

Wichtigste aus: Acad Emerg, Acta Anaesth Scand, Acta Biol, Acta Cardiol, Acta Paediatr, Acta Psychi, and, Acupuncture Med, Addictio, Adoles Med, Adv Cardiol, Aging, AIDS, Akt Dermatol, Akt Rheuma, Alcohol Drug Res, Alimen, Am HeartJ, Am J Cardiol, Am J Clin Oncol, Am J Gastroenterol, Am J Kidney Dis, Am J Med, Am J Physiol, Am J Psychiatry, Am J Sports Med, Am J Ther, Anaesth Intensive C, Anaesth Analg, Angiology, Ann Allergy, Ann Emerg Med, Ann Intern Med, Ann Neurol, Ann Pharmacother, Ann Rheum Dis, Anti, er, Appl Nurs Red, Appl Psychol, Arch Dermatol, Arch Gen Intern Med, Arch Neurol, Arch Ophthalmol, Arch Sex Behav

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



Viele Piloten sind depressiv und suizidal

Einer weltweiten Befragung zufolge ist mehr als jeder zehnte Pilot depressiv – und jeder 20. hat Suizidgedanken

PLoS One

6



Sexuelle Probleme bei MS-Patienten

Libidomangel, Erektionsstörungen und mehr: Bei hoher Prävalenz besteht dringender Handlungsbedarf

BMC Neurol

17

Parkinson-Syndrom

Asphyxie als schwere Komplikation der Tiefen Hirnstimulation *BMC Neurol*

8

AChE-Spiegel im Donepezil-PET: Beginnt die Progression im Darm? *Neurology*

9

Affektive Störungen

Früher Effekt: körperlich aktive Sechsjährige später seltener depressiv *Pediatrics*

10

RLS

Übersichtsarbeit zu Opioiden beim Restless-Legs-Syndrom *Sleep Med*

21



Ärztetaster
ANGEBOTE im Heft



Ein Lichtblick bei MS.

Die Therapie der Multiplen Sklerose grundlegend verändern und einfacher machen – das ist unser Ziel. Damit Patienten neue Möglichkeiten und Chancen bekommen.



Todesstrafe – hier und dort

Liebe Leserin, lieber Leser,

wie soll ich ein Editorial schreiben, ohne die drohende Einführung der Todesstrafe in der Türkei durch einen ermächtigtten Präsidenten zu erwähnen? Halt, es gibt einen Link zu medizinischen Inhalten: In unserer Rubrik „Steno“ (S. 24) finden Sie eine Kurzmeldung über den Einspruch zweier pharmazeutischer Unternehmen gegen die Verwendung ihrer Produkte in der geplanten Eil-Hinrichtungsserie von acht Verurteilten im US-Bundesstaat Arkansas. Das Thema ist breit durch die Medien gegangen und sogar die Europäische Kommission hat sich an die US-Amerikaner gewendet. Meiner Ansicht nach hat vor allem die Begründung, so viele Verurteilte innerhalb von elf Tagen hinzurichten, internationale Empörung ausgelöst: Der republikanische Gouverneur von Arkansas führte für die Eile die Überschreitung des Verfallsdatums eines Medikaments der Dreierkombination, Midazolam, Ende April ins Feld! Die Todeskandidaten selbst hatten auch vor Gericht gegen die Vollstreckung geklagt, u. a. weil die zeitliche Häufung „dem Anstand widerspreche“! Bei Drucklegung dieser Ausgabe war zunächst die Exekution eines der acht Todeskandidaten ausgesetzt worden, jetzt gerade die ganze Serie, weil ein Gericht dem Hersteller von Vecuronium Recht gab. Dieses Unternehmen hatte seinerseits damit argumentiert, dass ihm durch die Verwendung seines Produktes ein „irreparabler Schaden“ entstehen könnte. O tempora, o mores! Immerhin tragen „wir“ zu diesen US-Nachschubproblemen bei, denn für Hinrichtungen eingesetzte Produkte sind von der EU mit einem Exportverbot belegt.

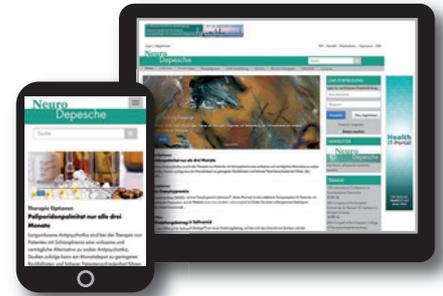
Übrigens gibt es noch einen zweiten Link zur türkischen Todesstrafen-Einführungsdrohung, von der Redaktion quasi „in eigener Sache“: Vielen regimekritischen Journalisten droht eine Anklage wegen Hochverrat – und es gibt bekanntlich nur wenige Delikte, auf die sich die Todesstrafe besser anwenden ließe... Natürlich wünschen auch wir uns eine Freilassung der bekannten und weniger bekannten Kollegen in der Türkei.

Nach diesem thematischen Exkurs zurück in unsere heimische Tageswirklichkeit: Das Team der Neuro-Depesche hofft, Ihnen auch mit der vorliegenden Ausgabe der Neuro-Depesche einen spannenden Themenmix aus ihren Fachgebieten zu offerieren. Wie immer freuen wir uns auch über Ihren Online-Besuch auf www.neuro-depesche.de.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur



www.neuro-depesche.de



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

&



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

Hier registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

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





Update der Studienlage: Sind Kinder mit einer ADHS wirklich häufiger übergewichtig bzw. adipös? Und besteht auch umgekehrt ein Zusammenhang?
Seite 12

Cortese S, Tessari L: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and obesity: update 2016. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(1): 4 [Epub 19. Jan.; doi: 10.1007/s11920-017-0754-1]



CAVE teratogenes Potenzial: US-Neurologen warnen vor dem Einsatz von Pregabalin in der Schwangerschaft.
Seite 13

Jutzeler CR et al.: Journal Club: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2017; 88(1): e5-e7 [Epub 3. Jan.; doi: 10.1212/WNL.0000000000003458]

DIE DRITTE SEITE

Umfrage nach dem Germanwings-Absturz: Ist jeder zehnte Verkehrspilot depressiv, jeder 20. suizidal?

