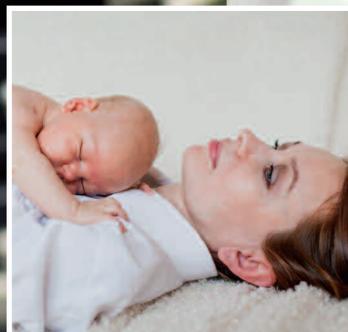


# Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



mit  
zertifizierter  
Fortbildung

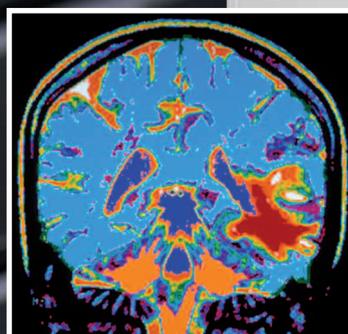


## Postpartale Depression verhindert

Dass die Therapie einer Depression im ersten Trimester die postpartale Depression verhindert, zeigten türkische Forscher.

*Neuropsychiatr Dis Treat*

Seite 9



## Hirnblutung unter OAK

Was tun, wenn bei Schlaganfallpatienten unter oralen Antikoagulanzen (OAK) Hirnblutungen auftreten? Möglichst rasch INR verringern und Blutdruck senken!

*JAMA*

Seite 25

ÄRZTEMUSTER-  
ANGEBOTE IM HEFT

## Multiple Sklerose

Umwelteinflüsse in der MS-Ätiologie: Für welche Faktoren besteht eine Evidenz?

*Lancet Neurol*

Seite 10

## Fokus Sucht

Moderater Alkoholkonsum beschert ein längeres Leben: Mythos oder Realität?

*Ther Adv Neurol Disord*

Seite 14

## Restless-Legs-Syndrom

Kasuistik: CAVE – Spezielle Antidepressiva-Kombination induzierte ein RLS.

*J Clin Psychopharmacol*

Seite 24

Pregabalin - 1 A Pharma®

1 A NEU

# Einfach die Farbe wechseln

Verordnen Sie jetzt generisch: Ab sofort steht Ihnen **Pregabalin - 1 A Pharma®** als Zusatztherapie bei epileptischen Anfällen und zur Behandlung von generalisierten Angststörungen im Erwachsenenalter zur Verfügung.\* Auch dieses Präparat aus unserem Portfolio finden Sie oben in der Praxissoftware.\*\*



**Pregabalin - 1 A Pharma® 25/- 50/- 75/- 100/- 150/- 200/- 225/- 300 mg Hartkapseln**

**Wirkstoff:** Pregabalin.

**Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enth. 25/50/75/100/150/200/225/300 mg Pregabalin, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum, Gelatine, Titandioxid (E 171), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid. Für 50/75/100/200/225/300 mg Hartkapseln zusätzl.: Eisen(III)-oxid (E 172). Für 50/200/225 mg Hartkapseln zusätzl.: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172). **Anwendungsgeb.**: Bei Epilepsie zur Zusatztherap. von partiellen Anf. mit u. ohne sekundäre Generalisier. im Erwachsenenalt.; Behandl. von generalisiert. Angststör. bei Erw. **Gegenanz.:** Überempf. gg. Inhaltsst. Stillz. **Nebenwirk.:** Nasopharyngitis, Neutropenie, Überempf., Angioödem, allerg. Reakt., gesteig. Appetit, Anorexie, Hypoglykämie, Euphorie, Verwirr., Reizbark., Desorientier., Schlaflosigk., verring. Libido, Halluzinat., Panikattacken, Ruhelosigk., Agitierth., Depress., Niedergeschlagenh., gehob. Stimmungslage, Aggress., Stimmungsschwank., Depersonalisat., Wortfind.-stör., abnorme Träume, gesteig. Libido, Anorgasmie, Apathie, Enthemm., Benommenh., Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Ataxie, Koordinat.-stör., Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstör., Aufmerksamk.-stör., Parästhesie, Hypästhesie, Sedier., Gleichgewichtsstör., Lethargie, Synkopen, Stupor, Myoklonus, Verl. d. Bewusstseins, psychomot. Hyperaktivität, Dyskinesie, posturaler Schwindel, Intentionstremor, Nystagmus, kognitive Stör., geistige Beeinträchtigt., Sprachstör., verring. Reflexe, Hyperästhesie, brennendes Gefühl, Geschmacksverl., Unwohlsein, Konvuls., Parosmie, Hypokinesie, Schreibstör., verschwomm. Sehen, Diplopie, „Tunnelblick“, Sehstör., geschw. Augen, Gesichtsfeldeineng., verring. Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit., Photopsie, Augentrockenh., verstärk. Tränenfluss, Augenreiz., Verl. des Sehvermögens, Keratitis, Oszillopsie, veränd. räuml. Sehen, Mydriasis, Schielen, Lichtempfindlichk., Vertigo, Hyperakusis, Tachykardie, AV-Block I. Grades, Sinusbradykardie, Herzinsuff., QT-Verlänger., Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Hautröt. mit Wärmegefühl, Gesichtsröt., kalte Extremitäten, Dyspnoe, Nasenbluten, Husten, verstopf. Nase, Rhinitis, Schnarchen, trockene Nase, Lungenödem, Engegefühl im Hals, Erbrechen, Übelk., Verstopf., Diarrhö, Flatulenz, aufgebläht. Bauch, Mundtrockenh., gastroösophagealer Reflux, vermehrt. Speichelfluss, orale Hypästhesie, Aszites, Pankreatitis, geschw. Zunge, Dysphagie, papulöser Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrose, Pruritus, Stevens-Johnson-Syndrom, kalter Schweiß, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Spasmen, Gelenkschwell., Myalgie, Muskelzuck., Nackenschmerzen, Steifigk. d. Muskulatur, Rhabdomyolyse, Harninkont., Dysurie, Nierenvers., Oligurie, Harnretent., erek. Dysfunkt., Stör. d. Sexualfunkt., verzög. Ejakulat., Dysmenorrhö, Brustschmerzen, Amenorrhö, Absonder. aus d. Brust, Brustvergrößer., Gynäkomastie, periphere Ödeme, Ödeme, Gangstör., Stürze, Trunkenh.-gefühl, Krankh.-gefühl, Abgeschlagenh., generalis. Ödeme, Gesichtssödem, Engegefühl in d. Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Frösteln, Asthenie, Gewichtszunahme, Erhöhd. d. Kreatinphosphokinase u. Alaninaminotransferase u. Aspartataminotransferase, Hyperglykämie, Thrombozytenzahl ernied., erhöhte Kreatininwerte, Hypokaliämie, Gewichtsverl., Leukozytenzahl ernied. Nach Absetzen einer Kurzzeit- od. Langzeittherap.: Entzugssympt. (Schlafstör., Kopfschmerzen, Übelk., Angst, Durchfall, Grippe-sympt., Konvuls., Nervosität, Depress., Schmerzen, Hyperhidrose, Benommenh. d. Eindr. phys. Abhängigk. erweckend). **Hinw.:** Enth. Lactose. Nach Absetzen einer Langzeitther. deuten d. Daten zu Häufigk. u. Schweregrad d. Entzugssympt. auf eine Dosisabhängigk. hin. Reaktionsvermögen! Weit. Einzelh. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. **Mat.-Nr.:** 3/51007728 **Stand:** Dezember 2014  
1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching

\*im zugelassenen Anwendungsgebiet

\*\*Bei alphanumerischer Wirkstoffsuche steht 1 A Pharma in Abhängigkeit von Aktualisierungen in den gängigen Praxissoftwaresystemen in den meisten Fällen an Platz 1. Datenstand: 17.02.2015

[www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)



Einfach verstehen.

## Ein Schlag für die Patienten

Liebe Leserin, lieber Leser,  
angesichts der überbordenden und effektheischenden Medienberichte über den Absturz der Germanwings-Maschine möchte ich Sie mit diesem Thema nicht strapazieren, gleichwohl einen bislang in der breiten Öffentlichkeit wenig gewürdigten Aspekt aufgreifen: Egal, wie es sich verhalten hat: Einen Riesenschaden, von dem sie sich mutmaßlich auch nicht so schnell erholen wird, hat diese Berichterstattung der Anti-Stigma-Bewegung zugefügt. Waren wir schon „fast“ soweit, eine depressive Erkrankung wie eine körperliche Krankheit ohne große Tabuisierung anzusehen, haben die Medien mit ihrer undifferenzierten Darstellung über den Co-Piloten dafür gesorgt, dass depressiv erkrankte Menschen wieder Verrückte sind, denen buchstäblich alles, bis zum Massenmord, zuzutrauen ist.



Gegen die Forderung von Politikern, die ärztliche Schweigepflicht zu lockern oder gar eine Meldepflicht für psychische Erkrankungen einzuführen, nimmt die DGPPN zu Recht Stellung. Solche Reaktionen könnten die drastische Unterbehandlung – nicht einmal die Hälfte der Menschen mit einer Depression nimmt professionelle Hilfe in Anspruch – weiter verstärken und so auf lange Sicht sehr vielen Menschen das Leben kosten. Schon jetzt ist die Schweigepflicht, wie die DGPPN betont, „bei Gefährdung höherer Rechtsgüter, z. B. Leib und Leben Anderer, in der Regel nicht mehr bindend“. Schließlich bleibt zu betonen, dass es sich hier, im Gegensatz zu den grassierenden politisch oder religiös motivierten Gewalttaten, um ein wirklich extrem seltenes Ereignis handelt, das nicht so große Furcht auslösen dürfte.

In dieser Ausgabe finden Sie keinen Beitrag zur Suizidalität, wohl aber den gewohnten „Mix“ an Berichten aus der Neurologie und Psychiatrie. Unseren neuen Neuro-eDepeschen-Newsletter haben Sie schon erhalten?

Das Neuro-Depeschen-Team wünscht Ihnen an den ersten Frühlingstagen eine spannende Lektüre.

Jörg Lellwitz  
Chefredakteur

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



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

&



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

Hier registrieren:

[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)

GfI. Der Medizin-Verlag  
[www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)  
[info@gfi-online.de](mailto:info@gfi-online.de)  
Tel. 089 4366300





Das Antitussivum Dextromethorphan war bei Methadon-substituierten Abhängigen als Zusatztherapie wirksam.

Seite 15

Lee SY et al.: A placebo-controlled trial of dextromethorphan as an adjunct in opioid-dependent patients undergoing methadone maintenance treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; pii: pyv008 [Epub ahead of print 25. Feb.; doi: 10.1093/ijnp/pyv008]



Mehr als 600 Parkinson-Patienten wurden zu Parasomnien und anderen Schlafproblemen befragt. Mehr als jeder Dritte litt unter einer Verhaltensstörung im REM-Schlaf (RBD).

Seite 16

Ylikoski A et al.: Parasomnias and isolated sleep symptoms in Parkinson's disease: a questionnaire study on 661 patients. *J Neurol Sci* 2014; 346(1-2): 204-8

**DIE DRITTE SEITE**

Kliniken in Deutschland: Welche Fachärzte sind besonders gestresst?

6

Intelligente Plazebostudie bei Morbus Parkinson: „Teuer“ wirkt besser als „billig“

6

**DEMENZIELLE SYNDROME**

► **CME:** Pflegende Angehörige Demenzkranker: Ist die Internet-basierte Hilfe „Mastery over Dementia“ wirksam?

8

**AFFEKTIVE STÖRUNGEN**

Patienten mit bipolarer Depression: Bei komorbider Angst mehr Psychotherapie

9

► **CME:** Postpartale Depression: Schon im ersten Trimester vorbeugen?

9

**MULTIPLE SKLEROSE**

Umwelteinflüsse bei der MS: Welche Faktoren sind wirklich von Bedeutung?

10

Orale MS-Therapie mit Dimethylfumarat: Positives Fazit nach einem Jahr

10

Kognitive Beeinträchtigungen: Mit dem EDSS und dem Alter steigt das Risiko

11

Dreimal wöchentlich Glatirameracetat: Verträglichere, anwenderfreundliche Therapie

11

Vom CIS zur CDMS: Auf der Suche nach den besten Prädiktoren

12

Teriflunomid bei schubförmiger MS: Orale Therapie-möglichkeit nutzen

12

**SUCHT**

► **CME:** Mythos oder Realität: Senkt moderater Alkoholkonsum die Mortalität? **14**

Jugendliche Online-Gamer: fMRT-Studie zeigt eine verringerte präfrontale Konnektivität **14**

Methadon-Substitution bei Opiatabhängigkeit: Niedrig dosiertes Dextromethorphan (60 mg/d) als Add-on **15**

Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit: Die Lebensqualität wurde gebessert und die Krankheitsschwere reduziert **15**

**PARKINSON-SYNDROME**

► **CME:** Detaillierter Einblick bei Parkinson-Patienten: Parasomnien, RBD und andere Schlafprobleme **16**

**SCHIZOPHRENIE**

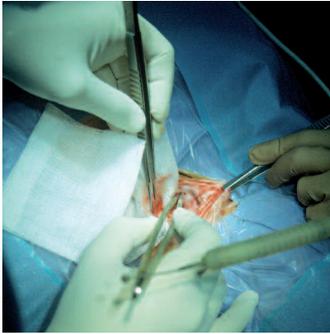
Schwerste Fälle mit Schizophrenie: Clozapin-Therapie durch EKT augmentieren? **19**

**STUDIE IM FOKUS**

Neue Depot-Formulierung von Aripiprazol: Auch die Lebensqualität wird verbessert **20**

**DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:**

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>A</b> Anwendungsbeobachtung | <b>M</b> Metaanalyse                       |
| <b>G</b> Fall-Kontroll-Studie  | <b>R</b> Randomisiert-kontrollierte Studie |
| <b>F</b> Fallbericht           | <b>S</b> Sonstige Studienarten             |
| <b>K</b> Kohortenstudie        | <b>U</b> Übersicht                         |



Wie gut kann pharmakoresistenten Kindern und Jugendlichen mit einer Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) als Zusatztherapie geholfen werden?

Seite 23

Orosz I et al.: Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014; 55(10): 1576-84

## ADHS

Methylphenidat bei ADHS: Auch bei Erwachsenen eine Therapie der ersten Wahl **22**

## EPILEPSIE

► **CME:** VNS bei therapieresistenten Kindern: Aktueller Stand zur Langzeitwirksamkeit **23**

## RESTLESS-LEGS-SYNDROM

► **CME:** Körperliche Probleme bei RLS-Patienten: Basale Alltagsaktivitäten beeinträchtigt **24**

**CAVE:** RLS durch Antidepressiva-Kombination **24**

## VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Hirnblutungen unter oralen Antikoagulanzen: Möglichst rasch die INR verringern und den Blutdruck senken! **25**

IM FOKUS **8**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **16**

STENO **19**

BESTELLCOUPON **22**

SITE-SEEING **23**

IMPRESSUM **25**

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

## Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

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

**größte deutschsprachige Datenbank**

von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews

im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



Ja, ich möchte die Neuro-Depesche für 1 Jahr zum Bezugspreis von nur 64,- Euro abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon:  
oder online:

089 / 43 66 30-210  
[www.neuro-depesche.de/abo](http://www.neuro-depesche.de/abo)

## Kliniken in Deutschland

**Welche Fachärzte sind besonders gestresst?**

Überstunden, Schichtdienste, hierarchische Strukturen und immer mehr Verwaltungsaufgaben, die Zahl möglicher Stressoren ist groß. Im Rahmen des Hamburger Kooperationsprojektes StArK (Stressbezogene Arbeitsanalyse bei Klinikärztinnen und -ärzten) wurde jetzt u. a. untersucht, inwieweit sich der berufliche Stress bei Klinikärzten verschiedener Fachrichtungen unterscheidet. Welche Disziplinen sind besonders gestresst?

Mit dem Instrument zur stressbezogenen Arbeitsanalyse für Klinikärztinnen und -ärzte (Kurzversion, ISAK-K) wurden Stressoren erfasst, u. a. der empfundene Zeitdruck, die Unsicherheit (über Arbeitsinhalte bzw. Auswirkungen des eigenen Handelns), Frustration über hauseigene Arbeitsabläufe und „sozialer Stress“ mit Patienten,

Kollegen und Vorgesetzten. Bei den gesundheitlichen Folgen lag der Fokus auf „Irritation“ (8 ISAK-Items zu anhaltender Reizbarkeit/Spannung etc.) und „emotionale Verausgabung“ (6 ISAK-Items zu Gefühl der Schwäche, Antriebsarmut, emotionale Dissonanz etc.).

Die Daten von 763 Klinikärzt(inn)en (57% männlich) aus elf Fachrichtungen konnten ausgewertet werden, darunter 179 Internisten, 149 Chirurgen, 129 Anästhesisten, 60 Gynäkologen, 56 Pädiater, 50 Psychiater und 44 Neurologen.

