Egerton A et al.: Effects of antipsychotic administration on brain glutamate in schizophrenia: a systematic review of longitudinal [1]H-MRS studies. Front Psychiatry 2017; 8: 66 [Epub 28. Apr.; doi: 10.3389/fpsyt.2017.00066]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170908

Frage 8: Signfikant niedrigere GM-Volumen hatten die Patienten (vs. Kontrollen)

- ☐ **A** nur im Gyrus rectus
- ☐ **B** nur im ACC
- ☐ **C** nur in der Insula
- ☐ **D** nur im Gyrus temporalis sup.
- ☐ **E** keine Antwort trifft zu

Frage 9: Welche GM-Volumina der Patienten korrelierten (negativ) mit der PANSS-Positivsubskala? Nur

- ☐ **A** des Gyrus rectus
- ☐ **B** des Gyrus temporalis superior
- ☐ **C** des Gyrus rectus und Gyrus temporalis sup.
- ☐ **D** des ACC und Gyrus rectus
- ☐ **E** des ACC und Gyrus temporalis sup.

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

Foto: mauritius-images

®GFI. Der Medizin-Verlag

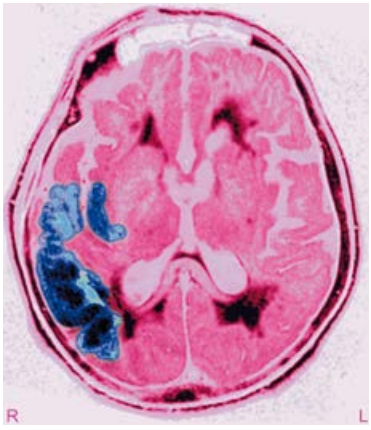
Ein neuer, revolutionärer Therapieansatz?

microRNA's bei ischämischem Schlaganfall

Ein Neurologen-Team legte in einem Review dar, warum sog. microRNA's bei Schlaganfällen einen neuen Behandlungsansatz darstellen könnten. Sie wirken auf vielfältige Art den ischämischen Hirngewebsschädigungen entgegen.

microRNA's sind endogen exprimierte, nichtkodierende, einzelsträngige RNA-Moleküle (~20–24 Nukleotide), die posttranslational etwa ein Drittel des menschlichen Genoms regulieren. Jede der > 1000 miRNA's kann wiederum zahlreiche andere mRNA's regulieren. Bei Ischämie (und anderen Ereignissen) werden diverse Verschiebungen der miRNA-Expressionsprofile beobachtet.

Im Zuge einer zerebralen Ischämie kommt es aufgrund des Sauerstoff- und Energiemangels bereits nach Sekunden bis Minuten zu funktionellen und strukturellen Schädigungen der Neuronen. Da die Zellen den Ionengradienten an ihrer Membran nicht aufrechterhalten können, setzen schnell Apoptose und nekrotischer Zelltod ein. Auch die prinzipiell überlebensfähigen Zellen in der Penumbra können aufgrund von Exzitotoxizität, oxidativem Stress, Inflammation etc. zugrunde gehen.



Neuroprotektion, Angiogenese und Neurogenese sind die wesentlichen Mechanismen, die diese pathophysiologischen Prozesse begrenzen oder kompensieren können. Verschiedene miRNA's (und deren Ziel-Gene) sind in diese und andere Reparatur- und Wiederherstellungsmechanismen involviert. Hier einige wenige Beispiele: miR-125b und miR-223. Sie können die Glutamatexzitotoxizität begrenzen. Sie wirken sich auf die Untereinheiten NR2A und NR2B des NMDA-Rezeptors aus, die dessen Exprimierung verringern. miR-181a fördert bei Ischämie die Entzündung, sein Antagonist (miR-181a Antagomir), ein anti-sense Oligonukleotid, wirkt neuroprotektiv, indem es die NF-κB-Aktivierung hemmt. miR-Let7f-Antagomir fördert die Freisetzung von BDNF und die Bcl-2-Experession. miR-92a fördert die Angiogenese, indem es auf verschiedene proangiogene Proteine wie die Integrin-Untereinheit alpha 5 einwirkt.