Weltweite Register-Studien zu Migranten: Erhöhte Psychosegefahr und psychiatrisch unterversorgt

PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** Patienten mit Wearing-Off: LSVT-BIG verbesserte die Motorik – jedenfalls kurzzeitig

CAVE Tiefe Hirnstimulation (THS): Fallbericht: Asphyxie als schwere Komplikation

Beginnt das Parkinson-Syndrom im Darm? Intestinale AChE-Konzentrationen schon früh verringert

Safinamid als Zusatztherapie: Duale Wirkweise mit hohem Therapiepotenzial

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Für kognitive Störungen (mit)verantwortlich? Aß-Pathologie auch bei geriatrischer Depression? **10**

Effekt schon bei den Sechsjährigen: Körperlich Aktive sind später seltener depressiv **10**

ADHS

Update der Studienlage: Aktuelle Daten zum Übergewicht bei ADHS **12**

VARIA

► **CME:** **CAVE** teratogenes Potenzial: Kein Pregabalin bei Schwangeren? **13**

MULTIPLE SKLEROSE

Kognitive Beeinträchtigungen bei MS: Computer-Training verbessert die Kognition **16**

Nach der BtmG-Änderung: Qualifizierter Einsatz von Cannabinoiden? **16**

Internationale Übersicht zur MS – Handlungsbedarf: Sexuelle Probleme bei der Mehrheit der Patienten **17**

8 Neue Perspektiven in der MS-Therapie: Cladribin-Tabletten bremsen auch Hirnatrophie **17**

8 Impulstherapie mit Alemtuzumab: Time is Brain – und Lebensqualität **18**

KONGRESS

9 28. Deutscher Schmerz- und Palliativtag, 22. bis 25. März 2017 in Frankfurt: Evidenz UND die Erfahrung nutzen! **20**

STATE OF THE ART

► **CME:** Große Übersicht: Opioide zur Behandlung des RLS **21**

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

- ▲ Anwendungsbeobachtung
- Metaanalyse
- Fall-Kontroll-Studie
- Randomisiert-kontrollierte Studie
- Fallbericht
- Sonstige Studienarten
- Kohortenstudie
- Übersicht

Foto: Titelbild: mauritiusimages, vggstudio – Fotolia.com, Seiten 4 und 5: kwartchatchaidom – Fotolia.de, vWavebreakMediaMicro – Fotolia.de, ag visuell – Fotolia.com



Wie wirksam die gängigen Migräne-Prophylaktika sind, wurde jetzt in einer Netzwerk-Metaanalyse untersucht.

Seite 22

He A et al.: Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. J Headache Pain 2017; 18(1): 26 [Epub 20. Feb.; doi: 10.1186/s10194-017-0720-7]

KOPFSCHMERZ

► **CME:** Netzwerk-Metaanalyse: Wie wirksam sind eigentlich Migräne-Prophylaktika? **22**

DEMENZIELLE SYNDROME

► **CME:** Langzeitstudie über zwölf Jahre: **CAVE** – Polypharmazie erhöht das Demenz-Risiko **23**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Schlaganfallrisiko bei dissezierendem Carotis-Aneurysma: Ergebnisse der CADISS-Studie und mehr... **24**

SCHIZOPHRENIE

► **CME:** Querschnittsstudie bei Patienten mit Schizophrenie: Was erhöht die Lebensqualität, was verringert diese? **25**

Metaanalyse zur Schizophrenie-Behandlung: Mit zweitem Antipsychotikum augmentieren? **25**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **13**

IM FOKUS **18**

SITE-SEEING **23**

STENO **24**

BESTELLCOUPON **12**

IMPRESSUM **22**

MED-INFO **26**

► **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 acht Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 65,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon:
oder online:

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

Umfrage nach dem Germanwings-Absturz

Jeder 10. Pilot depressiv, jeder 20. suizidal?

Der am 24. März 2015 vorsätzlich herbeigeführte Absturz des Germanwings-Fluges 9525 durch den offenbar depressiven Piloten warf Fragen nach der psychischen Gesundheit dieser Berufsgruppe und nach Präventionsmöglichkeiten auf. Die Auswertung einer anonymen Web-basierten Befragung von Verkehrspiloten ergab nun, dass mehr als jeder zehnte depressiv ist und jeder 20. Suizidgedanken hegt.

Zwischen April und Dez. 2015 fanden sich 3485 Piloten (86,3% Männer), von denen 1866 mindestens die Hälfte der Fragen beantworteten. Die Mehrheit war weiß, verheiratet und Nichtraucher/in. Das durchschnittliche Alter betrug

bei den Frauen (w) und Männern (m) 40 bzw. 50 Jahre. Unter den 1848 Verkehrspiloten, die das DSM-IV-basierte Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) ausfüllten, wiesen 233 (12,6%) einen PHQ-9-Summenwert ≥ 10 (als etablierten Grenz-



wert für eine relevante Depression) auf (m: 12,8%; w: 11,4%). In der Subgruppe der 1430 Piloten, die in den letzten sieben Tagen ein Flugzeug geführt hatten, waren 193 (13,5%) depressiv. Insgesamt 75 Piloten gaben an, in den letzten zwei Wochen Suizidgedanken gehabt zu haben.

Befragte im Alter über 60 Jahren waren in dieser Umfrage seltener depressiv als die jüngeren. Weibliche Piloten berichteten häufiger, schon mal eine Depressionsdiagnose erhalten zu haben (4,7% vs. 2,9%; $p = 0,12$). Sie gaben häufiger an, im letzten Monat mindestens einen Tag mit psychischen Problemen („poor mental health“) erlebt zu haben als die Männer (55,2% vs. 45,6%, $p = 0,005$). Frauen machen übrigens nur 4% aller Piloten weltweit aus, die deutliche Überrepräsentation in dieser Befragung war geplant.