Zwischen den Facharzttrichtungen fanden sich tatsächlich beträchtliche Unterschiede. Internisten zeigten konsistent das höchste Level an Stressoren. Darüber hinaus ergaben sich mehrere einzelne signifikante Unterschiede: Psychiater und Psychotherapeuten berichteten einen deutlich niedrigeren Zeitdruck (als z. B. Internisten). Neurologen klagten erheblich stärker über Unsicherheit (als z. B. Chirurgen), sie gaben insgesamt die höchsten Ratings für Unsicherheit



und sozialen Stress mit Patienten ab. Ärzte in Radiologie, Anästhesie und Gynäkologie bewerteten soziale Stressoren signifikant schwächer als Internisten, Neurologen und Psychiater/Psychotherapeuten, die ja mehr mit den Patienten kommunizieren.

„Irritation“ und „emotionale Verausgabung“ der Ärzte waren unter den interaktionsspezifischen Anforderungen am stärksten mit „emotionaler Dissonanz“, dem Widerspruch zwischen empfundenen und ausgedrückten Gefühlen, assoziiert, unter den aufgabenspezifischen Herausforderungen waren es hoher Zeitdruck und frustrierende Arbeitsabläufe. **JL**

**S** Tanner G et al.: Hospital physicians' work stressors in different medical specialities: a statistical group comparison. *J Occup Med Toxicol* 2015; 10: 7 [Epub ahead of print: 25. Feb. 2015; doi: 10.1186/s12995-015-0052-y]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150457](http://www.neuro-depesche.de/150457)

ISAK-K-Materialien sind downloadbar unter [www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de)

## KOMMENTAR

Die Resultate bestätigen andere Studien, nach denen hoher Zeitdruck und frustrierende Arbeitsabläufe die Ärzte stressen – und langfristig negative Folgen für die körperliche und psychische Gesundheit haben. Immerhin wenden Internisten und Chirurgen inzwischen etwa ein Drittel ihres Tages für Dokumentations- und Verwaltungsaufgaben auf. Die Unterschiede zwischen den Fachgruppen (hier wurden nur einige genannt) könnten u. a. dabei helfen, Präventionsprogramme spezifischer zu gestalten.

## Intelligente Plazebostudie bei Morbus Parkinson

**„Teuer“ wirkt besser als „billig“!**

**Können die dem Patienten genannten Kosten eines Medikamentes dessen Wirksamkeit beeinflussen? Einer gezielten Studie an Parkinson-Patienten zufolge eindeutig ja.**

Die US-Wissenschaftler waren mit dieser prospektiven, plazebokontrollierten Doppelblindstudie angetreten, den motorischen Effekt einer Scheinmedikation in Verhältnis zu dem – dem Patienten mitgeteilten – Preis zu erfassen.

12 Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Parkinson-Syndrom, die im Durchschnitt elf Jahre erkrankt und 62,4 Jahre alt waren und unter motorischen Fluktuationen litten, wurde subkutan eine Kochsalzlösung injiziert. Je der Hälfte wurde mitgeteilt, dass sie eine „billige“ (100 US-Dollar) bzw. eine leicht modifizierte, aber „teure“ (1500 US-Dollar) Therapie mit einem „innovativen Dopaminagonisten“ erhielten. Nach vier Stunden wurden die Patienten im Cross-over auf die jeweils anders taxierte Kochsalz-Injektion umgestellt.

Der Einfluss positiver Erwartungen auf den Therapieerfolg wurde bestätigt: Gegenüber den Effekten einer (echten) Levodopa-Gabe waren die Wirkungen auf die Motorik nach Teil III der UPDRS geringer, doch beide Plazebo-Infusionen verbesserten die motorischen Funktionen signifikant. Der Studienhypothese entsprechend war der Effekt jedoch mit -5,9 Punkten (-28%) vs. -2,9 Punkten (-13%) deutlich größer, als wenn den Patienten zuerst ein „teurer“ apostrophiertes Plazebo als ein „billiges“ Plazebo verabreicht worden war. Die Überlegenheit von „teurem“ gegenüber „billigem“ Plazebo war ähnlich groß wie die von Levodopa gegenüber dem „teuren“ Plazebo. Diese Zusammenhänge wurden durch die regionale Hirnaktivität in funktionellen MRT-Aufnahmen während einer Feedback-basierten

## KOMMENTAR

In dieser kleinen, aber sehr aufschlussreichen Studie wurde objektiv nachgewiesen, dass das Wissen der (Parkinson-)Patienten um die Kosten ihrer Therapie deren (motorische) Wirksamkeit maßgeblich beeinflusst. „Teure“ Plazeboinfusionen wirkten deutlich besser als „billige“. Für klinische Studien ist zu beachten, dass dadurch sowohl die Wirkung aktiver Medikamente als auch die Plazeboreponse „moduliert“ werden. Im Behandlungsalltag kann sich auch die Umstellung auf „billige Generika“ negativ auswirken. Umgekehrt könnten Ärzte die Therapiewirkungen bestimmter Medikamente durch entsprechende Informationen verstärken, doch sollten sie darauf achten, nicht das Patientenvertrauen zu schädigen.

visuell-motorischen Assoziations-Lernaufgabe (zumindest teilweise) bestätigt. **JL**

**E** Espay AJ, et al: Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: A randomized double-blind study. *Neurology* 2015; 84(8): 794-802

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150458](http://www.neuro-depesche.de/150458)

# Entschlossen die Zukunft planen!



## Langfristige Chance ohne dauerhafte MS-Therapie<sup>1\*</sup>:

- **53 %** verbesserten sich im EDSS über 5 Jahre<sup>1</sup>
- **84 %** waren progressionsfrei über 5 Jahre<sup>1</sup>
- **68 %** waren schubfrei über 5 Jahre<sup>1</sup>

**LEMTRADA**<sup>®</sup>  
alemtuzumab<sub>IV</sub><sup>12mg</sup>

<sup>1</sup> Coles AJ et al. Neurology 2012; 78(14):1069–1078.

\* 24 % der LEMTRADA<sup>®</sup>-Patienten erhielten im dritten Jahr eine weitere Behandlungsphase; in Jahr 4 bis 5 erhielten 6 % eine weitere Behandlungsphase.

**LEMTRADA 12 mg** Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Alemtuzumab. **Zusammens.:** 1 Durchstechfl. à 1,2 ml enth.: 12 mg Alemtuzumab (10 mg/ml). **Sonst. Bestandt.:** Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O, KCl, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Polysorbat 80, NaCl, Wasser f. Injekt.-zwecke. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose m. aktiv. Erkrank., definiert durch klin. Befund od. Bildgeb. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Alemtuzumab od. sonst. Bestandt., HIV-Infektion. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** AM unterliegt zusätzl. Überwachung, Hinw. z. Meldg v. Nebenwirkungen s. Fl. Pat. müssen Packungsbeilage, Patientenkarte u. Leitfaden f. Pat. ausgehändig 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! Zu Vorsichtsmaßn. u. Kontrollen s. Fl. 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. schwerwie. IAR bereithalten. Erhöhtes Infekt.-risiko; 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 kürztl. 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.:** **Hinweis: Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.** 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 Erkrank.:** Häufig M. Basedow, Hyper-/Hypothyreose, Immuntthyreoiditis, Struma, pos. Schilddrüsen-AK-Test. **Psyche:** Häufig Schlaflosigkeit, 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., Brust-, Mediast.:** häufig Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Schm. i. Oropharynx, gelegentl. Engegef. im Hals, Schluckauf, Rachenreiz. **GIT:** Sehr häufig Übelk., häufig Abdominalschm., Erbrechen, 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. **Skelettmusk., 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 Beklemmunggef., Schüttelfrost, Schmerz, periph. Ödeme, Asthenie, grippeähnll. Erkr., Unwohl-, Schm. a. Inf.-stelle. **Untersuch.:** Gelegentl. erniedr. Gewicht, Verletzt., Vergift. u. d. Eingriff bed. **Komplikati.:** Häufig Prerlung. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Dezember 2013 [037589]**



**Kein Schlückchen für Kinder**, denn Eltern, die ihren Nachwuchs alkoholische Getränke probieren lassen, legen vielleicht den Grundstein für eine Suchtproblematik. Einer aktuellen Studie zufolge betrug die Prävalenz dieses Probierens (meist durch die Eltern veranlasst) unter 561 Sechstklässlern 29,5%. Die betroffenen Kinder hatten als Neuntklässler eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, betrunken gewesen zu sein (26,0% vs. 5,5%) und einen Alkoholexzess durchgemacht zu haben (8,9% vs. 1,8%). Außerdem war das Risiko für den Konsum anderer Drogen signifikant erhöht (17,3% vs. 6,6%).

█ Jackson KM et al.: *The prospective association between sipping alcohol by the sixth grade and later substance use. J Stud Alcohol Drugs. 2015; 76(2): 212-21*

**EKT lässt Hippokampus wachsen:** Die Elektrokrampftherapie (EKT) hatte in einer Bildgebungsstudie bei Patienten mit einer Major Depression jetzt vorteilhafte neuroplastische Effekte: Die 43 Patienten wiesen zu Baseline kleinere Hippokampus-Volumina auf als die 32 Kontrollen ( $p < 0,04$ ). Die Hippokampus-Größe nahm aber, ebenso wie das Amygdala-Volumen, im Verlauf der mehrwöchigen EKT-Behandlung signifikant zu ( $p < 0,001$ ). Das „Wachstum“ korrelierte zudem mit dem Rückgang der depressiven Symptome ( $p < 0,01$ ). Außerdem erwies sich die initiale Hippokampus-Größe als Prädiktor des späteren Ansprechens ( $p < 0,05$ ).

█ Joshi SH et al.: *Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. Biol Psychiatry 2015; pii: S0006-3223(15)00154-7 [Epub ahead of print 5. März 2015; doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.029]*

**Höheres ADHS-Risiko bei sehr jungen Eltern.** Eine finnische Kohortenstudie an 10 409 ADHS-Kranken (geboren zwischen 1991 und 2005) und 39 125 altersentsprechenden Kontrollen ergab ein deutlich erhöhtes ADHS-Risiko bei Kindern jüngerer Eltern: Wurden Männer im Alter unter 20 Jahren Väter, hatte die Nachkommenschaft eine um 55% höhere ADHS-Wahrscheinlichkeit (OR: 1,55;  $p = 0,01$ ) als Väter im Alter zwischen 25 und 29 Jahren. Ähnliches galt für die Mütter unter 20 Jahren (OR: 1,41;  $p = 0,0009$ ). Darüber hinaus zeigte das mütterliche Alter eine durchgängige inverse Relation mit den ADHS-Erkrankungen der Kinder. Waren beide Eltern jung, war das Risiko sogar verdoppelt.

█ Chudal R et al.: *Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015 [Epub ahead of print 26. März 2015; doi: 10.1016/j.jaac.2015.03.013]*

## Pflegende Angehörige Demenzkranker

### Ist die Internet-basierte Hilfe „Mastery over Dementia“ wirksam?

Da pflegende Familienangehörige oft psychisch erkranken, fordert die WHO für diese Menschen wirksame und kosteneffektive Maßnahmen. In einer randomisierten kontrollierten Studie prüften niederländische Forscher nun, was sich mit der Internet-basierten Intervention „Mastery over Dementia“ (MoD) für diese belastete Personengruppe erreichen lässt.

251 pflegende Angehörige von Demenzkranken im Alter von 26 bis 87 Jahren in den Niederlanden nahmen teil. Nahezu alle waren Ehegatten oder Kinder, mehrheitlich Frauen (69,4%) und lebten zumeist mit dem Erkrankten unter einem Dach. Das Bildungsniveau war breit gestreut, fast die Hälfte besaß einen Bachelor- oder höheren Abschluss.

Die Teilnehmer wurden zu zwei Gruppen randomisiert: 149 beteiligten sich an der Internet-basierten Intervention MoD (acht Sitzungen und eine Booster-Sitzung mit Psychoedukation, CBT-orientierten Ansätzen, Coping-Strategien etc.), und 96 erhielten eine minimale Unterstützung in Form eines zugesendeten „e-Bulletins“ mit praktischen Tipps zum Umgang mit den Demenzpatienten. 60,4% bzw. 88,5% der Angehörigen nahmen durchgängig teil.

Ebenfalls via Internet wurden die Wirksamkeitsendpunkte abgefragt: Depressive Symptome nach der Skala Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) und Angstsymptome nach der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A). Danach litten 53,5% bzw. 52,7% unter einer relevanten Depressions- bzw. Angstsymptomatik.

Die auf Basisvariablen wie anfängliche Symptomschwere und Funktionsniveau des betreuten Demenzpatienten adjustierte Regressionsanalyse ergab, dass eine depressive oder Angstsymptomatik in der MoD-Gruppe ein halbes Jahr nach der Intervention jeweils signifikant seltener war als zu Anfang. Der CES-D-Score war von durchschnittlich 18,23 auf 14,92 gesunken ( $p = 0,034$ ), der HADS-A-Score von 8,24 auf 6,23 ( $p = 0,007$ ), während sich die entsprechenden Werte in der Kontrollgruppe leicht verschlechterten oder geringfügig verbesserten (CES-D: von 16,27 auf 16,85; HADS-A: von 7,75 auf 7,25). Auch der Unterscheid zwischen den beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0,002$  bzw.  $0,0023$ ).

Die errechneten Effektstärken des MoD-Programms waren für die Depressivität klein (Cohen's  $d$ : 0,26) und für die Angst mittelgroß

#### KOMMENTAR

„Mastery over Dementia“ reduzierte bei pflegenden Angehörigen von Demenzkranken wirksam die Depressivität und Ängstlichkeit. Derartige zeitgemäße, leicht zugängliche und vor allem ressourcenschonende Programme sollten näher auf Anwendbarkeit und Effektivität untersucht werden. Aufgrund der sich ausbreitenden Internetnutzung wäre sicher mit einem guten Zulauf zu rechnen. Bedenklich war hier der hohe Abbrecheranteil in der MoD-Gruppe von fast 40%.

(0,48), in der Kontrollgruppe lagen die entsprechenden Werte bei -0,04 bzw. 0,13. JL

█ Blom MM et al.: *Effectiveness of an internet intervention for family caregivers of people with dementia: results of a randomized controlled trial. PLoS One 2015; 10(2): e0116622. [Epub ahead of print 13. Feb. 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0116622]*  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150459](http://www.neuro-depesche.de/150459)

#### Zertifizierungsfrage 1: MoD verringerte bei den Angehörigen

- A nur depressive Symptome signifikant
- B nur Angstsymptome signifikant
- C depressive und Angstsymptome signifikant
- D depressive Symptome signifikant und Angstsymptome nur tendenziell
- E depressive und Angstsymptome jeweils nur tendenziell

#### Zertifizierungsfrage 2: Welche Effektstärke hatte MoD für die Angstsymptome?

- A -0,04
- B 0,13
- C 0,26
- D 0,48
- E Keine Angabe trifft zu

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

## Patienten mit bipolarer Depression

### Bei komorbider Angst mehr Psychotherapie

Patienten mit bipolarer Depression und komorbider Angststörung weisen eine längere Erkrankungsdauer, stärkere Krankheitschwere und oft eine schlechtere Therapieerfolg auf als jene ohne diese Komorbidität. Inwieweit auch das Outcome nach einer Psychotherapie von Angsterkrankungen beeinflusst wird, stand im Fokus der Studie STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder).

269 Bipolar-Patienten, davon 113 Frauen, wurden in diesen Teil von STEP-BD aufgenommen. 177 von ihnen hatten schon einmal unter einer komorbiden Angststörung gelitten. Zur Stimmungstabilisierung nahmen die Patienten an bis zu 30 Sitzungen einer intensiven Psychotherapie teil. Zum Einsatz kamen die kognitive Verhaltenstherapie, die Interpersonelle Therapie unter Regulierung der sozialen Rhythmik (IP-/SRT) und eine familienfokussierte Therapie. Die Vergleichsoption war eine „kooperative Versorgung“ plus Pharmakotherapie.

Die Patienten mit einer Lebenszeitdiagnose einer Angststörung erholten sich mit Hilfe einer intensiven Psychotherapie deutlich häufiger als unter der kooperativen Versorgung (66% vs. 49%). Die Number needed to treat (NNT) lag bei 5,88, was einem leichten bis moderaten Effekt entspricht. Interessanterweise wurde bei den 92 Patienten ohne komorbide Angst zwischen Psychotherapie und kooperativer Versorgung im Outcome praktisch kein Unterschied festgestellt (64% vs. 62%; NNT: 50).

Teilnehmer, die bislang nur an einer Angststörung erkrankt waren, profitierten erheblich stärker von der intensiven Psychotherapie als von der Vergleichskondition (Erholung: 84% bzw. 53%; NNT: 3,22). Waren dagegen bereits mehrere Angststörungen aufgetreten, ergab sich zwischen den beiden Behandlungsformen im Outcome Erholung kein maßgeblicher Unterschied (54% bzw. 46%; NNT 12,5).

Vor allem Bipolar-Patienten mit komorbider Angststörung benötigen während der Behandlung ihrer akuten Depression eine zusätzliche Psychotherapie.