Das Hypoxie-sensitive miR-210 fördert lokal die Angiogenese, triggert die Endothelzellen-Migration und erhöht die VEGF-Spiegel. Die Überexpression von miR-210 hat übrigens auch schon bei Schlaganfall-Patienten zu einem besseren klinischen Outcome beigetragen.

Noch stehen dem Einsatz von miRNA-basierten Therapien zahlreiche Hindernisse entgegen. Dies sind u. a. die teils schwierige Applikation (virale Vektoren, Liposomen) mangelnde in-vivo-Stabilität, unzureichende Verteilung in den Geweben und natürlich mögliche Nebenwirkungen. **JL**

Ü Khoshnam SE et al.: Emerging roles of microRNAs in ischemic stroke as possible therapeutic agents. J Stroke 2017 [Epub 8. Mai; doi: 10.5853/jos.2016.01368]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170890

KOMMENTAR

Die gegenwärtigen Therapien des Schlaganfalls sind unzureichend, sie richten sich meist nicht direkt gegen die ischämisch bedingten molekularen und zellulären Veränderungen. Die Fähigkeit von miRNA's, gleichzeitig verschiedene Ziel-Gene zu regulieren, begründen ihr einzigartiges Potenzial als Schlaganfalltherapie. Darüber hinaus könnten miRNA's auch als diagnostische und prognostische Biomarker dienen.

Frage 10: Welche miRNA senkt die Glutamatexzitotoxizität?

- ☐ **A** miR-125b
- ☐ **B** miR-181a
- ☐ **C** miR-Let7f
- ☐ **D** miR-92a
- ☐ **E** miR-210

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

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) (verantw.)
Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz
Erwin Hellinger

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

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

Anzeigenpreisliste: 2017 vom 1. Okt. 2016

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a. € 65 zzgl. € 11,50 Inlandsporto; Auslandsporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2017

IVW
LA-MED
geprüft Facharzt-Studie 2016

Foto: mauritius-images

THERAPIEOPTIONEN

Paliperidonpalmitat nur viermal im Jahr

Paliperidonpalmitat (Trevicta®, Janssen) ist das einzige zur Schizophrenie-Therapie zugelassene Antipsychotikum mit lediglich vier Anwendungen pro Jahr und damit mit dem längsten Applikationsintervall. Die intramuskulären Injektionen können die Positiv- und Negativsymptome der Schizophrenie nachhaltig kontrollieren, die verlängerte Wirkstofffreisetzung bietet eine lange Rückfallprophylaxe. Paliperidonpalmitat wird bei Erwachsenen angewendet, die (vorzugsweise für vier Monate oder länger) klinisch stabil auf die orale Zubereitung des Wirkstoffs (Xeplion®) eingestellt sind.

Rotigotin-Pflaster bei Parkinson und RLS

Die transdermale Anwendung des nicht-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin (Leganto®, Bayer Vital) gewährleistet eine stabile Wirkstoff-Plasmakonzentration über 24 h. Die resultierende kontinuierliche Rezeptorstimulation bietet bei Parkinson-Patienten eine günstige Voraussetzung für die Kontrolle motorischer Symptome und die Vermeidung von Wirkfluktuationen. Rotigotin in Pflasterform ist indiziert zur Monotherapie früher Parkinson-Stadien und als Add-on zu L-Dopa in späteren Stadien. Außerdem wird Rotigotin leitliniengerecht zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Restless-Legs-Syndroms (RLS) eingesetzt. Seit Nov. 2016 liegt Leganto® als neue „Improve Room Temperature“ (IRT)-Formulierung mit verbesserter Klebekraft bei gleicher Hautverträglichkeit vor. Es kann länger (30 Monate) und bei höherer Temperatur (30° C) gelagert werden.

PHARMA NEU

„Positive Opinion“ für Cladribin

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Zulassung von Cladribin-Tabletten (voraussichtlicher Handelsname Mavenclad™, Merck) zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität positiv beurteilt. Dies basiert auf den Daten von mehr als 2700 Patienten (> 10 000 Patientenjahre). Das Programm umfasst die drei Phase-III-Studien CLARITY, CLARITY EXTENSION und ORACLE MS, die Phase-II-Studie ONWARD und Nachbeobachtungsdaten aus dem prospektiven Register PREMIERE über acht Jahre. Die Entscheidung der EMA über die Zulassung wird für Ende August 2017 erwartet.