Eine Depression zeigte im Übrigen signifikante Zusammenhänge mit der häufigen Einnahme nicht-verschreibungspflichtiger Hypnotika (16,2% der Patienten ($z = 6,74$; $p < 0,001$)) und mit Erfahrungen sexueller oder verbaler Belästigung ($z = 3,18$, $p = 0,001$ bzw. $z = 6,13$, $p < 0,001$). **HL**

S Wu AC et al.: Airplane pilot mental health and suicidal thoughts: a cross-sectional descriptive study via anonymous web-based survey. *Environ Health* 2016; 15(1): 121 [Epub 15. Dez; doi 10.1186/s12940-016-0200-6]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170581

KOMMENTAR

Dies ist die erste Studie zu Depressionen und Suizidalität bei Verkehrspiloten, die nicht auf Unfallregistern oder Statistiken der Fluggesellschaften beruht. Offenbar leiden Hunderte der 140 000 Piloten weltweit unter klinisch relevanten Symptomen, und viele von ihnen sind suizidgefährdet. Die Autoren empfehlen den Fluggesellschaften, die Anstrengungen für Präventionsmaßnahmen bei ihren Piloten zu erhöhen – vor allem unter der Bedingung, die Karriereaussichten der Betroffenen nicht zu verschlechtern. In weiteren Studien sollten die wichtigsten Risikofaktoren identifiziert werden.

Weltweite Register-Studien zu Migranten

Erhöhte Psychosegefahr und psychiatrisch unterversorgt

Systematisch wertete ein europäisches Team register-basierte Studien zur psychischen Gesundheit von Flüchtlingen/Migranten und ihrer Versorgung aus. Es ergab sich ein gemischtes Bild, doch Unterbehandlung/-versorgung dominierten.

Unter 1309 Publikationen erfüllten 51 Studien aus 14 Ländern die Einschlusskriterien. Sie stammten zu mehr als der Hälfte (27/51) aus skandinavischen Ländern, allen voran aus Schweden ($n = 12$) und Dänemark ($n = 10$). Mehrheitlich (32/51) ging es um Migranten der ersten Generation, dies schloss Flüchtlinge und Asylbewerber ein.

Insgesamt fand sich unter den Migranten gegenüber der Bevölkerung ein erhöhtes Risiko, eine Psychose zu entwickeln (12 der 19 entsprechenden Studien; 63%). In zwei Studien (11%) war das Risiko unverändert und in vier (21%) verringert. Die Schizophrenie-Gefahr war in acht von zehn Studien (80%) erhöht. In zwei Studien speziell zu Flüchtlingen war das Psychoserisiko für Menschen aus Ostafrika in Dänemark und für Menschen aus

Südasiens in Kanada klar erhöht (Inzidenz Rate Ratio: 1,95 bzw. 1,51).

Auch Suizidrisiken und -mortalität waren global betrachtet unter Migranten gegenüber „Einheimischen“ vergrößert. Dies zeigten drei von zehn Studien (30%), vier andere (40%) ergaben allerdings auch ein niedrigeres Risiko. In sechs von elf Studien zu Migranten der zweiten Generation (55%) waren Suizidrisiken und -sterblichkeit ebenfalls erhöht.

Entgegen diesen Ergebnissen war die Psychopharmaka-Einnahme überwiegend verringert, so in zwei der vier entsprechenden Studien. Dies scheint gerade Flüchtlinge zu betreffen. Die Inanspruchnahme psychiatrischer Ressourcen, untersucht in 17 Studien, war in zehn Studien (59%) verringert, in den übrigen erhöht. Insbesondere „freiwillige Psychiatriekontakte“ waren seltener (in acht von elf Studien: 73%). Zwei Studien speziell zu Flüchtlingen ergaben verringerte Kontaktraten in den USA und erhöhte Raten in Dänemark. „Unfreiwillige Hospitalisierungen“ traten dagegen unter Migranten häufiger auf, nämlich in fünf der sechs entsprechenden Studien (83,3%). Ausnahme war die Schweiz. **HL**

S Patel K et al.: What do register-based studies tell us about migrant mental health? A scoping review. *Syst Rev* 2017; 6(1): 78 [Epub 11. Apr.; doi: 10.1186/s13643-017-0463-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170582

KOMMENTAR

In den vier betrachteten Hauptdomänen psychiatrische Krankheiten, Suizidmortalität, Psychopharmaka-Einnahme und Inanspruchnahme psychiatrischer Gesundheitsleistungen/Hospitalisierung zeigt diese weltweite Registerstudien-Auswertung – trotz einer teils hohen Variabilität – für Migranten überwiegend Nachteile. Gerade zur medikamentösen Behandlung bedarf es dringend weiterer Daten.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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



Patienten mit Wearing-Off

LSVT-BIG verbesserte die Motorik – jedenfalls kurzzeitig

In einer prospektiven, aber (sehr) kleinen Open-label-Studie wurde in Japan untersucht, inwieweit das Rehabilitationsprogramm Lee Silverman Voice Treatment - BIG (LSVT-BIG) die Symptomatik auch bei Patienten in fortgeschrittenen Parkinson-Stadien mit Wearing-Off positiv beeinflussen kann.

Die Neurologen und Rehabilitationsmediziner in Aomori setzten das LSVT-BIG (tägl. 1 h an vier Tagen der Woche) über vier Wochen



bei acht medikamentös behandelten ambulanten Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (Hoehn & Yahr-Stadium II–III) und Wearing-Off-Symptomatik (> 2h/d im Off) ein. Im Durchschnitt waren die drei Männer und fünf Frauen 63,2 Jahre alt, seit 12,8 Jahren erkrankt und erhielten eine (stabile) dopaminerge Therapie mit einer relativ hohen Levodopa-Äquivalenzdosis von 1040 mg/d.

Zielparameter waren Veränderungen der UPDRS-Scores II und III, der täglichen Off-Zeit und der Zeiten im 10-Meter Walk Test und im Time Up and Go (TUG) Test im On nach vier, acht und zwölf Wochen. Die Nachbeobach-

CAVE Tiefe Hirnstimulation (THS)

Fallbericht: Asphyxie als schwere Komplikation

Die THS kann für Patienten mit medikamentös nicht ausreichend kontrollierter Parkinson-Symptomatik ein Segen sein. Jetzt berichten deutsche Neurologen von einer schweren Akutkomplikation während der Elektrodenplatzierung. Ein Larynxspasmus führte zu einer Asphyxie, die den Patienten fast das Leben gekostet hätte.