GS

**S** Deckersbach T et al.: Do comorbid anxiety disorders moderate the effects of psychotherapy for bipolar disorder? Results from STEP-BD. Am J Psychiatry 2014; 171: 178-86

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150461](http://www.neuro-depesche.de/150461)

## Postpartale Depression

### Schon im ersten Trimester vorbeugen?

Bis zu 30% der Schwangeren entwickeln eine postpartale Depression. Häufig sind dies Frauen, die schon vor oder zu Beginn der Schwangerschaft depressiv waren. Türkische Psychiater untersuchten nun retrospektiv, wie sich die Behandlung oder Nichtbehandlung einer Depression im ersten Trimester auf postpartale Depressionen auswirkt.

Nach einem Screening mit der Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) wurde bei 78 von 463 Schwangeren im ersten Trimester nach dem Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) eine (höchstens mittelschwer ausgeprägte) Depression diagnostiziert, 57 mit einer Major Depression, 12 mit einer Minor Depression, 2 mit einer Dysthymie und 7 mit einer Double Depression. Es lagen keine komorbiden psychiatrischen Erkrankungen vor. Alle Schwangeren wurden in eine psychiatrische Ambulanzklinik überwiesen.

Nach der Geburt konnten 73 Frauen erneut untersucht werden. 52 hatten im ersten Trimester trotz der Überweisung keine antidepressive Therapie in Anspruch genommen, die übrigen 21 (28,7%) hatten Psychopharmaka wie Sertralin Escitalopram etc. allein (n = 14; 66,7%), eine (interpersonelle) Psychotherapie allein (n = 5; 23,8%) oder eine Kombination der beiden (n = 2; 9,5%) erhalten.

In der Gruppe der behandelten Schwangeren besserten sich die Scores der EPDS für die Depression von durchschnittlich 15,61 auf 11,38 ( $p < 0,05$ ), während sie sich in der Gruppe der Unbehandelten von durchschnittlich 18,76 auf 19,96 verschlechterten. Mehr noch: Unter den unbehandelten Schwangeren litten 48 der 52 Frauen (92%) postpartal an einer relevanten Depression, in der Gruppe der Behandelten wurde



dagegen kein einziger Fall registriert ( $p < 0,01$ ).

Darüber hinaus zeigten die im ersten Trimester behandelten Frauen nach der Geburt einen Zuwachs im Funktionsniveau (nach der General Assessment of Functionality, GAF) und eine bessere soziale Unterstützung durch Familie und Freunde (nach der Perceived Social Support from Friends and Family Scale, PSS-Fr bzw. PSS-Fa). In der unbehandelten Gruppe wurde postpartal eine Verschlechterung der subjektiven Einschätzung ihrer psychischen Gesundheit (nach dem General Health Questionnaire; GHQ) festgestellt.

Die Art der antidepressiven Behandlung hatte im Übrigen keinen wesentlichen Einfluss auf diese Ergebnisse.

JL

**S** Yazici E et al.: Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 405-11

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150460](http://www.neuro-depesche.de/150460)

## KOMMENTAR

Obwohl die Fallzahlen gering waren, spricht diese naturalistische Studie sehr stark dafür, eine im ersten Trimester auftretende Depression unverzüglich zu behandeln, ob medikamentös, psychotherapeutisch oder mit beidem. Dafür bedarf es allerdings zunächst eines regelmäßig angewendeten und tauglichen Screeningverfahrens bei Schwangeren. Wie die Studie ebenfalls zeigt, scheinen sich sehr viele Betroffene gegen eine Therapie zu entscheiden, die betroffenen Frauen sollten eingehend motiviert werden.

### Zertifizierungsfrage 3: Welche Parameter wurden durch eine antidepressive Behandlung nicht(!) positiv beeinflusst?

- A Depression
- B Funktionsniveau
- C soziale Unterstützung
- D Angstniveau
- E selbstberichtete psychische Gesundheit

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

Umwelteinflüsse bei der MS

## Welche Faktoren sind wirklich von Bedeutung?

Neben genetischer Prädisposition stehen zahlreiche Umwelteinflüsse wie z. B. eine Epstein-Barr-Virus-Infektion und Vit.-D-Mangel im Verdacht, eine MS zu begünstigen. Welche Faktoren tatsächlich relevant sind, haben Forscher anhand von Metaanalysen und strengen Studien-Auswahlkriterien in einem „Umbrella-Review“ untersucht.

Gepoolt ausgewertet wurden 44 Metaanalysen (bis 22. Nov. 2014) von insgesamt 416 Beobachtungsstudien zu Impfungen und Infektionen (20/44 Studien), Epstein-Barr-Virus (EBV)-Seropositivität (7/44 Studien) sowie zu Komorbiditäten, Operationen, Traumata und Unfällen, Umweltagenzien, biochemischen, infektiösen und muskuloskelettalen Markern.

KOMMENTAR

Neben dem Rauchen erwies sich eine EBV-Infektion (infektiöse Mononukleose bzw. IgG-Seropositivität) erneut als ein MS-Risikofaktor. Aktuell laufen einige Phase-III- und -IV-Studien zur EBV-Vakzination; ein möglicher Einfluss auf die MS wird allerdings erst in einigen Jahren erkennbar sein.

Für die Studien galten strenge Kriterien, z. B. große Fallzahl, geringe Heterogenität ( $I^2 < 50\%$ ), 95%-KI ohne Streifen der Null-Grenze, etc.

Von den 44 Studien hatten 23  $p$ -Werte von  $< 0,05$  ergeben, weitere elf (drei davon mit mehr

als 1000 Fällen) erzielten  $p$ -Werte  $< 0,001$ . Signifikante MS-Risikomarker waren IgG-Seropositivität für das EBV-Antigen (anti-EBNA-IgG; Odds Ratio: 4,46) mit 3511 Fällen und infektiöse Mononukleose (OR: 2,17) mit 19 519 Fällen sowie Rauchen (OR: 1,52) mit 3052 Fällen. Die Studien-Heterogenität ( $I^2$ ) war mit 43% für anti-EBNA-IgG bzw. je 0% für infektiöse Mononukleose bzw. Rauchen gering.

Für die immer wieder diskutierten Zusammenhänge zwischen Impfungen bzw. einem Vit.-D-Mangel und einer MS-Entstehung ergab sich mit den sehr strengen Studienauswahl-Kriterien interessanterweise keine Evidenz. **NW**

**B** Belbasis L et al.: Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14(3): 263-73

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150413](http://www.neuro-depesche.de/150413)

Orale MS-Therapie mit Dimethylfumarat

## Positives Fazit nach einem Jahr

Seit Februar 2014 ist Dimethylfumarat (DMF) als orale Behandlung der schubförmigen MS verfügbar. Studiendaten über bis zu fünf Jahre zeigen eine anhaltende Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil. Experten zogen jetzt auf einer Biogen-Presskonferenz ein vorläufiges Fazit. Viele MS-Patienten erreichen eine „Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität“ (No evidence of disease activity, NEDA).

In den beiden Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM reduzierte DMF (2 x 240 mg/d) die jährliche Schubrate über zwei Jahre vs. Placebo signifikant um 53% bzw. 44%. In DEFINE war zudem das Risiko für eine nach zwölf Wochen bestätigte Behinderungsprogression (um 1 EDSS-Punkt) um 38% vermindert ( $p = 0,005$ ), in CONFIRM um nicht-signifikante 21%. Auch die MRT-Scans zeigten eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität.

Aktuelle Zwischenauswertungen der Fortsetzungsstudie von DEFINE und CONFIRM belegen die Langzeitwirksamkeit: In ENDORSE blieben über bis zu fünf Jahre 60% unter kontinuierlicher DMF-Therapie schubfrei (mittlere jährliche Schubrate: 0,14) und 81% ohne eine (über 24 Wochen bestätigte) Behinderungsprogression. Zudem wiesen 88% keine neuen Gd+-Läsionen auf, schilderte Prof. Ralf Gold, Bochum. Die Anteil an Patienten ohne neue T1-Läsionen bzw. ohne neue/sich vergrößernde T2-Läsionen lag bei 73% bzw. 63%. Im fünften Jahr erreichten 43% der Patienten NEDA, das „oberste und zugleich anspruchsvollste“ Therapieziel bei der MS, betonte Prof. Volker Limmroth, Köln.

Außerdem weist DMF nach den Interimsdaten auch über fünf Jahre ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Flush und gastrointestinale Beschwerden, die jedoch zumeist in den ersten Wochen auftraten und danach abnahmen. Es fanden sich auch keine Hinweise auf eine erhöhte Malignomrate und nur eine geringe Inzidenz an schweren Infektionen.

Die Resultate verschiedener Subanalysen, z. B. 92% der Patienten mit neudiagnostizierter MS ohne Vortherapie blieben unter DMF über fünf Jahre ohne EDSS-Progression, „unterstreichen die Vorteile einer früh einsetzenden und effektiven Therapie für einen günstigen Langzeitverlauf“, betonte Gold in München. DMF stellt „eine gute Therapieoption dar.“ Es ist nach seinen Erfahrungen auch ein Präparat, das sich sehr gut in den Therapiealltag integrieren lässt, „die Handhabung ist extrem günstig“. **JL**

PRESSEKONFERENZ

„Heute für morgen – 1 Jahr TECFIDERA®“, München, 23. Febr. 2015. Veranstalter: Biogen Dimethylfumarat: Tecfidera®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150462](http://www.neuro-depesche.de/150462)

LITERATURDIENST

Liebe Leserinnen und Leser,

in jeder **Neuro-Depesche** finden Sie aktuelle Kurzreferate aller wichtigen Studien. Für den tieferen Einstieg in ein Thema empfiehlt sich die Lektüre der jeweiligen Originalarbeit, die Sie für Ihren Eigenbedarf selber aus Fachzeitschriften kopieren können. Als Service nehmen wir Ihnen diese Arbeit gerne ab und senden Ihnen auf Wunsch eine Kopie der Originalarbeit zu. Hierzu finden Sie am Ende unserer Kurzreferate einen Internet-Link für Ihren Web-Browser. Wenn eine Originalarbeit verfügbar ist, können Sie diese einfach per Klick bei uns anfordern oder sich zum Original-Abstract weiterleiten lassen. Alternativ steht Ihnen in diesem Heft ein Bestellcoupon zur Verfügung, den Sie uns bitte ausgefüllt zufaxen oder zusenden.

Der Literaturdienst ist für Abonnenten für eine Originalarbeit je Heft kostenlos. Bitte nennen Sie uns bei der Bestellung Ihren Bestellcode (siehe Adressaufkleber). Bestellungen von Nicht-Abonnenten können wir nur bearbeiten, wenn für jede angeforderte Arbeit € 8,- zuzüglich € 2,- (Porto und Verpackung) in Briefmarken beigelegt werden.

Bei Quellen, denen keine einzelne Originalarbeit zugrunde liegt (z. B. Symposien oder Fachpressekonferenzen) wenden Sie sich bitte direkt an das unter dem Artikel genannte Unternehmen. Die Adresse des Unternehmens finden Sie auf unserer Website per Klick auf den Firmennamen oder unter dem Reiter „Pharma-Navigator“.

Ihr Literaturdienst der **Neuro-Depesche**

Kognitive Beeinträchtigungen

## Mit dem EDSS und dem Alter steigt das Risiko

Relevante kognitive Defizite bestehen bei bis 65% der MS-Patienten und schränken ihr Leben stark ein. Ärzte der Universität von Catania haben anhand einer bevölkerungsbezogenen Studie nun die Prävalenz bzw. Inzidenz des kognitiven Abbaus quantifiziert.

Im sizilianischen Catania wurde bei 125 Personen zwischen 1995 und 2004 eine MS-Erkrankung diagnostiziert. In den meisten Fällen (83%) handelte es sich dabei um eine schubförmig remittierende MS (RRMS). Das relativ junge Kollektiv ( $41,4 \pm 10,3$  Jahre), das seit durchschnittlich  $8,0 \pm 3,3$  Jahren erkrankt war, wies bis auf einen schweren Fall (EDSS: 8) zumeist einen geringen bis mäßigen Grad der Behinderung auf (durchschnittlicher EDSS:  $2,2 \pm 1,9$ ).

Die kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen wurden zu Beginn sowie nach einem Follow-up von drei Jahren mit Hilfe eines neuropsychologischen Screenings (NPS) ermittelt. Dieses umfasste eine Reihe von Tests zum verbalen (Selective reminding test, SRT) und zum räumlich-visuellen Gedächtnis (Spatial recall test, SPART) sowie zur Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, zum Arbeitsgedächtnis, zur Aufmerksamkeit. Geprüft wurden auch die exekutiven Funktionen (Symbol digit modalities test, SDMT;

Paced auditory serial addition test, PASAT und STROOP-Test) und die Sprache (Word list generation, WLJ). Die Kognition galt als beeinträchtigt, wenn die Teilnehmer an mindestens drei Tests (zu mind. zwei unterschiedlichen Bereichen) scheiterten.

Dem NPS zufolge waren die kognitiven Fähigkeiten zu Studienbeginn bereits bei 44% der MS-Patienten eingeschränkt. Von den 70 Personen ohne anfängliche kognitive Defizite war im Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren in 26 Fällen (37,1%) ein Leistungsrückgang festzustellen. Am häufigsten versagten diese Patienten im SDMT (36%) und im PASAT-3 (35%), was für eine verminderte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit spricht.

Entscheidend für das Nachlassen der Kognition scheinen der Grad der Behinderung und das Alter zum Zeitpunkt des NPS-Tests zu sein. Waren die Patienten bei der NPS-Untersuchung  $\geq 40$  Jahre alt, zeigte sich das Risiko für kognitive

KOMMENTAR

Kognitive Defizite hatten bei MS-Patienten eine Prävalenz von 44% und eine Inzidenz über vier Jahre von 37%. Ein Alter ab 40 Jahren und ein EDSS-Wert  $> 3$  erhöhten das Risiko jeweils um das Mehrfache. Längere Beobachtungsstudien und standardisierte Kriterien sind nötig, um MS-Patienten mit hohem Risiko für kognitive Defizite besser identifizieren und den zunehmenden Einbußen rechtzeitig entgegenwirken zu können.

Einschränkungen als um knapp das Sechsfache erhöht (OR: 5,84; 95%-KI 2,57–13,2;  $p < 0,0001$ ). Menschen mit EDSS-Scores  $> 3$  hatten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko (OR: 3,51; 95%-KI 1,3–9,46;  $p < 0,01$ ).

Neben Alter und EDSS schien auch das Geschlecht eine Rolle zu spielen. Männer zeigten mit 56% deutlich häufiger schlechte kognitive Leistungen als Frauen mit 36% ( $p = 0,03$ ). Nach multivariater Analyse schwächte sich dieser Unterschied jedoch ab (OR: 1,44;  $p = 0,4$ ). **NW**

**S** Patti F et al.: Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. J Neurol 2015 [Epub ahead of print 7. Feb. 2015; doi: 10.1007/s00415-015-7661-3]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150414](http://www.neuro-depesche.de/150414)

Dreimal wöchentlich 40 mg Glatirameracetat

## Verträglichere, anwenderfreundliche Therapie

Glatirameracetat (GLAT) reduziert nicht nur signifikant die Schubrate, es kann auch Fatigue und Depression sowie die Kognition und Lebensqualität von MS-Patienten verbessern. Die neue Dosierung von dreimal wöchentlich 40 mg GLAT (s.c.) erwies sich nicht nur in der GALA-Studie als wirksam, auch lokale Nebenwirkungen waren in der Vergleichsstudie GLACIER nur halb so häufig wie unter einmal täglich 20 mg. Dies berichten MS-Experten jetzt auf einer von TEVA veranstalteten Launch-Presskonferenz.

In GALA war die annualisierte Schubrate unter 3 x 40 mg GLAT/Woche nach 12 Monaten vs. Placebo signifikant um 34,4% verringert. Ebenfalls signifikant reduziert wurde die kumulative Zahl neuer sich vergrößernder T2-Läsionen und Gd<sup>+</sup>-T1-Läsionen. Die Konversion von aktiven Läsionen zu Black Holes war um 24% geringer. „Die Wirksamkeit ist früh da“, betonte Prof. Bernd C. Kieseier, Düsseldorf, das MRT zeigt „bereits nach einem Jahr robuste Effekte.“

Im direkten Vergleich der beiden Therapieregime in der GLACIER-Studie halbierten sich die lokalen Nebenwirkungen unter der neuen GLAT-Dosierung vs. täglich 20 mg praktisch (35,3% vs. 70,3%). Dies bedeutet „zum einen mehr ‚spritzzfreie Zeit‘ und zum anderen weniger Nebenwirkungen an der Injektionsstelle“, so Kieseier. Auch die Patienten bewerteten die „Anwenderfreundlichkeit“ (TSQM-Subscore) höher. Die vereinfachte Therapie wird außerdem durch den neuen Injektor CSYNC® unterstützt.

Die neue Dosierung „kann die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern“, ergänzte Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden. Auch Fatigue, Depression und Kognition können durch GLAT

positiv beeinflusst werden. Dass die Patienten von einer Umstellung von einem Basismedikament auf GLAT profitieren, zeigt nach Ziemssens Worten die zweijährige Beobachtungsstudie COPTIMIZE mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate von 0,86 auf 0,32. Nach 24 Monaten waren noch 72,7% der Patienten schubfrei – und der EDSS-Wert blieb stabil.