Nusinersen gegen spinale Muskelatrophie

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®, Biogen) wurde am 30. Mai 2017 durch die Europäische Kommission zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) zugelassen. Die 5q-SMA ist mit ca. 95% aller Fälle die häufigste SMA-Form. Zumeist tritt sie bei Kindern < 2 Jahren auf. Nusinersen greift in zelluläre Prozesse am Survival of Motor Neuron 2 (SMN2)-Gen ein. Es kann dazu beitragen, dass ausreichend SMN-Protein verfügbar ist, das das Überleben der Motoneuronen im Rückenmark und im unteren Hirnstamm sicherstellt. Durch Nusinersen können Patienten erstmals wichtige motorische Meilensteine und eine Verbesserung der Muskelfunktion erreichen.

Jetzt Erstattungsbetrag für Brivaracetam

Nachdem die Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband erfolgreich abgeschlossen sind, bleibt das im Feb. 2016 hierzulande eingeführte Brivaracetam (Briviact®, UCB) ohne Einschränkungen verfügbar. Damit wurde erstmalig nach Inkrafttreten des AMNOG (2011) für ein Antiepileptikum auf Basis der frühen Nutzenbewertung ein Erstattungsbetrag vereinbart. Brivaracetam ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht: **3rd Congress der European Academy of Neurology (EAN)**, 24.–27. Juni 2017, Amsterdam

CME: Bei progressiver **Multipler Sklerose**: In-vivo-Glutathion-Spiegel und oxidativer Stress

Umwelteinfluss: **Parkinson-Risiko** durch fettreduzierte Nahrungsmittel erhöht!

CME: Digitalisierter Uhrenzeichnen-Test: **Demenz-Screening** und -Diagnostik deutlich verbessert

Begleitsymptome der **Migräne**: Individuelle und ökonomische Belastungen durch Übelkeit und Erbrechen

CME: Registerstudie: Cholesterinspiegel korrelieren mit **intrazerebralen Blutungen** – aber negativ!

Postpartale Depression: Immer nach einer Bipolar-Störung fahnden!

NEUE DATEN

Neue Metaanalyse zu Tranylcypromin

Im hochrangigem (Peer-reviewed) Journal European Neuropsychopharmacology sind zwei Übersichtsarbeiten zu Tranylcypromin (Jatrosom®, Aristo Pharma) erschienen. Diese Publikationen von Psychiatern der Charité sind in Medline frei zugänglich („Open acess“) und können über den Suchbegriff „Tranylcypromine[title]“ leicht gefunden werden. „Part II“ schließt erstmalig auch eine Metaanalyse zur Wirksamkeit des MAO-Hemmers bei depressiven Patienten einschließlich therapierefraktärer Fälle ein. Die Arbeit lässt sich mit dem Link *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28579071* aufrufen.

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

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

Neuro Depesche

Kennziffer: ND072017 VNR: 2760909007264710017 Einsendeschluss: 30.08.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Welches Liquor-Protein prädizierte ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**In welchem Parameter war ...**	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Welche beiden Antiepileptika ...**	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**Welche Wirkstoffe sind ...**	S. 19	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Welche Aussage zum ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Welches Land vermeldete ...**	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**In welchem Land nahmen ...**	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Signfikante niedrigere GM-Volumen ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Welche GM-Volumina der Patienten ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Welche miRNA senkt ...**	S. 25	☐	☐	☐	☐	☐

7 ☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.
Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO[1-3]

XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant[2]
- **kontrolliert** Dyskinesien signifikant[3]
- **verbessert** motorische Funktionen signifikant[2]

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoff: Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg / Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid. Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstad. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellenkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrtheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase / Triglyceride / Blutzuckerspiegel / Harnstoff / alkalische Phosphatase / Bikarbonat / Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythropsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatose, Ekchymose, lichenoide Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium / Kalium / Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niederer Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** März 2016. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Fraunhoferstr. 18b, 82152 Planegg.