Die Elektroden-Implantation im Wachzustand bietet gegenüber der Operation unter Narkose wichtige Vorteile bei der intraoperativen Positionierung. Allerdings kann es bei den Patienten, die sich ja nach vorherigem Absetzen der dopaminergen Medikation im kompletten Off befinden, u. U. zu Komplikationen kommen. Akute Störungen der Atemfunktion sind am bedrohlichsten, zumal der Kopf des Patienten im stereotaktischen Rahmen fixiert ist.

Dies geschah jetzt bei einem 59-jährigen, seit zehn Jahren erkrankten Parkinson-Patienten mit schweren Off-Zuständen: 12 Stunden vor der Op. wurde seine Medikation (1112,5 mg/d Levodopa, 150 mg/d Piribedil) abgesetzt, worauf seine ausgeprägten Off-Symptome wiederkehrten. Während der Positionierung der zweiten Elektrode im Nucl. subthalamicus im Wachzustand entwickelte der Mann eine progressive Dystonie der Gesichts- und Halsmuskulatur. Dies resultierte in Dysarthrie und Larynxspas-

mus mit Verengung der Atemwege, Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung, Tachykardie und schließlich Atemstillstand. Der Patient wurde intubiert und erfolgreich reanimiert. Auf der Intensivstation wurden ihm alle 2 h 50 mg Levodopa nasogastral verabreicht. Am nächsten Tag zeigte der Patient weder kardiale noch neurologische Auffälligkeiten.

Fazit: In seltenen Fällen können als Off-Komplikation schwere Larynxkrämpfe mit einer sekundären Asphyxie und andere intraoperative Störungen der Atmung auftreten, die vermutlich erstrangig auf das Absetzen der Medikation zurückzuführen sind. Aus diesem Grund sind die berichtenden Kollegen dazu übergegangen, den Patienten ihre normale Medikation ≥ 6 h vor Op-Beginn zu verabreichen. **HL**

F von Eckardstein KL et al.: Asphyxia due to laryngeal spasm as a severe complication of awake deep brain stimulation ... BMC Neurol 2016; 16(1): 216 [Epub 8. Nov.; doi: 10.1186/s12883-016-0736-7]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170584

KOMMENTAR

LSVT-BIG ist ein international etabliertes Übungsprogramm, das mit möglichst groß-amplitudigen, intensiven Bewegungen und Wahrnehmungsübungen die motorischen Einschränkungen von Parkinson-Patienten verringern und die Gesamtbeweglichkeit verbessern soll. Diese kleine Pilotstudie legt nahe, dass LSVT-BIG auch bei fortgeschritten erkrankten Patienten mit motorischen Fluktuationen eine wirksame Zusatztherapie darstellen kann – allerdings scheint der Effekt nach Beendigung des Übungsprogramms wieder nachzulassen. Eine größere Fallzahl hätte wohl statistisch vorteilhaftere Ergebnisse erbracht.

tungszeit betrug drei Monate, in der Patienten aufgefordert waren, zuhause täglich 15 bis 20 Minuten allein zu üben.

Nach vier Wochen hatte das Training die Motorik im On signifikant verbessert: Die medianen UPDRS-III-Scores sanken versus Baseline (12,5) in Woche 4 signifikant auf 8,5 Punkte ($p < 0,05$). Während sie in Woche 8 weiter auf 8,0 abgenommen hatten, stiegen sie in Woche 12 wieder auf 9,5 Punkte an.

Die Aktivitäten des alltäglichen Lebens (UPDRS Teil II) im „Off“ hatten sich gegenüber Baseline (14,5 Punkte) nach vier Wochen auf 13,0, nach acht Wochen auf 14,0 und nach 12 Wochen – jetzt mit Signifikanz ($p < 0,05$) – auf 12,5 Punkte gebessert. Die initial schon geringen Alltagsprobleme im On (zwischen 0 und 0,5 Punkte) veränderten sich kaum.

In allen übrigen Parametern ergaben sich in Woche 4, 8 und 12 trotz gewisser positiver Trends (z. B. Abnahme der täglichen Off-Zeit von 5,0 auf 3,2, 3,7 bzw. 3,8 h) keine signifikanten Veränderungen. **JL**

S Ueno T et al.: LSVT-BIG improves UPDRS III scores at 4 weeks in Parkinson's disease patients with wearing off: a prospective, open-label study. Parkinsons Dis 2017; 8130140 [Epub 1. Feb.; doi: 10.1155/2017/8130140]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170583

Frage 1: Welcher Parameter war nach vier Wochen signifikant gebessert?

- A UPDRS Teil III im On
- B UPDRS Teil II im On
- C UPDRS Teil II im Off
- D tägliche Off-Zeit
- E TUG-Zeiten

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

Beginnt das Parkinson-Syndrom im Darm?

Intestinale AChE-Spiegel früh verringert

Das parasympathische Nervensystem wird durch die Parkinson-Pathologie (α -Synuclein und Lewy-Körperchen) als erste Struktur geschädigt. Nun wurde in einer dänischen PET-Studie mit ^{11}C -Donepezil als Tracer untersucht, ob die Acetylcholinesterase (AChE)-Konzentrationen in peripheren Organen bei Patienten in sehr frühen Parkinson-Stadien verringert ist.

In die Querschnittsstudie wurden 19 Patienten mit einer Krankheitsdauer von nur $1,5 \pm 0,6$ Jahren und 16 altersgemachte Kontrollen eingeschlossen. Alle unterzogen sich klinischen Untersuchungen, Riechtests und einer ^{11}C -Donepezil-PET zur Bestimmung der AChE-Konzentrationen.

Die Parkinson-Patienten unterschieden sich von den Kontrollen weder in Alter oder Geschlecht oder MMST-Werten. Wie erwartet zeigte die Parkinson-Gruppe eine signifikant stärkere Obstipation (nach dem Rome III Questionnaire) und deutlich stärker beeinträchtigte Riechfunktionen.