Zu GLAT liegen Erfahrungen aus mehr als zwei Millionen Patientenjahren vor es gilt als eine sehr sichere Therapie. „Sicherheit ist das absolute Schlüsselthema“, hob Kieseier in Frankfurt hervor, „gerade bei neudiagnostizierten Patienten“. Mit GLAT „haben wir jahrzehntelange Erfahrungen“. Angesichts seiner vielfältigen Wirkungen, z. B. Verringerung der Hirnatrophierate um 28% bei frühem Einsatz in der PRECISE-Studie, ist GLAT nach seiner Ansicht „bis heute ein innovatives Medikament.“ **JL**

LAUNCH-PRESSEGESPRÄCH

„Bewährter Wirkstoff trifft auf neue Dosierung: Patient im Mittelpunkt der MS-Therapie?“, Frankfurt/Main, 12. März 2015. Veranstalter: Teva Glatirameracetat: Copaxone®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150463](http://www.neuro-depesche.de/150463)

**Neueste Studienergebnisse**  
tagesaktuell per E-Mail  
**Jetzt registrieren:**  
[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)

Vom CIS zur CDMS

## Auf der Suche nach den besten Prädiktoren

**Rund 85% der MS-Erkrankungen beginnen mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS). In der bislang größten CIS-Studie wurde nun geprüft, welche Faktoren das Risiko für die Konversion erhöhen – und vielleicht als Prädiktoren geeignet sind.**

33 MS-Zentren mit 1047 CIS-Patienten (714 Frauen, durchschnittl. Alter 32 Jahre) beteiligten sich. Im medianen Follow-up von 4,31 Jahren entwickelten 623 CIS-Patienten (59,5%) eine klinisch definitive MS (CDMS). Initiales Zeichen waren eine Optikusneuritis (n = 288), eine Rückenmark- (n = 257) oder Hirnstammsymptomatik (n = 188). Die Konversion zur CDMS erfolgte bereits nach durchschnittlich 421 Tagen.

In den (ausschlaggebenden multivariaten) Analysen zeigte sich ein signifikanter positiver prädiktiver Wert (jeweils  $p < 0,001$ ) für oligoklonale Banden (OCB; Hazard Ratio: 2,18), die Anzahl der T2-Läsionen (2–9 vs. 0–1 Läsionen: HR: 1,97; > 9 vs. 0–1 Läsionen: HR: 2,74) sowie

ein jüngerer Alter bei CIS-Diagnose (HR-Anstieg pro Lebensjahr weniger: 0,98). Bei CIS-Patienten mit OCB lagen höhere EBNA-1-IgG-Titer vor.

IgG-Index und Zellzahl im Liquor sowie Cotinin im Serum (>14 ng/ml) als Maß für das Rauchverhalten prädiagnosten den CDMS-Übergang nicht. Der Einfluss von Vit. D bleibt weiter unklar: Univariat war eine niedrige Serumkonzentration mit der Konversion assoziiert, multivariat jedoch verlor sich die Signifikanz. **NW**

**K**uhle J et al.: Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015; doi: 10.1177/1352458114568827 [Epub ahead of print]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150404](http://www.neuro-depesche.de/150404)

Teriflunomid bei schubförmiger MS

## Orale Therapiemöglichkeit nutzen

**Zur Behandlung der leichten bis mittelschweren schubförmigen MS steht mit Teriflunomid eine orale Therapie zu Verfügung, mit der bei milder und moderater MS gute Behandlungserfolge zu erzielen sind, erläuterten jetzt Experten auf der von Genzyme ausgerichteten Veranstaltung „MSscience – MShift“ in Frankfurt/Main. Sie berichteten auch von den Langzeiterfahrungen mit der Substanz über mittlerweile bis zu neun Jahre.**

Zu Teriflunomid existiert ein Studienprogramm mit 5000 Patienten in 36 Ländern. Wie Dr. Antonios Bayas, Augsburg, aus eine Post-hoc-Analyse sowie aus Subgruppenanalysen der gepoolten Daten der Studien TEMSO und TOWER berichtete, ergaben sich für einmal täglich 14 mg Teriflunomid gegenüber Placebo eine Reduktion der Schübe mit Residuen um 53%\* und eine Verringerung der Behinderungsprogression nach EDSS bei Patienten mit aktiverer MS ( $\geq 2$  Schübe im Jahr vor Studieneintritt) um 46%.\* In der TEMSO-Studie zeigte sich außerdem eine Reduktion der Gd-anreichernden Hirnläsionen vs. Placebo um 80% sowie eine deutliche Reduktion der gesamten Läsionslast.

Die Therapieeffekte sind auch anhaltend, wie u. a. die TEMSO-Verlängerungsstudie über bis zu neun Jahre zeigt, betonte Prof. Dr. Ralf Linker, Erlangen. „Die jährliche Schubrate bleibt demnach unter Teriflunomid bei den Patienten, die bereits zu Beginn der Studie mit 14 mg täglich behandelt wurden, auf einem anhaltend

niedrigen Niveau von 0,17“. Häufigste Nebenwirkungen unter Teriflunomid sind leicht erhöhte Leberwerte, eine reversibel verminderte Haardichte sowie Übelkeit und Diarrhöen.

In der – adhärenzfördernden – Therapiezufriedenheit war Teriflunomid in der TENERE-Studie einem Beta-Interferon-Präparat überlegen, insbesondere in der „Einfachheit der Therapie“ und „Nebenwirkungen“, betonte der Neurologe. Somit bietet sich Teriflunomid als eine gute orale Option für die Praxis an. **JL**

*\*In den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt 31,5% bzw. 36,3% und die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt 29,8% bzw. 31,5% (jeweils vs. Placebo). Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppenanalysen der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung.*

**STAND ALONE**

„MSscience – MShift“, Frankfurt/Main, 13. bis 14. März 2015. Veranstalter: Genzyme

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150464](http://www.neuro-depesche.de/150464)  
Teriflunomid: Aubagio®

ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 1 Durchstechfl. ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA® wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Extrapiramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, Muskuloskeletale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht **Gelegentlich:** Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zähneknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, Häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, Anomaler Leberfunktionstest, Erhöhtes Leberenzym, Erhöhte Alaninaminotransferase, Erhöhte Gammaglutamyltransferase, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Erhöhte Aspartataminotransferase, Alopezie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brustschmerzempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbschmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Tailenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. **Häufigkeit nicht bekannt:** Leukopenie, Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtssedeme, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, Vollerter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Nervosität, Malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, Serotoninsyndrom, Sprachstörung, Unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelenzuzugssyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers.

**Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. Stand: November 2013. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.**



# Mensch **M**aintena – kontrollierte **F**reiheit von Anfang an.



**NEU bei Schizophrenie**

## Abilify Maintena®<sup>®</sup>, das Monats-Depot:

- Reduktion von Rezidiven<sup>(a)1,3</sup> und Hospitalisierungen<sup>(b)2</sup>
- Wirksam bei Positiv- und Negativsymptomen<sup>1,3</sup>
- Verträglichkeitsprofil<sup>(c)4</sup> – übereinstimmend mit Abilify® Oral<sup>1,5</sup>

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10-30 mg/Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1% vs. 7,8%). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,80%,  $p \leq 0,001$ ). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ( $p < 0,0001$ ; HR=5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ( $p < 0,0001$ ) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6% vs. 28,1%). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen  $\geq 5\%$  in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0%), Akathisie (7,9%), Schlaflosigkeit (5,8%) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1%).

1 Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014;205:135-144. 2 Kane JM et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J Med Econ 2013;16(7):917-925. 3 Kane JM et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73(5):617-624. 4 Abilify Maintena® Fachinformation, Stand März 2014. 5 Fleischhacker WW et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2013a;28:171-176.

NEU  EINMAL MONATLICH  
400MG  
**Abilify Maintena®**  
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

**Ein ganzer Monat voller Leben**





Mythos oder Realität des moderaten Alkoholkonsums?

Wird die Mortalität gesenkt?

Immer wieder wird berichtet, dass ein moderater Alkoholkonsum gesundheitsfördernd wirkt und die Lebenserwartung verlängert. Ein Wissenschaftler-Team ging der Frage nach, ob sich für eine verringerte Mortalität bei geringen Trinkmengen belastbare Daten finden, oder ob es sich vielleicht doch um einen Mythos handelt.

Zu diesem Zweck analysierten sie eine Gesundheitsbefragung, die in zehn Wellen zwischen 1998 und 2008 in England bei der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurde und stellte eine gepoolte Analyse der Ergebnisse an.

In den zwei erstellten Befragungskohorten (1998–2002 bzw. 1999–2008) verstarben über median 9,7 Jahre 4102 von 8368 bzw. über median 6,5 Jahre 4220 von 34523 Personen. Gesucht wurde nun nach Zusammenhängen zwischen Alkoholkonsum (0,1–5,0, 5,1–10,0, 10,1–15,0, 15,1–20,0 oder > 20,0 Einheiten pro durchschnittliche Woche im letzten Jahr oder am „schwersten Trinktag“ in der letzten Woche mit



0,1–1,5, 1,6–3,0, 3,1–4,5 oder > 4,5 Einheiten) und der Gesamtmortalität (ab Interview-Zeitpunkt bis 31. März 2011) nach Sterberegisterdaten. Die Personen wurden jeweils nach Geschlecht und Alter (Jüngere: 50–64, Ältere: ≥ 65 Jahre) stratifiziert.

In nicht-adjustierten Modellrechnungen wurden bei beiden Geschlechtern über ein breites Spektrum an Alkoholmengen Schutzwirkungen auf die Mortalität festgestellt. Doch zumeist wurden diese nach Adjustierung auf verschiedene Variablen wie persönliche und sozioökonomische Faktoren stark vermindert. Dies war weiter der Fall, sobald frühere Problemtrinker oder Abhängige aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Jugendliche Online-Gamer

Verringerte präfrontale Konnektivität

Bildgebungsstudien jüngerer Datums haben bei Internet-abhängigen Menschen strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten in bestimmten Hirnregionen und Verbindungsweegen aufgezeigt. Nun untersuchten chinesische Forscher bei abhängigen Online-Gamern die funktionelle präfrontale Interhemisphären-Konnektivität.

In die Studie eingeschlossen wurden 17 Personen (14–17 Jahre) mit Online-Gaming-Abhängigkeit und 24 gematchte gesunde Kontrollen. Alle unterzogen sich einer Untersuchung der interhemisphärischen resting-state functional connectivity (rsFC) im Gesamthirn.

Für die Auswertung der unter Ruhebedingungen aufgenommenen strukturellen und funktionellen MRT-Bilder wurde eine neu entwickelte Methode (Voxel-Mirrored Homotopic Connectivity, VMHC) eingesetzt, mit der bilaterale Abweichungen der rsFC zwischen funktionell verbundenen Voxeln erfasst werden kann.

Gegenüber den gesunden Kontrollen wiesen die Spieleabhängigen ungünstigere Werte auf der Chen Internet Addiction Scale (CIAS) und der Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) auf, nicht jedoch auf der Self-rating Anxiety Scale

(SAS) oder der Self-rating Depression Scale (SDS).

Die Online-Gamer zeigten im Vergleich mit den Kontrollen eine signifikant verringerte VMHC zwischen links und rechts lokalisiertem Gyrus frontalis superior (orbitaler Anteil, BA11), Gyrus frontalis inferior (orbital Anteil, BA47), mittlerem und oberem Gyrus frontalis (BA 45 bzw. BA10). Es ergaben sich keine signifikanten Relationen zwischen den VMHC und den Werten von BIS-11, SAS oder SDS, aber die VMHC im Gyrus frontalis superior (BA10) korrelierten signifikant negativ mit den (unkorrigierten) CIAS-Werten ( $r = -0,55, p = 0,02$ ).

Wang Y et al.: Decreased prefrontal lobe interhemispheric functional connectivity in adolescents with internet gaming disorder: a primary study using resting-state fMRI. PLoS One 2015; 10(3): e0118733 [Epub ahead of print: 4. März 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0118733] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/150482

KOMMENTAR

Ist der angenommene Vorteil eines geringen Alkoholkonsums für die Lebenserwartung mit dieser Studie „verdampft“, fragt ein Kommentator. Es scheint so. Tatsächlich dürften die meisten positiven Aussagen für eine derartigen Zusammenhang auf inadäquaten Referenzgruppen und einer unzureichenden Adjustierung auf verschiedene beitragende Faktoren zurückzuführen sein, so die Autoren. Falls überhaupt, dürften lediglich Frauen über 65 einen nennenswerten Vorteil für ihre Lebenserwartung haben – allerdings nur gegenüber strikt Abstinente.

Was blieb? Gegenüber Personen, die angaben, nie getrunken zu haben, ergaben sich signifikante protektive Effekte für die Wahrscheinlichkeit (Hazard Ratio, HR) eines Todes nur bei jüngeren Männern und älteren Frauen. Allerdings war unter den jüngeren Männern die Spanne an protektiven Effekten minimal. So fand sich ein Schutz nur bei jenen, die einen Konsum von 15,1-20,0 Einheiten/Woche angaben (HR: 0,49;  $p < 0,03$ ) bzw. 0,1–1,5 Einheiten an den schwersten Trinktagen (HR: 0,43;  $p < 0,02$ ). Bei den älteren Frauen war die Spanne an protektiven Effekten breiter, diese waren jedoch schwächer ausgeprägt: Ein signifikanter Schutz (mindestens  $p < 0,05$ ) ergab sich bei Frauen mit ≤ 10,0 Einheiten/Woche (HR: 0,74–0,85) bzw. über alle Mengen an den „schweren Trinktagen“ (HR: 0,58–0,76).

Zusätzliche Analysen zeigten, dass die meisten Schutzwirkungen eines Alkoholkonsums vollkommen verschwanden, wenn der Vergleich nicht gegenüber Abstinente stattfand, sondern gegenüber Personen, die „gelegentlich“ tranken, mithin der Mehrzahl der Bevölkerung. JL

Knott CS et al.: All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. BMJ 2015; 350: h384 [Epub ahead of print 5. Feb 2015; doi: 10.1136/bmj.h384133]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/150465

Zertifizierungsfrage 4: Bei ≤ 10,0 Alkoholeinheiten/Woche bestand eine signifikante Schutzwirkung

- A bei jüngeren Frauen
- B bei älteren Frauen
- C bei jüngeren Männern
- D bei älteren Männern
- E bei keiner Personengruppe

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

## Methadon-Substitution bei Opiat-Abhängigkeit

### 60 mg/d Dextromethorphan als Add-on?

Das seit langem als Antitussivum eingesetzte Dextromethorphan (DM) kann als Enantiomer eines Opioids angesehen werden, bindet aber nicht an Opioid-Rezeptoren. Als (schwacher) nicht-kompetitiver Antagonist an NMDA-Rezeptoren wirkt es kanalblockierend, und es hemmt die Dopamin- und Serotonin-Wiederaufnahme. In Taiwan wurde nun zur Gabe von niedrig dosiertem DM als Add-on zur Methadon-Substitution bei 196 Opiat-abhängigen Patienten eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Nach Randomisierung erhielten je 65 Opiat-Abhängige über 12 Wochen zusätzlich zur Substitution mit Methadon in weitgehend stabiler Dosis ( $\pm 5$  mg/d nach klinischer Erfordernis) 60 mg/d DM (DM60) oder 120 mg/d DM (DM120) und 66 Plazebo. Vorzeitig brachen die Therapie 17, 21 bzw. 24 Teilnehmer ab.

Primäre Studienendpunkte waren die erforderliche Methadon-Dosis, der Opioid-Plasmaspiegel als Maß eines Opiat-Beikonsums und die Retention in der Studie. Da DM zusätzliche antiinflammatorische und neurotrophe Effekte haben könnte, wurden außerdem die – bei Opiat-Abhängigen veränderten – Plasmaspiegel von Zytokinen Tumor Nekrose Faktor (TNF)- $\alpha$ , Interleukin (IL)-6 und 8, von Wachstumsfaktoren Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ ), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und von C-reaktivem Protein (CRP) in den Wochen 0, 1, 4, 8 und 12 bestimmt.

Nach den 12 Wochen wies die DM60-Gruppe vs. Plazebo eine höhere Retentionsrate (73,8% vs. 63,7%;  $p = 0,013$ ) und signifikant niedrigere Opioid-Plasmaspiegel ( $p = 0,003$ ) auf. Die Methadon-Dosis war praktisch gleich geblieben (41,4 vs. 42,8 mg/d). Der durchschnittliche Plasmaspiegel an TNF- $\alpha$  fiel in der DM60-Gruppe signifikant geringer aus ( $p = 0,049$ ).