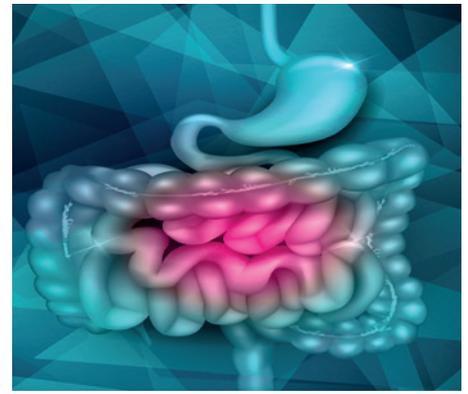
Die PET-Aufnahmen ergaben eine deutlich reduzierte ^{11}C -Donepezil-Aufnahme, u. a. im Dünndarm (-14%, $p = 0,018$), im Dickdarm (-22%, $p < 0,001$) und in den Nieren (-14%, $p = 0,028$). In Herz, Leber, Milz, Magen, Duodenum, Pankreas und Nebennieren fand sich kein reduzierter Tracer-Uptake und damit kein Hinweis auf verringerte AChE-Spiegel.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen ^{11}C -Donepezil-Aufnahme in Dünn- und Dickdarm und der motorischen Symptomatik (nach UPDRS) oder der Obstipation (Rome-III-Score). Die Dünndarmbefunde korrelierten auch nicht signifikant mit der Erkrankungsdauer ($p = 0,08$).

Die Area under the curve (AUC)-Werte ergaben signifikante Unterschiede (Dünndarm: 0,74, $p = 0,017$; Colon: 0,80, $p = 0,003$). Ein Cutoff-Wert von 6,41 ergab in der Unterscheidung von Kranken und Gesunden eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 69%. Bei ei-

nem Colon-Grenzwert von 1,63 betrug die Sensitivität 68% und die Spezifität 93%. Zusammen genommen lag die diagnostische Sensitivität bei 95% und die Spezifität bei 67%. Damit könnte sich das ^{11}C -Donepezil-PET u. a. durchaus als ein klinisch relevanter Diagnose-Parameter eignen.

JL



F Fedorova TD et al.: Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease: an ^{11}C -donepezil PET study. *Neurology* 2017; 88(8): 775-81
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170585

Safinamid als Zusatztherapie

Dualer Ansatz mit hohem Therapiepotenzial

Das seit eineinhalb Jahren verfügbare Safinamid kann bei L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten als Add-on die motorischen Symptome und Komplikationen sowie nicht-motorische Symptome (z. B. Schmerzen) deutlich verringern und die Lebensqualität verbessern. Speziell mit dem – bislang einzigartigen – dualen Wirkansatz der „New Chemical Entity“ Safinamid und seinen Effekten auf das dopaminerge und nicht-dopaminerge (glutamaterge) Transmittersystem befasste sich eine aktuelle Publikation.

Dopaminerge Therapien, allen voran L-Dopa, können gerade in frühen Parkinson-Stadien die motorischen Symptome gut kontrollieren, später aber nehmen Komplikationen wie Wirkfluktuationen (End-of-dose-Akinesien, Off-Zustände) und Dyskinesien zu. Zusätzlich zum Dopamin-Mangel wurde in den letzten Jahren zunehmend die Glutamat-Exzitotoxizität als Therapie-Target postuliert. Über eine komplexe pathophysiologische Kaskade führt der Verlust dopaminerger Neurone zu einer erhöhten glutamatergen Aktivität in den Basalganglien. Diese bzw. die Sensitivitätssteigerung von Glutamat-Rezeptoren (an striatalen Neuronen) gilt neben der pulsatilen Stimulation der Dopamin-Rezeptoren als eine Ursache für das Auftreten motorischer Komplikationen.

Mit einer selektiven (und reversiblen) Hemmung der Monoaminoxidase(MAO)-B hat Safinamid einen dopaminergen Effekt. Gleichzeitig kommt es über die Blockade spannungabhängiger Natriumkanäle und die Regulation der Kalziumkanäle zu einer Verringerung der bei Parkinson-Patienten unphysiologisch erhöhten Glutamat-Ausschüttung. Mit diesen indirekten Effekten unterscheidet es sich u. a.

von direkten NMDA-Rezeptorantagonisten wie Amantadin.

In Studien bewirkte Safinamid (50–100 mg/d oral) als Add-on bei L-Dopa-behandelten Patienten mit Fluktuationen signifikante Abnahmen der täglichen Off-Zeit, Zunahmen der On-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien sowie Verbesserungen nahezu aller motorischer Kardinalsymptome (Bradykinesie, Rigor, Tremor, Gangstörungen). Harmonisierend mit dem antiglutamatergen Effekt besserte Safinamid (100 mg/d) auch klinisch relevante vorbestehende Dyskinesien.

Post-hoc-Analysen zufolge eignet sich Safinamid sowohl als erste Add-on-Therapie für L-Dopa-behandelte Patienten als auch für jene, die neben L-Dopa schon Dopaminagonisten, COMT-Hemmer oder Amantadin erhalten. Bei allgemein guter Verträglichkeit macht sein dualer Wirkmechanismus, so das Fazit des Autors, Safinamid zu einer wertvollen Therapieoption für fluktuierende Patienten.

JL

K Kulisevsky J.: Safinamide – a unique treatment targeting both dopaminergic and non-dopaminergic systems. *Eur Neurol Rev* 2016; 11(2): 101–5
 Safinamid: Xadago®

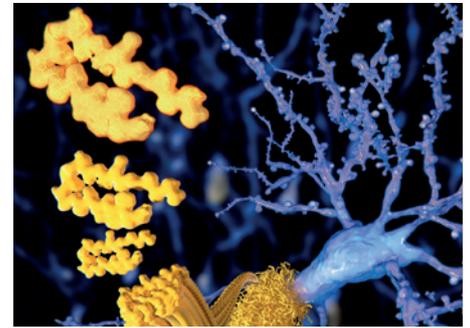
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170586

KOMMENTAR

Der Studienhypothese entsprechend zeigten diese erst seit 1,5 Jahren diagnostizierten Patienten verringerte AChE-Spiegel in Dünn- und Dickdarm (und Niere). Somit könnten ^{11}C -Donepezil-Befunde in der PET ein früher Biomarker der Schädigung der parasympathischen Innervation und damit auch der prodromalen systemischen Progression der Parkinson-Krankheit sein.

Für kognitive Störungen (mit)verantwortlich?

Aβ-Pathologie auch bei Patienten mit geriatrischer Depression?



Amyloid(Aβ)-Ablagerungen sind ein Merkmal der Alzheimer-Demenz. In einer Pilotstudie wurde mittels PET-Aufnahmen untersucht, inwieweit bei geriatrischen Patienten mit einer Depression ebenfalls Aβ-Deposite vorliegen – und ob diese mit spezifischen kognitiven Defiziten in Zusammenhang stehen.

13 nicht-demente Personen im Alter über 60 Jahren mit anamnestischer(!) Major Depressi-

KOMMENTAR

Zwischen geriatrischer Depression und Alzheimer-Demenz gibt es – neben einer gegenseitigen Risikoerhöhung – etliche Überschneidungen im Hinblick auf die depressiven und kognitiven Symptome. Eine neurobiologische Gemeinsamkeit könnte in einem gestörten Metabolismus der Aβ-Peptide im Gehirn bestehen. Die in dieser Studie gefundenen Assoziationen zwischen der globalen bzw. regionalen Aβ-Last und kognitiven Funktionen, die auch in frühen Alzheimer-Stadien oft beeinträchtigt sind, deuten genau darauf hin.

on und subjektiven Gedächtnisstörungen nahmen teil. Bei allen wurde die Kognition mittels MMST, dem Clinical Dementia Rating (CDR) und der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) geprüft. Die zehn Regions of interest (ROI) in der PET mit dem Aβ-affinen Tracer ¹⁸F-Florbetaben waren frontale, temporale, okzipitale, parietale und zentrale Regionen sowie die Basalganglien (BG), Zingulum (ZING), Hippokampus (HK), Insula (INS) und Amygdala (AMYG).

Drei Teilnehmer waren den PET-Befunden zufolge Aβ-positiv (Aβ+), zehn Aβ-negativ (Aβ-). Geschlecht, Alter, Bildung, Schwere depressiver Symptome und kognitive Leistungen unterschieden sich zwischen beiden Gruppen

nicht signifikant. In der Aβ+-Gruppe war allerdings eine familiäre Alzheimer-Demenz häufiger ($p = 0,038$).

Die Aβ-Ablagerung im Gesamthirn war signifikant negativ korreliert mit dem Kurzzeitgedächtnis ($r: -0,574$; $p = 0,04$). Signifikante negative Korrelationen (hier und im weiteren je $p < 0,05$) bestanden ferner zwischen Aβ-reichen ROI's und diversen kognitiven Domänen: Für das Kurzzeitgedächtnis waren dies jeweils rechtsseitig INS ($r: -0,657$), HK ($r: -0,603$) und AMYG ($r: -0,630$) sowie beide BG ($r: -0,733$ bzw. $r: -0,702$). Auch mit verzögerten Gedächtnisabrufen (Wort- und Geschichtenerinnern) bestanden einige negative Korrelationen (z. B. in zentr. und temp. Reg. INS, BG), nicht aber im Gesamthirn.

Außerdem wiesen bei eingeschränkten visuospatialen Funktionen beide INS signifikant vermehrte Aβ-Deposite auf ($r: -0,600$ bzw. $r: -0,657$) sowie bei gestörter Aufmerksamkeit die rechte zentr. Reg. ($r: -0,590$), beide laterale front. Reg. ($r: -0,584$ bzw. $r: -0,600$) und die par. Reg. rechts ($r: -0,564$).

Insbesondere Sprachfunktionen (einschl. Benennung und verbale Fluenz) standen in keiner signifikanten Beziehung zur Aβ-Last in jedweder Hirnregion. **JL**

S Kim HG et al.: Association between cerebral amyloid deposition and clinical factors including cognitive function in geriatric depression: pilot study using amyloid positron emission tomography. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016; 14(4): 378-82

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170587

Frage 2: Eine im Gesamthirn erhöhte Aβ-Last korrelierte negativ mit

- A dem Kurzzeitgedächtnis
- B den verzögerten Gedächtnisabrufen
- C den visuospatialen Funktionen
- D Aufmerksamkeit
- E Sprachfunktionen

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

Effekt schon bei den Sechsjährigen

Körperlich Aktive später seltener depressiv

In einer norwegischen Längsschnittstudie wurden Kinder zwischen sechs und zehn Jahren aus Trondheim auf mögliche Assoziationen zwischen mangelnder körperlicher Aktivität und dem späteren Auftreten depressiver Symptome untersucht.

Die 795 Sechsjährigen wurden im Alter von acht ($n = 699$) und zehn Jahren ($n = 702$) nachuntersucht. Depressive Symptome wurden mithilfe semistrukturierter Interviews der Kinder und ihrer Eltern nach dem Preschool Age bzw. Child and Adolescent Psychiatric Assessment (PAPA bzw. CAPA) bestimmt.

Die Aktivität wurde über sieben Tage akzelerometrisch erfasst. Eine mittlere bis ausgeprägte körperliche Aktivität (Moderate-to-vigorous physical activity, MVPA) wurde definiert als Zeiten mit ≥ 2296 counts per minute (cpm), Sitzperioden als Zeiten mit ≤ 100 cpm. Beides wurde auf Stunden pro Tag hochgerechnet.

Die Depressionsprävalenz erwies sich als weitgehend stabil: Mit sechs Jahren erfüllten 0,3% der Kinder die Kriterien einer Major Depression, danach 0,4%. Adjustiert auf etwaige Symptome komorbider psychiatrischer Störungen (z. B. Angst) und BMI prädierten längere

MVPA-Zeiten der Kinder mit sechs und auch acht Jahren jeweils zwei Jahre später die Depressivität signifikant ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,002$): Die Reduktion betrug pro MVPA-Stunde/Tag etwa 0,20 Symptome. Korrelationen mit den Sitzperioden fanden sich – anders als in manchen früheren Studien – nicht. **HL**

S Zahl T et al.: Physical activity, sedentary behavior, and symptoms of major depression in middle childhood. Pediatrics 2017; 139(2): pii: e20161711 [Epub 9. Jan.; doi: 10.1542/peds.2016-1711]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170588

KOMMENTAR

Dass körperliche Aktivität in dieser Studie vor depressiven Symptomen schützte, lässt vermuten, dass eine körperliche Aktivierung bereits in der mittleren Kindheit ein relativ hohes Präventions- und möglicherweise auch Therapi Potenzial besitzt.