Dies waren die einzigen Unterschiede mit Signifikanz: In der benötigten Methadon-Dosis,

den Veränderungen der übrigen Zytokin-Plasmaspiegel (IL-6 bzw. 8), den Konzentrationen an Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ 1, BDNF) sowie CRP unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant voneinander. Die allgemeine Verträglichkeit von DM wurde als gut bezeichnet. **JL**

**R** Lee SY et al.: A placebo-controlled trial of dextromethorphan as an adjunct in opioid-dependent



patients undergoing methadone maintenance treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2015; pii: pyv008 [Epub ahead of print 25. Feb.; doi: 10.1093/ijnp/pyv008]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150466](http://www.neuro-depesche.de/150466)

## Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit

### Die Lebensqualität wurde gebessert und die Krankheitschwere reduziert

Mit Nalmefen steht ein neuerer Ansatz zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zur Verfügung. Die medikamentöse Unterstützung mit dem dual-wirkenden selektiven Modulator des Opioid-Systems setzt bei einer Reduktion der Trinkmenge an, um so den Patienten den Einstieg in eine Therapie zu erleichtern. Jetzt wurde bei einer Posterpräsentation beim DGPPN eine Auswertung vorgestellt, nach der Nalmefen den Alkoholkonsum reduziert und auch Effekte auf den klinischen Gesamteindruck sowie Lebensqualitätsaspekte hat.

In den ESENSE-Studien konnte die signifikante Wirksamkeit von Nalmefen auf die Trinkmenge und die Tage mit übermäßigem Alkoholkonsum dargelegt werden. Jetzt fokussierte die aktuelle Untersuchung die klinische Relevanz der Reduktion des Alkoholkonsums.

Einbezogen wurden 667 Personen mit Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-IV, deren Konsum zum Zeitpunkt der Randomisierung bei Männern  $> 60$  g/d und bei Frauen  $> 40$  g/d Alkohol betrug. Alle erhielten eine psychosoziale Behandlung. Unter Nalmefen kam es gegenüber Plazebo zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks nach der Clinical Global Impression (CGI), im Schweregrad (CGI-S) und auch bei der Verbesserung (CGI-I).

Außerdem zeigte Nalmefen in weiteren Re-

sponse-Kriterien eine signifikante Überlegenheit. So in der Verringerung um zwei Risikokategorien (gemäß WHO-Kriterien), in der Verbesserung des psychischen Befindens (nach Mental Component Summary, MCS) und im allgemeinen Gesundheitszustand (nach Short Form 36).

Neben diesen Effekten auf die Lebensqualität konnten die Studienteilnehmer unter Nalmefen im Übrigen auch von einer wichtigen Verbesserung der Alkohol-relevanten Leberwerte gegenüber Plazebo profitieren.

Hervorzuheben ist, dass schon eine Verringerung um eine Risikoklasse einen erheblichen Einfluss auf die Gesundheit hat. **RF**

#### POSTERPRÄSENTATION

Pogarell O et al.: Klinische Relevanz der „Nach-Bedarf“-Einnahme von Nalmefen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Posterpräsentation P-04-001, DGPPN-Kongress, Berlin, 28. Nov. 2014. Unterstützt von Lundbeck

Nalmefen: Selincro®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150008](http://www.neuro-depesche.de/150008)

#### KOMMENTAR

Ogleich in vielen Studienendpunkten mit negativem Resultat ergab die Studie unter 60 mg/d DM versus Plazebo – ohne Erhöhung der Methadondosis – immerhin mit Signifikanz eine Reduktion des Beigebruchs, und eine größeren Anteil an Patienten, die die Substitutionsbehandlung fortführten. Die Autoren schließen daraus, dass DM als Add-on zu Methadon sowohl psychisch als physisch wirkt, also das Craving wie die körperlichen Entzugssymptome verringert. Sie gehen ferner optimistisch davon aus, dass die Studiendauer für eine volle Entfaltung der DM-Effekte deutlich zu kurz war.

Neueste Studienergebnisse  
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)



### taVNS verhindert Depression

Einer möglichen Ursache für die häufige Komorbidität von Depression und Typ-2-Diabetes gingen chinesische Forscher nach. Gegenüber Kontrolltieren beugte eine transkutane aurikuläre Vagusnerv-Stimulation (taVNS) über 34 Tage bei hyperglykämischen „Zucker fatty“-Ratten sowohl der Entstehung depressiver Verhaltenskorrelate als auch einer Verschlechterung der Hyperglykämie entgegen. Vermutlich kommt beides über die beobachtete Hochregulation der Expression des Insulinrezeptors (IR) zustande.

*Li S et al.: Therapeutic effect of vagus nerve stimulation on depressive-like behavior, hyperglycemia and insulin receptor expression in Zucker Fatty rats. PLoS One 2014; 9(11): e112066 [Epub ahead of print 3. Nov. 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0112066]*

### Antiepileptogene Statin-Effekte

In-vitro- und in-vivo-Studien zufolge weisen Statine u. a. neuroprotektive, antiepileptische und antiexzitotoxische Eigenschaften auf. Positive Effekte wurden nun bei der Wistar Albino Glaxo/Rijswijk-Ratte (WAG/Rij), einem genetischen Tiermodell für Absencen-Epilepsie und leichte depressive Komorbidität, beobachtet: Die Gabe von Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin über 17 Wochen führte zu einer verringerten Inzidenz EEG-bestimmter Absencenanfälle, depressiver Verhaltenskorrelate (im Forced Swimming Test, FST) und ängstlichen Verhaltens (im Open Field Test, OF). Zumindest theoretisch stellt dies einen neuen präventiven Ansatz gegen epileptogene Prozesse dar.

*Citraro R et al.: Protective effects of some statins on epileptogenesis and depressive-like behavior in WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy. Epilepsia 2014; 55(8): 1284-91*

### OX1R-Antagonist gegen Stress

Orexine sind Peptide, die vom Hypothalamus gebildet und mit Arousal-Prozessen wie Stress, Angst und Panik in Beziehung gebracht werden. Compound 56, ein hirngängiger, selektiver und hochaffiner Antagonist am Orexin-1-Rezeptor (OX1R) reduzierte bei der Ratte die durch Natriumlaktat induzierte Panik-Vulnerabilität und panisches Verhalten inklusive der kardiovaskulären Begleiterscheinungen. So könnten Stress- und Hyperarousal-zustände, wie sie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen auftreten, verringert werden.

*Bonaventure P et al.: A selective orexin-1 receptor antagonist attenuates stress-induced hyperarousal without hypnotic effects. J Pharmacol Exp Ther 2015; 352(3): 590-601*

## Detaillierter Einblick bei Parkinson-Patienten

# Parasomien, RBD und andere Schlafprobleme

Schlafstörungen gehören zu den häufigen nicht-motorischen Symptomen eines Morbus Parkinson, die sich im Verlauf der Erkrankung – teils aufgrund zunehmender akinetischer Phasen in der Nacht – verstärken. Finnische Neurologen befragten nun direkt mehrere Hundert Parkinson-Patienten detailliert nach Parasomnien und anderen Schlafproblemen.

Sie erarbeiteten einen Fragebogen mit 207 Fragen (u. a. aus dem Basic Nordic Sleep Questionnaire, BSNQ) und verschickten diesen an 1447 zufällig ausgewählte Mitglieder der finnischen Parkinson-Assoziation im Alter zwischen 43 und 89 Jahren (53% Männer), die sich in verschiedenen Parkinson-Stadien befanden. 661 Bögen konnten ausgewertet werden.

Es fand sich ein sehr hoher Anteil von 39,0% der Befragten, die mit einer Punktzahl  $\geq 6$  im REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire (RBDSQ) unter einer Verhaltensstörung im REM-Schlaf (RBD) litten. Die Prävalenz anderer Parasomnien (Häufigkeit  $\geq 1$ /Woche) war deutlich niedriger, aber immer noch hoch: So lagen Alpträume bei 17,2% der Patienten vor, nächtliche Schreckerlebnisse bei 3,9%, Schlafwandeln bei 1,8% und Enuresis bei 21,0%. Unter schlafassoziierten Halluzinationen litt ein unerwartet hoher Anteil von 15,3%.

An „isolierten Schlafsymptomen“ nach ICDS-3 (ebenfalls  $\geq 1$ /Woche) wurde von den Befragten mit 28,8% am häufigsten nächtliches Schwitzen genannt, Sprechen im Schlaf von 21,7% und Bruxismus von 4,7%. „Andere“ schlafassoziierte Beschwerden waren chronische Insomnie

(32,5%), ausgeprägte Tagesmüdigkeit (30,6%), ein RLS (5,6%) und eine obstruktive Schlafapnoe (13,6%).



Patienten mit einer RBD litten zu 86,4% unter mindestens einer anderen Parasomnie. Ein RBD stand der adjustierten Regressionsanalyse zufolge in deutlicher Relation zu männlichem Geschlecht (Odds Ratio: 1,9), wöchentlichen Alpträumen (OR: 12,5), Sprechen im Schlaf (OR: 11,6), Halluzinationen (OR: 5,1) und einem RLS (OR 4,7). JL

**S** Ylikoski A et al.: Parasomnias and isolated sleep symptoms in Parkinson's disease: a

questionnaire study on 661 patients. J Neurol Sci 2014; 346(1-2): 204-8

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150467](http://www.neuro-depesche.de/150467)

### Zertifizierungsfrage 5: Eine RBD lag bei wie vielen Patienten vor?

- A 1,8%
- B 3,9%
- C 15,3%
- D 17,2%
- E 39,0%

### Zertifizierungsfrage 6: Mit welchen Merkmalen/Befunden war eine RBD nicht(!) assoziiert?

- A weibliches Geschlecht
- B Alpträume
- C Sprechen im Schlaf
- D Halluzinationen
- E RLS

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

### KOMMENTAR

Schlafstörungen und -symptome fanden sich in dieser Befragung von Parkinson-Patienten sehr häufig. Die unter klinischen Aspekten wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist, dass bestimmte Parasomnien und/oder isolierte Schlafsymptome auf das Vorliegen einer RBD hinweisen. Dies sollte bei Verdachtsmomenten diagnostisch abgeklärt werden.

Bei schubförmiger MS:

# AKTIV LEBEN. GESTERN. HEUTE. MORGEN.

JETZT  
**3x**  
WÖCHENTLICH  
40 mg/ml



**COPAXONE®**  
(glatiramer acetate)

ÜBER 2 MILLIONEN  
PATIENTENJAHRE ERFAHRUNG<sup>1</sup>

TEVA

<sup>1</sup> Ziemssen T et al., QualiCOP: An Open-label, Prospective, Observational Study of Glatiramer Acetate in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; CONY May 09, 2014

**Copaxone® 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Wirkstoff:** Glatirameracetat. Zus.setzung: 1 ml Injektionslg. enth. 40 mg Glatirameracetat entspr. 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. **Sonst. Bestandt.:** Mannitol (Ph.Eur.), Wasser f. Injektionszw. **Anwend.:** Behandl. schubförm. Multipler Sklerose (MS). Copaxone® ist nicht ind. bei prim. o. sek. progred. MS. **Geg.anz.:** Überempf. ggb. dem Wirkstoff o. einem der sonst. Bestandt., Schwangerschaft. **Schwangerschaft/Sillzeit:** Kontraind. währ. d. Schwangerschaft. Vorsicht b. Gabe an stillende Mütter. **Nebenw.:** Reakt. a. d. Inj.stelle: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entz. u. Überempf.; PostInj.-Reakt. (mind. eines d. folg. Symp.): Gefäßerweiterung, Brustschm., Dyspnoe, Herzklopfen od. Tachykardie. Sehr häufig: Infektionen, Influenza, Angst, Depression, Kopfschm., Vasodilatation, Dyspnoe, Übelkeit, Rash, Arthralgie, Rückenschm., Asthenie, Brustschm., Reakt. a. d. Injekt.stelle, Schmerz. Häufig: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, vag. Candidamykose, benign. Hauteoplasma, Neoplasma, lymphadenopathie, Überempf.reakt., Anorexie, Gewichtszun., Nervosität, Dysgeusie, erh. Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor, Diplopie, Funktionsstör. d. Augen, Funktionsstör. d. Ohren, Palpitationen, Tachy-

kardie, Husten, saisonale Rhinitis, anorekt. Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen, abnormer Leberfunktionstest, Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d. Haut, Urtikaria, Nackenschm., Harndrang, Pollakisurie, Harnretention, Schüttelfrost, Gesichtödem, Atrophie a. d. Injekt.stelle einschl. lokalisierter Lipodystrophie, lok. Reakt., peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie. Gelegentl.: Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis, Hautkrebs, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme LymphozytenMorphologie, Struma, Hyperthyreose, Alkoholintol., Gicht, Hyperlipidämie, erh. Blutratrium, verr. Serumferritin, abnorme Träume, Verwirrth., Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motor. Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromusk. Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Slupor, Gesichtsfeldstör., Katarakt, Schädigung d. Hornhaut, trock. Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophy, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie, Krampfadern, Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. d. Lunge, Gefühl d. Ersticken, Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Ge-

schwür, Parodontitis, rekt. Blutung, Vergröß. d. Speicheldrüsen, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknöchen, Arthritis, Bursitis, Flankenschm., Muskelatrophie, Osteoarthritis, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrank., Harnanomalie, Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anorm. Zervixabstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblut., Stör. v. Vulva u. Vagina, Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, Entzündung, Nekrose a. d. Injekt.stelle, Schleimhautstör., PostImpfungs-Syndrom. Selt. Berichte von anaphylakt. Reakt. b. m. Copaxone® behand. MSPat. stammen aus nicht kontr. klin. Studien u. aus d. Erfahrungen nach Markteinführung. **Weit. Inf. s. Fachinformation. Dosierung:** Erw.: 40 mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze) als dreimal wöchentliche subkutane Injektion im Abstand von mindestens 48 Stunden. Es wurden keine klin. Studien od. Untersuch. zur Pharmakokinetik bei Kdr. u. Jugendl. durchgeführt. Zur Anwend. von Copaxone® bei Kdr. u. Jugendl. unter 18 J. liegen nicht genug. Daten vor, um eine Empf. z. Anwend. geben z. können. Daher bei dieser Pat.gruppe nicht anwenden. **Verschreibungs-pflichtig. Zulassungsinhaber:** Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Sir. 3, 89079 Ulm. Stand Januar 2015

Botulinumtoxin-Weltkongress 2015 in Lissabon

## „In der Neurologie haben sich die neuen Behandlungsalgorithmen durchgesetzt“

Zum Weltkongress für Botulinumtoxin, Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and other Toxins, kurz Toxins, kamen 2015 mehr als 800 Teilnehmer aus allen Kontinenten nach Lissabon. Präsentiert wurden neueste Ergebnisse der klinischen und präklinischen Forschung. Wir sprachen mit Professor Dirk Dressler, Hannover, Gründungsdirektor der International Neurotoxin Association (siehe Textkasten unten), die diesen Kongress veranstaltet hat.

**?** Herr Professor Dressler, Sie sind Veranstalter von Toxins 2015. Was zeichnet diesen Kongress insbesondere aus?

Die Meetings sind der Weltkongress für alle, die sich mit Botulinumtoxinen beschäftigen. Dies sind die unterschiedlichsten klinischen Anwender in Neurologie, Pädiatrie, Urologie, HNO, Dermatologie und Schmerztherapie sowie der Rehabilitation. Dies sind aber auch all die präklinischen Forscher in Food Safety, Bio-defense und Molekularbiologie. Ziel der Toxins-Meetings ist, einen Austausch zwischen beiden Gruppen zu organisieren. In dieser Weise sind diese Meetings weltweit einzigartig.



Professor Dr. med. Dirk Dressler, Medizinische Hochschule Hannover

**?** Was waren die wesentlichen Entwicklungen in den klinischen Fächern, die in Lissabon präsentiert wurden?

In aller Kürze: In der Urologie hat sich die Zahl der Indikationen erneut erweitert. In der Schmerztherapie wurde die Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei der Behandlung der Migräne in weiteren Studien bestätigt. Der Einsatz von Botulinumtoxin in ästhetischen Indikationen stabilisiert sich auf hohem Niveau.

**?** Und was hat sich speziell im Fach der Neurologie ergeben?

In der Neurologie haben sich erfreulicherweise die neuen Behandlungsalgorithmen durchgesetzt, die wir in den letzten Jahren erarbeitet haben. Im Rahmen unseres Forschungs- und Entwicklungsprogramms haben wir zunächst zeigen können, dass es eine Notwendigkeit zur Flexibilisierung der Behandlungsintervalle gibt. Dies geht darauf zurück, dass bei einer erheblichen Anzahl von Patienten die Wirkung des Botulinumtoxins deutlich kürzer ist als die immer noch an-

gewendeten, starren dreimonatigen Behandlungsintervalle. Für uns erstaunlich: In all den Jahren, in denen die Botulinumtoxin-Therapie nun praktiziert wird, hat sich niemand um diesen für die Patienten so entscheidenden Punkt wirklich gekümmert. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass deutlich höhere Dosen angewendet werden können, ohne dass es Risiken im Sinne einer systemischen Toxizität oder eines erhöhten Antikörperrisikos gibt. Damit können jetzt deutlich mehr Patienten von einer Botulinumtoxin-Therapie profitieren, bevor invasive Behandlungsverfahren wie die Tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen werden müssen. Allerdings liegen diese Erkenntnisse vorerst nur für niedrig-antigene Botulinumtoxin-Präparate der zweiten Generation vor.