Hochdosierter Johanniskraut-Extrakt gegen Depression

„Eine wirksame, Evidenz-basierte Option“

In der 2015 novellierten S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression wird hochdosierter Johanniskraut-Extrakt zur Erstlinientherapie empfohlen. Im Dez. 2016 bestätigte die 2. Auflage der entsprechenden Patientenleitlinie, dass bei leicht und mittelschwer ausgeprägter Depression als Phytopharmakon ausschließlich Johanniskraut-Extrakt in ausreichender Dosierung (z. B. 900 mg-Extrakt STW3-VI, Laif® 900, Bayer Vital) in Betracht kommt.¹ Wir sprachen mit Professor Hans-Peter Volz, Werneck, über den State of the art der Therapie, die Studienlage und die praktischen Erfahrungen mit diesem pflanzlichen Antidepressivum.

Herr Professor Volz, wo sehen Sie gegenwärtig die größten Herausforderungen in der Therapie depressiver Patienten?

Volz: Trotz positiver Entwicklungen, gerade im Hausarztbereich, werden viele relevante Depressionen nicht oder spät erkannt. Zudem ist auch der Zugang zu Psychotherapeuten nach wie vor nicht befriedigend. Es steht eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung, doch die Kernprobleme sind geblieben: die Adhärenz, insbesondere was die längerfristige Einnahme z. B. bei rezidivierenden depressiven Störungen betrifft, und die z. T. nach wie vor hohe Nebenwirkungslast einiger Antidepressiva. Und zwischen diesen beiden Aspekten bestehen Wechselbeziehungen.

Sind Phytopharmaka, speziell Johanniskraut-Extrakt, generell schwächer wirksam als synthetische Antidepressiva?

Volz: Dies ist ein altes Vorurteil, das auf der Grundlage von Evidenz unhaltbar ist. In der S3-Leitlinie wird klar ausgedrückt, dass es keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen Johanniskraut-Extrakten und synthetischen Antidepressiva bei leichten und mittelschweren depressiven Episoden gibt. Hier spiegelt sich u. a. das Ergebnis einer großen Cochrane-Metaanalyse wider.² Diese zeigt auch, dass Johanniskraut-Extrakt wesentlich besser verträglich ist – auch als die SSRI. Angesichts der Vielzahl an Johanniskraut-Extrakten unterschiedlicher Wirkstärken und Herkunft sollten m. E. die Präparate verwendet werden, für die die beste Studienlage vorliegt. Als Beispiele für gut untersuchte Extrakte seien Laif®, Neuroplant® und Jarsin® genannt. Bei Laif® ist in einer Filmtablette die heute empfohlene Tagesdosis von 900 mg (STW-

3-VI) enthalten, so dass eine 1 x tägliche Einnahme ausreicht, was die Einnahmeverlässlichkeit stärkt.³ In einer kontrollierten Studie war STW-3-VI nicht nur Placebo überlegen, es konnte auch eine gleiche



Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin (KPPPM) Schloss Werneck, Klinik für Psychosomatik am Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt, Zentrum für Seelische Gesundheit (ZSG) am KLH, Würzburg

Wirksamkeit wie 20 mg/d Citalopram belegt werden.⁴

Gilt das auch für den Behandlungsalltag?

Volz: Ich denke schon. Der Wirkeintritt ist bei diesem Johanniskraut-Extrakt ähnlich wie bei synthetischen Antidepressiva. Die Langzeittherapie lässt sich sogar leichter durchführen, da der Patient nahezu keine Nebenwirkungen hat. Die vorteilhafte Anwendung von 900 mg-Extrakt STW3-VI auch im Praxisalltag wurde in einer bislang einzigen prospektiven deutschen Studie zur Versorgungsforschung bei mittelschwerer Depression bestätigt.⁵ Die mehr als 500 auswertbaren Patienten profitierten bei vergleichbarer Wirksamkeit von einer deutlich besseren Verträglichkeit.

Welche Nebenwirkungen können unter einer Johanniskraut-Therapie auftreten?

Volz: Nebenwirkungen sind meiner Erfahrung nach selten und milde. In der Vergleichsstudie vs. Citalopram 20 mg/d waren gastrointestinale Beschwerden als typische serotonerge Nebenwirkung, die häufig zum Absetzen führt, deutlich sel-

tener. Sexuelle Funktionsstörungen sind unter dem Extrakt nicht bekannt. Die vielfach diskutierte Photosensibilität ist m. E. ein Randphänomen und kommt nur bei disponierten Patienten bei extremer Sonneneinstrahlung / Solariumbesuch vor. Zu beachten sind allerdings mögliche Interaktionen: Bei Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert oder von p-Glykoprotein transportiert werden, können deutliche Spiegelerniedrigungen auftreten, da Johanniskraut-Extrakte für beide ein potenter Induktor sind. So ist die Kombination mit Immunsuppressiva (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus), Virustatika (Indinavir, Nevirapin) und einigen Zytostatika (Imatinib, Irinotecan) kontraindiziert. Gewarnt wird ferner vor Kombinationen mit Digoxin, Antikoagulanzen, Theophyllin und oralen Kontrazeptiva. Doch hier sollte die klinische Relevanz im Einzelfall überprüft werden.

Wie äußern sich Ihre Patienten?

Volz: In der Regel sind die Rückmeldungen zur Therapie mit 900 mg-Extrakt STW3-VI sehr positiv, v. a. was die geringe Nebenwirkungslast betrifft. Viele Patienten verspüren in der Tat gar keine Nebenwirkungen, während sie gleichzeitig die gute antidepressive Wirksamkeit der Therapie betonen.

Welchen Stellenwert haben Johanniskraut-Extrakte zusammenfassend?

Volz: Ihre Wirksamkeit wurde mit der höchsten Wertung der Evidenz-basierten Medizin (EBM) belegt. Angesichts der sehr guten Verträglichkeit spricht – bei Beachtung der Interaktionsgesichtspunkte und der Patientenpräferenz – m. E. nichts gegen einen Therapieversuch.