**?** Wie geht die Entwicklung auf diesem wichtigen Gebiet weiter?

Zwischenzeitlich haben wir Daten erhoben, die zeigen, dass bei den Patienten unter einer Therapie mit niedrig-anti-

genen Botulinumtoxin-Medikamenten wie IncobotulinumtoxinA auch bei kürzeren Behandlungsintervallen keine Antikörper-Probleme auftreten. Wenn nötig, können jetzt erstmalig verkürzte Intervalle auch in der Routinebehandlung empfohlen werden.

**?** Was ist Ihr persönliches Resümee des Toxins 2015?

Ich habe mit großer Befriedigung zur Kenntnis genommen, dass die wesentlichen Impulse in der klinischen und vor-klinischen Forschung aus Europa kommen. Insbesondere Deutschland hat sich erneut als einer der stärksten „Player“ herausgestellt. Leider hat sich das in der Zusammensetzung der Referenten, dominiert von US-amerikanischen Experten, nicht widerspiegelt. Dies war auch ein Kritikpunkt vieler Teilnehmer und muss bei den nächsten Kongressen auf jeden Fall verändert werden.

**?** Wie hat sich Ihr Botulinumtoxin-Standort in Hannover geschlagen?

Hannover ist das weltweit aktivste Botulinumtoxin-Cluster. Neben der exzellent besetzten Vorklinik mit den MHH-Instituten für Physiologische Chemie und Toxikologie sowie der Firma Toxogen haben wir unsere Rolle als einer der weltweit größten Botulinumtoxin-Anwender weiter konsolidieren können. Mit mehr als zehn Präsentationen waren wir auch die aktivste akademische Institution des Kongresses. Das ist ein schöner Erfolg – und eine Herausforderung, diese Spitzenstellung zu verteidigen.

**?** Und was war Ihr ganz persönliches Highlight in Lissabon?

Für mich persönlich war der Auftritt von Alan B. Scott das besondere Highlight des Kongresses. Dr. Scott ist der „Erfinder“ der Botulinumtoxin-Therapie. Es war uns deshalb ganz besonders wichtig, sein Lebenswerk für alle sichtbar zu würdigen. Ohne seine bahnbrechende Idee wäre Botulinumtoxin nach wie vor lediglich ein Negativ-Thema für die Lebensmittelhygiene und die Wehrwissenschaft. Dr. Scott's Beitrag zur Medizingeschichte ist umso bedeutender, als er wirklich als Einzelkämpfer seine genialen Ideen verfolgt hat und damit einen gigantischen Erfolg hatte. Damit ist er für alle jungen Forscher ein wunderbares Beispiel, wie ein brillanter Intellekt und eine Vision die Welt verändern können.

Das Interview führte Jörg Lellwitz.

Mit freundlicher Unterstützung von Merz Pharmaceuticals



### International Neurotoxin Association (INA)

- Gründung:** 2011
- Ziele:** Non for profit-Organisation  
Organisation der Toxins-Kongresse  
Förderung der Forschung über Botulinumtoxin und anderen Neurotoxine
- Sitz:** New York City, NY, USA
- Homepage:** [www.neurotoxins.org](http://www.neurotoxins.org)



## Schwerste Fälle mit Schizophrenie

### Clozapin-Therapie durch EKT augmentieren?

Clozapin ist ein sehr wirksames, doch aufgrund der Agranulozytose-Gefahr für therapieresistente schizophrene Patienten quasi reserviertes Antipsychotikum. Doch auch in dieser Patientengruppe sprechen 45% bis 70% der Patienten nicht (ausreichend) an. Während medikamentöse Augmentationen von Clozapin in Studien nicht besonders gut abschnitten, machten Psychiater aus New York nun außerordentlich gute Erfahrungen mit einer zusätzlichen Elektrokrampftherapie (EKT).

In die randomisierte, einfach geblindete Studie wurden 39 Patienten mit Schizophrenie eingeschlossen, die auch nach 12 Wochen auf Clozapin nicht (ausreichend) angesprochen hatten. 20 erhielten nun über acht Wochen zusätzlich eine bilaterale EKT (dreimal/Woche im ersten, zweimal/Woche im zweiten Monat) und 19 weiterhin Clozapin in der bisherigen Dosis allein. In einem anschließenden ungeblindeten Cross-over wurden auch die Non-Responder der Clozapin-Gruppe acht Wochen lang mit einer zusätzlichen EKT behandelt. Ein Ansprechen war definiert als der Rückgang auf der Subskala ‚psychotische Symptome‘ der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) um  $\geq 40\%$ , ein Wert der Clinical Global Impressions-Schweregradskala (CGI-S)  $< 3$  und ein Wert für die globale klinische Besserung (CGI-I)  $\leq 2$ .

Bei den Patienten in der Clozapin plus EKT-Gruppe begann die Reduktion der psychotischen Symptome in der dritten Woche. In der ersten Phase sprachen der altersadjustierten Analyse zu-

#### KOMMENTAR

Dieser kleinen Studie mit durchdachtem Cross-over-Design zufolge stellt die Augmentation der Clozapin-Behandlung mit EKT-Sitzungen bei therapieresistenten Patienten mit Schizophrenie ein sehr wirksames und auch sicheres Vorgehen dar. Immerhin sprach knapp die Hälfte an. Die Autoren betonen, dass nach herkömmlichen Kriterien (BPRS-Subskalen-Reduktion  $\geq 20\%$ ) sogar 60% als Responder gegolten hätten, dies sind die höchsten Ansprechraten, die je für eine Clozapin-Augmentation erzielt wurden. Es bleibt zu prüfen, ob die Effekte anhaltend sind oder ob womöglich eine EKT-Erhaltungstherapie notwendig ist.

folge 50% der 20 Patienten an, aber keiner der 19 in der Clozapin-Kontrollgruppe. In der anschließenden offenen Cross-over-Phase in den zweiten acht Wochen erfüllten neun dieser 19 Patienten (47,4%) die Response-Kriterien. Insgesamt hatte also mit 19 von 39 Patienten fast die Hälfte (48,7%) auf die EKT-Augmentation der Clozapin-Therapie angesprochen.

In einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie ergaben sich zwischen den Gruppen mit und ohne EKT keine erkennbaren Unterschiede in der Kognition. Zwei Patienten benötigten aufgrund eines leichten Verwirrungszustandes eine zeitliche Verzögerung ihrer EKT-Sitzung um einen Tag. JL

■ Petrides G et al.: Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry 2015; 172(1): 52-8

Mehr Infos:  
www.neuro-depesche.de/150468



"AT THAT POINT THE MEETING BECAME CHAOTIC, AS EVERYONE'S MEDICATION SEEMED TO WEAR OFF AT THE SAME TIME."

#### Multiresistente Tuberkulose

26-03-2015: Bis zum Jahre 2050 werden multiresistente, d. h. mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin widerstandsfähige Tuberkulose-Stämme 75 Millionen Menschen töten. Dieses Szenario basiert auf 480 000 Neuerkrankungen mit multiresistenten Keimen und weltweit 1,5 Millionen TB-Todesfällen (je 2013). Wenn sich an den präventiven Maßnahmen nichts ändert, ergaben Kostenprojektionen des britischen parlamentarischen Ausschusses All Party Parliamentary Group on Global Tuberculosis (APPG TB) über die nächsten 35 Jahre einen gesamtökonomischen Verlust von etwa 15 Trillionen Euro.

#### China will mehr Ärzte

31-03-2015: Die chinesische Regierung plant, die Zahl der Ärzte im Land bis zum Jahre 2020 zu verdoppeln. 2013 gab es für die Versorgung der zwei Milliarden Chinesen pro 1000 Einwohner nur einen Allgemeinarzt, in fünf Jahren sollen es zwei sein. Die Honorierung der Ärzte ist noch sehr gering, besonders ländliche Gebiete sind stark unterbesetzt.

#### EMA gibt Gas

02-04-2015: Die europäische Zulassungsbehörde EMA sucht nach Wegen, neue Medikamente flexibler und damit zügiger zuzulassen. Mit der Initiative „Adaptive pathways“ sollen Arzneimittel auf der Basis von relativ kleinen klinischen Studien zunächst für ausgewählte Patientengruppen erlaubt werden. Später könnten die Indikationen erweitert oder aber nachträglich begrenzt werden, falls sich Probleme ergeben. Dem Humanarzneimittelausschuss CHMP zufolge könnte diese stufenweise Zulassung für zahlreiche neue Medikamente angewendet werden. Letztes Jahr wurden 58 Wirkstoffe vorgeschlagen, jüngst wurden acht davon für diese Prozedur ausgewählt.

#### Nächste Tragödie: Jemen

06-04-2015: Der Konflikt im Jemen, in den das saudiarabische Militär vor kurzem eingriff, steuert auf eine humanitäre Tragödie zu: Zehntausende von Familien werden zur Flucht gezwungen und dem Risiko von Unterernährung, mangelnder Hygiene und medizinischer Unterversorgung ausgesetzt sein, so die UNICEF. Hunderte seien bei den Kämpfen schon getötet worden, darunter viele Kinder. Das Rote Kreuz berichtet große Probleme, Medikamente in die Konfliktgebiete des verarmten Landes zu bringen. Ein weiteres Problem besteht offenbar in einer großen Zahl von Kindersoldaten – auf beiden Seiten der Front.

Neue Depot-Formulierung von Aripiprazol

## Auch die Lebensqualität wird verbessert

Neben der zuverlässigen Symptomreduktion rücken heute immer stärker psychosoziale und vor allem Lebensqualitätsaspekte in den Fokus der Schizophrenie-Behandlung. Jetzt zeigt die aktuell beim 23. EPA-Kongress vorgestellte Studie<sup>1</sup> QUALIFY, dass das neue Aripiprazol in Depot-Form (Abilify Maintena<sup>®</sup>) neben der Krankheitsschwere auch die Lebensqualität der Patienten signifikant bessert – deutlich stärker als der direkte Komparator Paliperidonpalmitat.

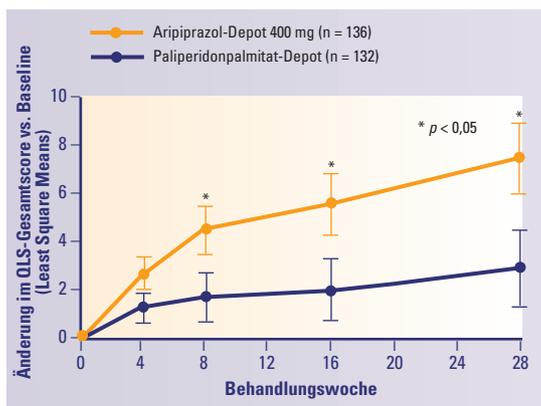
In den Zulassungsstudien führte Aripiprazol-Depot 400 mg (1 x monatl. i.m.) zu einer verbesserten Symptomatik sowie einer Reduktion der Rezidive<sup>2,3</sup>. Auch das psychosoziale Funktionsniveau nach der PSP-Skala, das sich bereits in der Stabilisierungsphase unter oralem Aripiprazol erhöht hatte, blieb unter Aripiprazol-Depot stabil.<sup>4</sup> Eine weitere Analyse zeigt, dass von diesem Effekt insbesondere jüngere Patienten ( $\leq 35$  Jahre) profitierten.<sup>5</sup>

### Direkter Vergleich in QUALIFY

An der 28-wöchigen QUALIFY-Studie nahmen Schizophrenie-Patienten teil, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeits- bzw. Adhärenzproblemen einer Antipsychotika-Umstellung bedurften. Nach Randomisierung und einer oralen Therapiephase erhielten über 20 Wochen einmal monatlich 144 Patienten Aripiprazol-Depot (400 mg) und 137 Paliperidonpalmitat (EU/Kanada: 50–150 mg; USA: 78–234 mg). Primärer Endpunkt war die Lebensqualität nach der etablierten Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS). Die QLS erfasst mit 21 Items in vier Domänen insbesondere die alltagsrelevanten Auswirkungen von Defizit-Symptomen der Schizophrenie.

### „Überlegenheit“ gegenüber Paliperidonpalmitat ...

Wie Prof. Dieter Naber, Hamburg, bei der Präsentation der Studiendaten am 30. März in Wien hervorhob, war die Therapie mit Aripiprazol-Depot der Behandlung mit Paliperidonpalmitat nicht nur „nicht-unterlegen“, sondern signifikant „überlegen“; die Lebensqualität erhöhte sich ab der zweiten Injektion signifikant stärker (s. Abb). Zu Studienende, in Woche 28, hatte der QLS-Gesamtscore gegenüber den Baseline-Werten mit +7,47 deutlich stärker zugenommen als unter Paliperidonpalmitat mit +2,80 (s. Abb); der Unterschied von 4,67 Punkten war signifikant ( $p = 0,036$ ). Dass dabei in der Aripiprazol-Depot-Gruppe der QLS-Grenzwert für eine als klinisch relevant angesehene Zunahme von 5,0 Punkten (vs. Baseline) überschritten wurde, bedeutet, dass die Lebensqualitätsbesserung auch vom Arzt wahrnehmbar ist. „Und vom Patienten wohl noch viel stärker“, sagte Naber in Wien. Begleitet wurde dies von einer signifikanten Besserung der globalen Krankheitsschwere (CGI-S). Sie nahm unter Aripiprazol-Depot mit -0,75 vs. -0,47 Punkten ebenfalls signifikant stärker ab als unter Paliperidonpalmitat ( $\Delta$ : -0,28;  $p = 0,004$ ).



In der QUALIFY-Studie führte Aripiprazol-Depot (400 mg, 1 x monatl. i.m.) rasch zu einem signifikant größeren Lebensqualitätsgewinn als Paliperidonpalmitat.

### ... und besser verträglich

Beide Medikamente wurden in der QUALIFY-Studie gut vertragen, es ereignete sich „nichts Besonderes“, so Naber. Die Raten an nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüchen waren mit 11,1% (16/144 Patienten) unter Aripiprazol-Depot aber niedriger als unter Paliperidonpalmitat mit 19,7% (27/137 Patienten). Auch die häufigsten relevanten unerwünschten Ereignisse (Inzidenz  $\geq 5\%$ ) in der fortgeführten Erhaltungstherapie-Phase waren unter Aripiprazol-Depot seltener: Ge-

### INTERVIEW

? Warum ist heute die Lebensqualität ein erst-rangiges Therapieziel?

Wir haben dazugelernt! Die Lebensqualität ist in der Tat das wichtigste und ambitionierteste Therapieziel – und heutzutage gibt es deutlich bessere Behandlungsmöglichkeiten als früher.



Prof. Dr. med. Dieter Naber, Hamburg

? Wie beurteilen Sie die QLS-Besserung in QUALIFY unter Aripiprazol-Depot?

Als klinisch relevant! Die erfreuliche Zunahme der Lebensqualität dürfte für den Patienten subjektiv noch viel stärker ausgefallen sein als für den Prüfarzt.

? Warum war Aripiprazol-Depot dem Paliperidonpalmitat überlegen?

Vermutlich, weil Aripiprazol den großen Vorteil hat, den D2-Rezeptor und so das Belohnungssystem nicht so stark zu hemmen – ein gerade in der Langzeittherapie wichtiger Aspekt.

wichtszunahmen traten bei 10,1% vs. 15,6% auf, psychotische Exazerbationen und Schlafstörungen je bei 2,5 vs. 5,5%.

### Fazit: Gute frühe Therapieoption

Patienten mit einer Schizophrenie können von der Therapie mit Aripiprazol-Depot nicht nur mit einer Abnahme der Rezidivrate, Psychopathologie und Krankheitsschwere profitieren, sondern auch mit einer Zunahme des psychosozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität. Angesichts der beträchtlichen Prognoseverschlechterung durch jedes Rezidiv sollte sein Einsatz schon frühzeitig im Verlauf erwogen und mit dem Patienten erörtert werden.

1 Naber D et al., Poster 23. EPA 2015; Wien

2 Kane JM et al., J Clin Psychiatry 2012; 73: 617-624

3 Fleischhacker WW et al., Brit J Psychiatry 2014; 205: 135-144

4 Fleischhacker WW et al., Schizophr Res 2014; 159(2-3): 415-420

5 Fleischhacker WW et al., Poster T125; 53. ACNP 2014; Phoenix

### IMPRESSUM

Herausgeber: GFI. Corporate Media

v.i.S.d.P.: Michael Himmelstoß

Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Quelle u. a.: Naber D et al., Aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate in adult patients with schizophrenia. Poster beim 23. European Congress of Psychiatry (EPA), 28.–31. März in Wien.

Grafik/Layout: vm-grafik, München

Druck: Vogel Druck, Hötting

Mit freundlicher Unterstützung der Lundbeck GmbH und der Otsuka Pharma GmbH

Ich habe ADHS.

Und ich habe was  
dagegen.



**Elvanse® verbessert die ADHS-Kernsymptomatik signifikant und besitzt eine nachgewiesene Wirkdauer von 13 Stunden nach Einnahme.\*<sup>1</sup>**

Mehr über Elvanse® sowie weitere Informationen zu ADHS finden Sie unter: [www.ShireADHS.de](http://www.ShireADHS.de)

Bitte lesen Sie vor der Verordnung von Elvanse® die Fach- und Gebrauchsinformation, insbesondere bezüglich kardiovaskulärer oder psychiatrischer unerwünschter Ereignisse, Tics, langfristiger Unterdrückung des Wachstums (Längenwachstum und Gewicht), Krampfanfällen, Sehstörungen, Verordnung und Abgabe sowie Anwendung zusammen mit anderen Sympathomimetika.

**Elvanse®**  
Lisdexamfetamin-  
dimesilat

**GUT DURCH DEN TAG TROTZ ADHS**

\*Untersucht bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren.

\*\* Bei Einnahme um 7:00 Uhr.

<sup>1</sup> Elvanse® Fachinformation, Stand November 2014.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

**Elvanse® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln**

**Wirkstoff:** Lisdexamfetamin-dimesilat.

**Zusammensetzung:** 1 Hartkaps. enth. 30/50/70 mg Lisdexamfetamin-dimesilat, entspr. 8,9/14,8/20,8 mg Dexamfetamin. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid, schwarze Drucktinte (Schellack, Eisen(II,III)-oxid). Zusätzl. Erythrosin (Elvanse® 30/70 mg), Brillantblau (Elvanse® 50/70 mg).

**Anwendungsgebiet:** Im Rahmen einer therapeut. Gesamtstrategie zur Behandl. von ADHS bei Kindern ab 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Behandlung durch

Spezialisten. Diagnose nach DSM-IV o. ICD-10.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Wirkstoff, sympathomimetische Amine o. sonst. Bestandteile; kürzliche o. laufende Einnahme v. MAO-Inhibitoren; Hyperthyreose, Thyreotoxikose; Erregungszustände; symptomat. Herz-Kreislauf-Erkrankung; fortgeschrittene Arteriosklerose; mittelschwere bis schwere Hypertonie; Glaukom.

**Nebenwirkungen** (nach abnehmender Häufigkeit): Verminderter Appetit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Gewichtsabnahme. Agitiertheit, Angst, Libido vermindert, Tic, Affektlabilität, psychomotorische Hyperaktivität, Zähneknirschen, Aggression, Schwindel, Unruhe, Tremor, Somnolenz, Tachykardie, Palpitationen, Dyspnoe, Durchfall, Obstipation, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrose, Hautausschlag, erektile Dysfunktion, Reizbarkeit, Müdigkeit, Zerrahrenheit, Fieber, Blutdruckanstieg, Überempfindlichkeit, Logorrhoe, Depression, Dysphorie, Euphorie, Dermatomanie, Manie, Halluzinationen, Dyskinesie, verschwommenes Sehen, Mydriasis, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, psychotische Episoden, Krampfanfall, Kardiomyopathie, eosinophile Hepatitis, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom.

**Wechselwirkung, Dosierung:** s. Fach- u. Gebrauchsinformation.

**Verschreibungspflichtig, BTM.**

**Stand der Fachinformation:** November 2014.  
**Shire Pharmaceutical Contracts Ltd., Basingstoke, Vereinigtes Königreich.**

**Hinweise für Verordner:** Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Eine Behandlung mit Elvanse® ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Chronizität der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter sowie des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung vorausgehen.

**Shire**

## Methylphenidat bei ADHS

## Auch bei Erwachsenen eine Therapie der ersten Wahl

Die adulte ADHS ist weit verbreitet, aber oftmals schwierig zu diagnostizieren. Ist die Diagnose gesichert, lässt sich die Erkrankung auch bei Erwachsenen durch eine multimodale Therapie gut behandeln. Für die Pharmakotherapie – dieses Thema stand im Mittelpunkt eines praxisorientierten Workshops in Berlin – ist Methylphenidat (MPH) ein Mittel der ersten Wahl.

Angesichts der Besonderheiten der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter ist ein multimodales und auf den individuellen Patienten zugeschnittenes Behandlungsprogramm erforderlich. Goldstandard für die Pharmakotherapie der ADHS ist Methylphenidat (MPH).

Um eine möglichst gute Verträglichkeit von MPH sicherzustellen, sollte langsam aufgetitriert werden. Beginnend mit 10 mg täglich sollte die Maximaldosis 80 mg MPH pro Tag nicht überschreiten. In den meisten Fällen lässt sich mit einer Tageshöchstdosis von 50 mg MPH eine gute Symptomkontrolle erreichen, berichtete *Dr. Hans-Ulrich Röver*, Eppingen.

Gute Erfahrungen hat der Experte mit einer Aufteilung der Tagesdosis auf zwei Einzeldosen gemacht, eine höhere Dosis am Morgen und eine niedrigere am Mittag. Von den beiden zur Behandlung erwachsener ADHS-Patienten zugelassenen MPH-Präparaten sei nur Medikinet® adult für die Zweimalgabe zugelassen, hob *Röver* auf dem Workshop hervor. Zudem sei das Präparat in vielen verschiedenen Dosisstufen (5, 10, 20, 30 und 40 mg MPH) erhältlich, was die verträglichkeitssteigernde langsame Auftritrierung erleichtere. Die Medikamentenkosten werden von den gesetzlichen Kassen übernommen.

Psychiatrische Komorbiditäten sind bei der adulten ADHS die Regel. Das therapeutische

**Neueste Studienergebnisse**  
tagesaktuell per E-Mail  
**Jetzt registrieren:**  
[www.neuro-depesche.de/newsletter](http://www.neuro-depesche.de/newsletter)

Vorgehen richte sich nach dem im Vordergrund stehenden Krankheitsbild, erläuterte auf dem Workshop *Dr. Bernhard Kis*, Göttingen. Bei ADHS-Patienten mit einer schweren komorbiden Depression beispielsweise habe zunächst eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum Vorrang, erklärte er in Berlin. Nach dem Rückgang der depressiven Symptomatik kann entschieden werden, ob MPH hinzugegeben werden sollte. Bei einer leichteren depressiven Symptomatik könne es hingegen sinnvoll sein, zuerst MPH zu verordnen. Nach den Behandlungserfahrungen von *Kis* verbessert sich oftmals mit der ADHS-Symptomatik auch die depressive Stimmung. **AAA**

### WORKSHOP

ADHS-Workshop „Die multimodale Therapie der adulten ADHS: Zwischen Wunsch und Wirklichkeit.“ Berlin, 28. Feb. 2015. Veranstalter: Medice Methylphenidat: Medikinet® adult  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150302](http://www.neuro-depesche.de/150302)

... diese Seite per Fax an

Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

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

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

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

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

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

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

Name, Anschrift

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

- Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Schicken Sie mir eine Rechnung über 64 € zzgl. 11 € Inlandsporto; Auslandsporto: 21,50 €. Dafür erhalte ich für ein Jahr alle Ausgaben der **Neuro-Depesche** und eine Originalarbeit je Ausgabe kostenlos. Das Abonnement verlängert sich um ein Jahr, wenn ich es nicht drei Monate vor Ablauf kündige.

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

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

Datum, zweite Unterschrift

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

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

E-Mail: [info@gfi-online.de](mailto:info@gfi-online.de)



VNS bei therapieresistenten Kindern

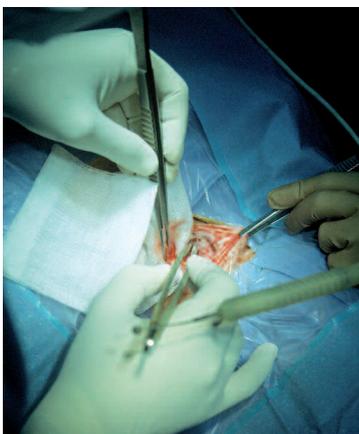
## Aktueller Stand zur Langzeitwirksamkeit



Patienten mit partiell oder komplett therapieresistenten epileptischen Anfällen leiden. Dies trifft umso mehr auf Kinder zu. In einer großen deutschen Studie prüften nun Neuropädiater aus Lübeck retrospektiv, inwieweit pharmakoresistenten Kindern und Jugendlichen mit einer Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) als Zusatztherapie über zwei Jahre geholfen werden kann.

In der bislang größten Studie zu dieser Frage wurden die Daten von 347 Jungen und Mädchen (im Alter zwischen sechs Monaten und 17,9 Jahren) mit verschiedenen Anfallstypen (45% generalisierte, 41% fokale Anfälle) ausgewertet. Sie waren zuvor mit durchschnittlich 6,9 Antiepileptika behandelt worden. Alle unterzogen sich der Implantation eines VN-Stimulators. Das Follow-up erfolgte nach 6, 12 und 24 Monaten.

Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten, die mit einer Anfallsreduktion  $\geq 50\%$  (des vorherrschenden Anfallstyps) ansprachen. Die Rate wurde mit zunehmender Dauer der VNS immer größer: Sechs Monate nach der Implantation waren dies 32,5%, ein Jahr danach 37,6% und zwei Jahre danach 43,8%. In diesen Zeiträumen anfallsfrei waren 17 (5,8%), 19 (5,5%) bzw. 17 Patienten (8,2%) der jeweils auswertbaren Population. Dabei waren die Ansprechraten in der Subgruppe von Patienten, bei denen die antiepileptische Medikation nicht verändert worden war, mit 39,3%, 46,2% bzw. 62,7% jeweils höher. Kinder  $< 12$  Jahren sprachen besser an als jene  $\geq 12$  Jahren.



Auch in allen sekundären Outcome-Kriterien hatte die VNS positive Wirkungen. So sanken nicht nur die Schwere und Dauer der Anfälle sowie die postiktale Beeinträchtigung, auch die globale Krankheitschwere nach CGI-I und die Lebensqualität besserten sich. Die VNS als Add-on wurde generell gut vertragen, Elektrodenbrüche traten bei 5,4%, Stimulator-Entfernung, -Wechsel oder -Infektion bei 3,7%, 4,2% bzw. 2,5% der Patienten auf, drei (0,8%) entwickelten eine Dysphonie.

Post-hoc-Analysen ergaben eine signifikante Dosis-Wirkungs-Korrelation, mit der VNS-Gesamtstimulations-Dosis pro Tag stieg die Responderate. **JL**

**S** Orosz I et al.: Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014; 55(10): 1576-84

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150469](http://www.neuro-depesche.de/150469)

### Zertifizierungsfrage 7: Wie viele Patienten der Gesamtkohorte hatten nach zwei Jahren anfallsfrei?

- A 46,2%
- B 43,8%
- C 39,3%
- D 37,6%
- E 32,5%

### Zertifizierungsfrage 8: Wie viele Patienten waren nach zwei Jahren anfallsfrei?

- A 4,2%
- B 5,5%
- C 5,8%
- D 8,2%
- E keine Angabe trifft zu

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

## KOMMENTAR

Eine VNS-Zusatztherapie erwies sich in dieser retrospektiven Auswertung über zwei Jahre als zunehmend wirksam. Am Ende hatte fast die Hälfte der Behandelten angesprochen. Da ganz verschiedene Anfallstypen beeinflusst wurden, sehen die Autoren für die VNS eine breite Indikation. Sie kann zusätzlich zur Medikation bei therapieresistenten Kindern mit fokalen, läsionsbedingten Epilepsien eingesetzt werden, für die eine Chirurgie nicht in Frage kommt, aber auch bei Kindern mit vorherrschend generalisierten Anfällen einschließlich dem Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom.



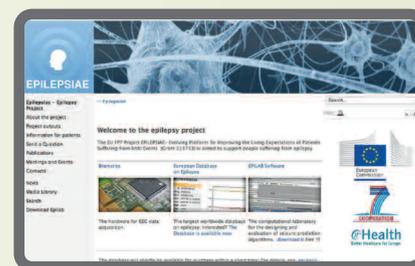
### www.ilae.org

Die International League Against Epilepsy (ILAE) engagiert sich global bei medizinisch-wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Fragestellungen. Hier finden Sie News, Stellungnahmen, aktuelle Guidelines etc. und können den ILAE-Letter bestellen.



### www.aesnet.org

Die American Epilepsy Society (AES) ist die federführende US-Organisation auf dem Feld der Epilepsie und möchte den interdisziplinären wissenschaftlichen Austausch unter klinisch Tätigen, Forschenden sowie pflegenden Fachkräften fördern. Sie bietet auf ihrer Website ein umfangreiches Spektrum an aktuellen und Hintergrundinformationen.



### www.epilepsiae.eu

Das europäische EPILEPSIAE-Projekt befasst sich mit neuen (digitalen) Technologien, um Epilepsie-Patienten zu einer besseren Krankheitskontrolle und Lebensqualität zu verhelfen. Auf der Agenda stehen u. a. Brainatics, ein tragbares Anfallswarn- und Aufzeichnungsgerät und die Software EPILEP. Betrieben wird auch eine große Datenbank.



Körperliche Probleme bei RLS-Patienten

**Basale Alltagsaktivitäten beeinträchtigt**

**RLS-Beschwerden können die Alltagsfähigkeiten der Betroffenen stark einschränken, insbesondere bei stärkerer Symptomausprägung. In einer großen niederländischen Studie wurde jetzt geprüft, mit welchen körperlichen/funktionellen Beeinträchtigungen subjektiver oder objektiver Art ein RLS bei älteren Menschen einhergeht.**

5960 Teilnehmer der prospektiven bevölkerungsbasierten Rotterdam Studie an Menschen über 45 Jahren wurden mit einem Fragebogen zu dem Vorliegen von RLS-Symptomen befragt. Sie waren im Durchschnitt 67,2 Jahre alt und zu 57,5% Frauen. Ein RLS nach den Kriterien der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) 2003 bestand bei 13,7% (18,3% der Frauen und 7,5% der Männer).

Die körperlichen Fähigkeiten wurden mit verschiedenen Instrumenten untersucht. Die sub-

jektiven Einschränkungen in den basalen und höheren Alltagsfähigkeiten (BADL bzw. IADL) wurden mit dem Stanford Health Assessment Questionnaire (SHAQ) bzw. mit der Skala Instrumental Activities of Daily Living (IADL) erfasst. Objektiv wurden die körperlichen Funktionen mit dem Steckbrett zur Feinmotorik (Purdue Pegboard Test) und einer elektronischen Erfassung der Gangqualität anhand von 30 räumlich-zeitlichen Gangvariablen quantifiziert.

Alle Auswertungen waren adjustiert auf Alter,

KOMMENTAR

Ihre Alltagsbewältigung empfanden viele RLS-Patienten als beeinträchtigt. Offenbar können insbesondere schlechter Schlaf und depressive Symptome subjektiv vor allem die basalen, aber auch die höheren Alltagsfähigkeiten erheblich stören. Sie gezielt zu behandeln, könnte die Bewältigung täglicher Lebensanforderungen und damit die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Geschlecht, Bildungsstatus, BMI, Alkohol-, Nikotin- und Kaffee konsum sowie verschiedene Erkrankungen (Diabetes, Hochdruck, KHK, Niereninsuffizienz etc.) und Pharmakotherapien (Lipidsenker, RLS-Medikamente etc.)

Probleme mit den basalen Alltagsaktivitäten waren bei den RLS-Betroffenen deutlich stärker: Gegenüber den Personen ohne RLS ergab sich im SHAQ ein signifikanter Unterschied von 0,65 Punkten (Odds Ratio: 1,85). In den IADL betrug der Unterschied dagegen nur 0,28 Punkte (OR: 0,97). Die BADL waren besonders eingeschränkt bei jenen, die mindestens zweimal oder häufiger pro Woche an RLS-Beschwerden litten.

Interessanterweise schwächten sich die Zusammenhänge deutlich ab, wenn für die BADL die Schlafqualität (nach dem Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) und für die IADL die depressiven Symptome (nach der Center for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D), die bei den RLS-Patienten jeweils ungünstigere Resultate ergeben hatten, berücksichtigt wurden.

In klarer Diskrepanz zu den subjektiven Bewertungen unterschieden sich die objektiven Parameter Feinmotorik im Steckbretttest und Gangauffälligkeiten zwischen den Gruppen mit und ohne ein RLS nicht signifikant. **JL**

**S** Hanewinkel R et al.: The impact of restless legs syndrome on physical functioning in a community-dwelling population of middle-aged and elderly people. *Sleep Med.* 2015; 16: 399-405  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150470](http://www.neuro-depesche.de/150470)

**Zertifizierungsfrage 9: Welche Parameter waren bei den RLS-Kranken besonders beeinträchtigt?**

- A BADL
- B IADL
- C Feinmotorik
- D Gang
- E keine Antwort ist richtig

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

CAVE

**RLS durch Antidepressiva-Kombination**

**Verschiedene Psychopharmaka wie typische und atypische Antipsychotika, Antidepressiva etc. können ein RLS begünstigen. Nun wurde der Fall einer mutmaßlichen RLS-Induzierung durch die Kombination von Paroxetin und Duloxetin beschrieben.**

Die 52-Jährige wurde aufgrund einer Major Depression mit begleitenden Angstsymptomen stationär aufgenommen. Ihre Ursprungsmedikation bestand aus Mirtazapin, Venlafaxin, Alprazolam und Paroxetin (20 mg/d). Nach der Aufnahme wurde zunächst Mirtazapin ausgeschlichen und – weil sie unter muskuloskeletalen Schmerzen litt – Venlafaxin durch den SNRI Duloxetin (60 mg/d) ersetzt. Alprazolam wurde überschneidend durch Pregabalin ersetzt (bis zu 450 mg/d am Ende der zweiten Woche), die Paroxetin-Dosis wurde beibehalten, da die Patientin in der Vergangenheit sehr gut auf diesen SSRI angesprochen hatte.

Innerhalb von 48 h nach der ersten Duloxetin-Gabe entwickelte die Frau Krämpfe und ein unangenehmes Kribbeln in Waden und Unterarmen sowie das Bedürfnis, die Extremitäten zu bewegen. Typisch für ein RLS waren ihre Beschwerden in Ruhe und gegen Nacht am stärksten und besserten sich bei Dehnung. Sie war weder familiär belastet, noch bestanden Risikofaktoren wie massiver Alkohol-, Kaffee- oder Nikotinkonsum. Die nähere Untersuchung ergab weder Eisenmangel oder Anämie noch periphere Neuropathie oder Gefäßerkrankung.

Duloxetin wurde abgesetzt, und innerhalb von drei Tagen besserten sich die RLS-Symptome schrittweise – mit einem kompletten Verschwinden nach zwei Wochen. Zum Follow-up nach zwei Monaten waren Depression und Angst unter Paroxetin (20 mg/d) und Pregabalin (450 mg/d) vollständig remittiert, es bestanden keinerlei RLS-Beschwerden mehr.

Die Frau war im Verlauf ihrer 30-jährigen depressiven Erkrankung wiederholt mit Paroxetin in Monotherapie (und in Kombination mit Mirtazapin und Venlafaxin) sowie mit Duloxetin in Monotherapie behandelt worden, ohne dass sich RLS-Symptome gezeigt hatten. Die Autoren vermuten daher einen kausalen Zusammenhang mit der speziellen SSRI-SNRI-Kombination. Da die gemeinsame Gabe die Bioverfügbarkeit von Duloxetin um etwa 60% erhöhen kann, könnte die verstärkte Serotonin-Verfügbarkeit an der Synapse die dopaminerge Transmission gehemmt und damit die Beschwerden hervorgerufen haben. **JL**

**S** Nikolaou KN et al.: Restless legs syndrome associated with the combined use of duloxetine plus paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 [Epub ahead of print: 26. März]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150471](http://www.neuro-depesche.de/150471)

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

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

**Anzeigenpreisliste:** 2015 vom 1. Okt. 2014

**Erscheinungsweise:** 10 Ausgaben pro Jahr

**Grafik und Satz:** vm-grafik, München

**Druckerei:** Vogel Druck und Medien-  
service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

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

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

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

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

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

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.

**Verleger:** Hans Spude



## Hirnblutungen unter oralen Antikoagulanzen

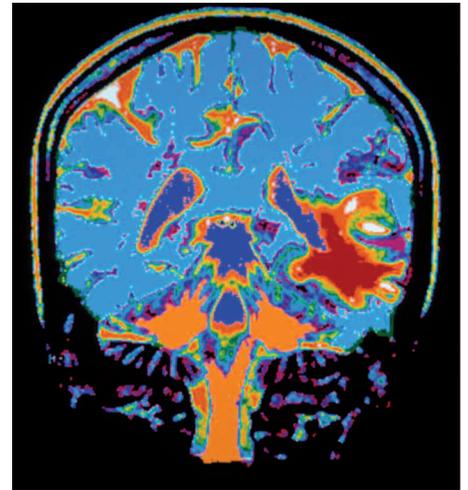
# Möglichst rasch die INR verringern und den Blutdruck senken!

Wie können die Hirnblutungsrisiken unter oralen Antikoagulanzen (OAK) minimiert werden? In einer großen Gruppe OAK-behandelter deutscher Schlaganfallpatienten wurden jetzt die kurz- und langfristigen Auswirkungen antikoagulatorischer und blutdrucksenkender Akutmaßnahmen auf Blutungen und Prognose näher untersucht – mit ganz eindeutigen Ergebnissen.

In der retrospektiv angelegten Kohortenstudie in 19 deutschen Universitätskliniken und Krankenhäusern wurden die Daten von 1176 Schlaganfallpatienten (2006–2012) ausgewertet, die unter OAK wie Marcumar eine Hirnblutung erlitten hatten. In einer Subgruppe von 853 Patienten wurde die Vergrößerung der Hirnblutung erfasst. Dies trat in 307 Fällen (36,0%) auf.

War die International Normalized Ratio (INR) innerhalb von 4 h nach der Krankenhausaufnahme auf einen Wert  $< 1,3$  gesenkt worden, zeigten 43 von 217 Patienten (19,8%) eine Blutungsvergrößerung, während bei einer  $INR \geq 1,3$  doppelt so viele, nämlich 264 von 636 Patienten (41,5%), betroffen waren. Der Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). Auch bei einer systolischen Blutdrucksenkung auf  $< 160$  mmHg innerhalb von 4 h war die Rate an sich vergrößernden Hämatomen mit 167 von 504 Patienten (33,1%) kleiner als bei jenen, die einen Blutdruck von  $\geq 160$  mm Hg aufwiesen (98 von 187 Patienten: 52,4%;  $p < 0,001$ ).

Die Kombination dieser beiden Faktoren ergab noch einen stärkeren Effekt: INR-Senkung auf  $< 1,3$  plus Blutdrucksenkung auf  $< 160$  mmHg innerhalb von 4 h ging mit einer Rate an Blutungsvergrößerungen von 18,1% einher, während die Rate bei Patienten, die diese Ziele nicht erreichten, 44,2% betrug. Die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) für eine Vergrößerung lag somit bei 0,28 ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus war in der erstgenannten Gruppe auch die Kranken-



haussterblichkeit mit 13,5% vs. 20,7% deutlich geringer (OR: 0,60;  $p = 0,03$ ).

Bei 172 der 719 überlebenden Patienten (23,9%) wurden OAK erneut zur Schlaganfallprophylaxe angesetzt. Bei ihnen traten seltener ischämische Komplikationen als bei jenen ohne erneute OAK-Gabe (5,2% vs. 15,0%;  $p < 0,001$ ). Hämorrhagische Komplikationen unterschieden sich zwischen diesen Gruppen dagegen nicht signifikant (8,1% vs. 6,6%;  $p = 0,48$ ). **JL**

**K** Kuramatsu JB et al.: Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA 2015; 313(8): 824-36

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/150472](http://www.neuro-depesche.de/150472)

**Zertifizierungsfrage 10:**  
**Wie viele Patienten zeigten Blutungsvergrößerungen, wenn die Antikoagulation gehemmt plus der Blutdruck gesenkt wurde (vs. nicht gehemmt plus nicht gesenkt)?**

- A 5,2% vs. 15,0%
- B 13,5% vs. 20,7%
- C 18,1% vs. 44,2%
- D 19,8% vs. 41,5%
- E 33,1% vs. 52,4%

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

## KOMMENTAR

Die Ergebnisse dieser großen deutschen Studie implizieren, bei Hirnblutungen OAK-behandelter Patienten die antikoagulatorische Wirkung der Substanzen möglichst vollständig zu neutralisieren und den Blutdruck zu senken. Wichtig ist außerdem, dass das Wiederansetzen der OAK bei den Betroffenen in der Langzeittherapie offenbar vor neuen Schlaganfällen schützt, ohne das Risiko neuer Hirnblutungen merklich zu vergrößern, mithin einen „Netto-Nutzen“ hat.

PHARMA NEU

**Kognition: CHMP-Votum für Vortioxetin**

■ Depressive Patienten leiden die meiste Zeit unter kognitiven Beeinträchtigungen wie Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten, die ggf. therapeutisch angegangen werden sollten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat jetzt dem Antidepressivum Vortioxetin (Brintellix®, Lundbeck) für einen Zusatznutzen im Bereich der kognitiven Dysfunktion bei Depression ein positives Votum erteilt. Die CHMP-Entscheidung beruht u. a. auf den Ergebnissen der CONNECT-Studie an 602 Patienten mit Major Depression ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687662](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687662)). In der randomisierten Doppelblindstudie hatte sich Vortioxetin in der Veränderung der kognitiven Dysfunktionen (nach dem Digit Symbol Substitution Test, DSST) Placebo signifikant überlegen gezeigt, ebenso wie in der Besserung der depressiven Symptomatik. In Kürze soll Brintellix® auch hierzulande verfügbar sein.

**Parkinson-Zusatztherapie mit Safinamid**

■ Das einmal täglich oral einzunehmende Safinamid (Xadago®, Zambon) ist eine innovative Substanz mit einem einzigartigen dualen Wirkmechanismus: Es verlängert durch eine selektive und reversible Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) die dopaminerge Wirkung und hemmt über eine Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle die Glutamat-Sekretion. In klinischen Studien zeigte sich eine anhaltende Kontrolle motorischer Symptome mit signifikanter Reduktion der motorischen Fluktuationen ohne Zunahme des Dyskinesie-Risikos. Die Verträglichkeit des interaktionsarmen Safinamid ist gut, Dosis-



"BUT YOU MUST ADMIT HALLUCINATIONS ARE MORE INTERESTING THAN DEPRESSION."

anpassungen von L-Dopa oder diätetische Einschränkungen sind nicht erforderlich. Zugelassen ist es als Add-on (zu einer konstanten Dosis von L-Dopa allein oder kombiniert mit anderen Parkinson-Mitteln) für Patienten in mittleren bis späten Parkinson-Stadien mit motorischen Fluktuationen. Die Markteinführung von Xadago® ist für die erste Jahreshälfte 2015 geplant

Fingolimod (Gilenya®, Novartis) umgestellt, haben sie signifikant bessere Erfolgsaussichten, als wenn ihre Therapie innerhalb der Klasse der „Injectables“ geswitcht wird: In einer aktuell in JAMA Neurology erschiene Studie kam es bei den 148 umgestellten Patienten mit aktiver MS in der Fingolimod-Gruppe u. a. zu einer niedrigeren annualisierten Schubrate (0,31 vs. 0,42;  $p = 0,009$ ), zu einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine Behinderungsprogression (Hazard Ratio: 0,53;  $p = 0,02$ ) und für einen Therapieabbruch (HR: 0,55;  $p = 0,04$ ) sowie zu einer höheren Rate an Behinderungsrückgang (HR: 2,0;  $p = 0,005$ ) als bei jenen 379 mit Umstellung auf IFNβ/GLAT.

rungsprogression überlegen gezeigt hat. Das FDA-definierte neue Therapieziel NEDA („No Evidence of Disease Activity“) umfasst die Freiheit von Schüben, von neuen/sich vergrößernden Hirnläsionen und von einer bestätigten Behinderungsprogression. NEDA wurde nach einer Post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie auch von vielen MS-Patienten unter wöchentlich 3 x 44 µg IFNβ-1a (s.c.) erreicht. In Woche 24 war dies mit 61% vs. 42% ( $p < 0,001$ ) für signifikant mehr Patienten der Fall als unter 1 x 30 µg IFNβ-1a (i.m.). Gegenüber den neueren MS-Medikamenten verfügt Rebif® über den Vorteil, dass die Langzeitwirksamkeit und vor allem -sicherheit über eine Million Patientenjahre belegt ist.

NEUE STUDIEN

**Fingolimod bei Switch überlegen**

■ Etliche MS-Patienten sprechen auf ihre Therapie nicht an und leiden unter wiederholten Schüben oder fortschreitender Behinderung. Werden sie von ihren bisherigen injizierbaren Medikamenten (Interferon-beta oder Glatirameracetat) auf

THERAPIE-OPTIONEN

**NEDA mit IFNβ-1a (s.c.) erreicht**

■ Interferon beta-1a (s.c.) (Rebif®, Merck Serono) ist ein seit Jahren bewährtes MS-Medikament, das sich in einer unabhängigen Metaanalyse allen anderen untersuchten Basistherapien in Schubratenreduktion und Verzögerung der Behinde-

SERVICE

**Stratifizierte Therapie mit DNA-Tests**

■ Eine nach Gen-Typ stratifizierte Therapie kann den individuellen Behandlungserfolg und die Therapiesicherheit verbessern. Mit den DNA-Tests der Produktlinie „STADA Diagnostik“ (Antidepressiva, Statine, Clopidogrel und Tamoxifen) kann die Wirksamkeit oder Verträglichkeit mehrerer Wirkstoffe in Hinsicht auf den Metabolisierungstyp bestimmt werden. Über Hintergründe und Stellenwert der Stratifizierung informiert der zweimonatliche, postalisch versendete Newsletter, der kostenfrei per E-Mail an [diagnostik@stada.de](mailto:diagnostik@stada.de) abonniert werden kann. Die aktuelle Ausgabe thematisiert Skepsis und Erwartungen depressiver Patienten gegenüber der Pharmakotherapie. Zudem wird der nebenwirkungsgelentete Einsatz von Antidepressiva erläutert. Wissenswertes rund um die Pharmakogenetik und die praktische Anwendung der Tests wird zudem in regelmäßigen Live-Webinaren vermittelt. Registrierung dafür unter [www.stada-diagnostik.de/webinare](http://www.stada-diagnostik.de/webinare).

Die nächste Neuro-Depesche

- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit **ADHS**: Deutlich erhöhte Sterblichkeit gegenüber der Bevölkerung
- CME: Cluster-Kopfschmerz-Attacken**: Zusammenhänge mit gestörtem Schlaf und chronobiologischen Befunden
- Kognitionstests bei **Schizophrenie**: Lernfähigkeit scheint erhalten zu bleiben
- CME: Ernährung, Bewegung plus Kognitionstraining** können ein erhöhtes **Demenzrisiko** senken
- Chronisch progressive **Multiple Sklerose**: Pilotstudie zur Wirkung von hochdosiertem Biotin
- CME: Intrakranielle arterielle Stenose**: STENT schneidet erneut schlecht ab
- Erstaunlich: Bakterielle Darmbesiedlung korreliert mit dem Phänotyp des **Morbus Parkinson**



# Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



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

**Sammeln Sie Fortbildungspunkte mit der Neuro-Depesche [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme)**



Kennziffer: ND042015

VNR: 2760909005699380018

Einsendeschluss: 30.05.2015

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
<b>1. MoD verringerte bei ...</b>	S. 8	<input type="checkbox"/>				
<b>2. Welche Effektstärke hatte MoD ...</b>	S. 8	<input type="checkbox"/>				
<b>3. Welche Parameter wurden ...</b>	S. 9	<input type="checkbox"/>				
<b>4. Bei <math>\leq 10,0</math> Alkoholeinheiten/Woche ...</b>	S. 14	<input type="checkbox"/>				
<b>5. Eine RBD lag bei ...</b>	S. 16	<input type="checkbox"/>				
<b>6. Mit welchen Merkmalen/Befunden ...</b>	S. 16	<input type="checkbox"/>				
<b>7. Wie viele Patienten der ...</b>	S. 23	<input type="checkbox"/>				
<b>8. Wie viele Patienten waren ...</b>	S. 23	<input type="checkbox"/>				
<b>9. Welche Parameter waren ...</b>	S. 24	<input type="checkbox"/>				
<b>10. Wie viele Patienten zeigten ...</b>	S. 25	<input type="checkbox"/>				

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

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

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

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

# DIE MS IM BLICK. DER MENSCH IM FOKUS.



## 14 Die einmal tägliche, orale MS-Basistherapie<sup>1</sup>

- Wirksame Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression\*<sup>1-3</sup>
- Einfache Tabletteneinnahme (1 x täglich<sup>1</sup>)
- Überzeugendes Sicherheitsprofil<sup>2-4</sup>

1 x täglich   
**AUBAGIO<sup>®</sup>**  
teriflunomid 14 mg Tabletten

\* Im Vergleich zu Placebo.

1 Fachinformation AUBAGIO<sup>®</sup>, Stand November 2014. 2 O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365(14):1293-1303. 3 Confavreux C. et al., Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256. 4 Confavreux C et al. Mult Scler 2012;18(9):1278-1289.

**Aubagio 14 mg** Filmtabletten **Wirkstoff:** Teriflunomid. Zusammens.: 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigem Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10-18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0-10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhöht. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöht. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3-fache ULN ein Absetzen erwägen, mögl. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäÙ. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. In klin. Stud. keine Fälle v. ILD und DRESS unter Teriflunomid beobachtet, jedoch Berichte darüber unter Behandl. m. Leflunomid. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsys., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. **Blut, Lymphsys.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsys.:** Häufig leichte allerg. Reakt. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **GefäÙe:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brustr., Mediast.:** Sehr selten interstit. Lungenerkrankg. (basierend auf Leflunomid-Daten). **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrech., Zahnschm. Sehr selten Pankreatitis (basierend auf Leflunomid-Daten). **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. **Untersuch.:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt. **Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplikat.:** Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers: Genzyme GmbH, Siemensstr. 5b, 63263 Neu-Isenburg. Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand: November 2014** (038902)

AVS 106 14 060a - 0389987