Literatur

[1] www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/depression; [2] Linde K et al., Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD000448; [3] Therapietabellen Neurologie/Psychiatrie, Sept. 2015, Westermayer Verlag; [4] Gastpar M et al., Pharmacopsychiatry 2006; 39: 66-75; [5] Kresimon J et al., Gesund ökon Qual manag 2012; 17: 198-206

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2017 GFI

Update der Studienlage

Aktuelle Daten zum Übergewicht bei ADHS

Aus der letzten Dekade mehren sich die Hinweise, dass eine ADHS mit verschiedenen komorbiden körperlichen Krankheiten einhergeht. Ein Forscherteam befasste sich in einem Update eines systematischen Reviews von 2012 mit der seit Jahren ungelösten Problematik, ob Kinder mit einer ADHS wirklich häufiger übergewichtig bzw. adipös sind und ob auch umgekehrt ein Zusammenhang besteht.

Die Zahl der Publikationen zu der Thematik hat in den letzten vier Jahren deutlich zugenommen. Unter den jetzt ausgewählten seit 2012 erschienenen 41 Studien lieferten 17 Daten zur Prävalenz von Übergewicht bei ADHS-Kranken (und vice versa) und 28 Informationen zu den der Gewichtszunahme zugrunde liegenden Mechanismen.

Trotz teils sehr unterschiedlicher Ergebnisse der einzelnen Studien ergab eine Metaanalyse von 42 Studien an 48 161 ADHS-Kranken und 679 975 Kontrollpersonen bei Erwachsenen mit ADHS eine gepoolte Rate an Adipositas von 28,2% vs. 16,4% (-70%) und bei den Kindern von 10,3% vs. 7,4% (-40%). Die entsprechenden Odds Ratios betragen 1,55 (95%-KI: 1,32–1,81) bzw. 1,20 (95%-KI: 1,05–1,37). Die Signifikanz blieb auch nach Einberechnung potenziell beitragenden Faktoren wie sozioökonomischer Status, komorbide psychiatri-

sche Erkrankungen (z. B. Depression, Angst, Beziehungsstörung) bestehen. Für Übergewicht fielen die Ergebnisse ähnlich aus. Eine medikamentöse Behandlung könnte vor Gewichtszunahme schützen, jedenfalls schien sie keinen negativen Einfluss zu haben.

In einer zweiten, späteren Metaanalyse wurde die signifikante Assoziation zwischen ADHS



und Adipositas bestätigt (OR: 1,22 (95%-KI: 1,11–1,34), erneut mit einem größeren Effekt bei den Erwachsenen als bei den Kindern (OR: 1,37 vs. 1,13)

Umgekehrt fand sich unter Übergewichtigen ein relativ hoher Anteil an ADHS-Kranken. In einer Querschnittsstudie hatten adipöse Kinder (ohne Stimulanzien-Behandlung!) gegenüber nicht-adipösen eine um mehr als 80% erhöhte ADHS-Wahrscheinlichkeit (OR: 1,93; 95%-KI: 1,26–2,94 bzw. adjustierte OR: 1,85; 95%-KI: 1,18–2,92). Somit konstatieren die Autoren einen bidirektionalen Zusammenhang.

In den Studien zu den pathophysiologischen Mechanismen der Gewichtszunahme bei ADHS-Patienten erschienen neben genetischen Dispositionen (u. a. neu: s206936 NUDT3; FTO

SNP rs8050136) insbesondere ein verändertes Essverhalten und körperliche Inaktivität (fehlende sportliche Betätigung, Stunden vor dem Bildschirm etc.) als wesentliche Faktoren. In jüngeren Studien wurde im Übrigen auch der bei ADHS-Patienten häufig gestörte Schlaf als ein relevanter Faktor für Gewichtszunahmen erkannt.

HL

■ Cortese S, Tessari L: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and obesity: update 2016. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(1): 4 [Epub 19. Jan.; doi: 10.1007/s11920-017-0754-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170599

Foto: kwanchaitudom – Fotolia.de

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Praxis-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

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

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift



CAVE teratogenes Potenzial

Kein Pregabalin bei Schwangeren?

Vor knapp einem Jahr wurde erstmals eine Studie zu einem erhöhten teratogenen Potenzial von Pregabalin veröffentlicht. Jetzt fassten zwei US-Neurologen die Studienergebnisse zusammen – und auch sie warnen vor dem Einsatz bei schwangeren Frauen.

In der Kohortenstudie an mehreren europäischen Zentren waren 164 Frauen, die Pregabalin zumeist (96%) im ersten Trimester erhalten hatten (115 zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, 39 gegen psychiatrische Erkrankungen und fünf gegen epileptische Anfälle), mit 656 nicht-exponierten Frauen verglichen worden. Die mediane Pregabalin-Dosis betrug 150 mg/d, die mediane Expositionsdauer während der Schwangerschaft sechs Wochen.

Dabei fand sich bei den Kindern der im ersten Schwangerschaftsdrittel mit Pregabalin behandelten Frauen mit 6,0% (7/116) vs. 2,1% (12/580) eine deutlich erhöhte Missbildungsrate (Major Birth Defects). Die Wahrscheinlichkeit gegenüber den Kontrollen war um das Dreifache höher (Odds Ratio: 3,0; 95%-KI: 1,2–7,9; $p = 0,03$). Exponierte Frauen hatten z. B. im ersten Trimester signifikant häufiger geraucht (44,2 vs. 18,2%; $p < 0,001$), doch die Risikoerhöhung bestand in der Multivarianzanalyse auch nach Adjustierung auf diese und andere Einflussgrößen zu Baseline fort.

In der Subanalyse nach spezifischen Anomalien fand sich mit 3,2% (4/125) vs. 0,5% (3/570) vor allem eine erhöhte Rate an ZNS-Missbildungen (z. B. Spina bifida). Das entsprechende Risiko betrug sogar das Sechsfache (OR: 6,2; 95%-KI: 1,4–28,3; $p = 0,02$). Außerdem war in der Pregabalin-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate an Lebendgeburten verzeichnet worden (71,9% vs. 85,2%; $p < 0,001$), die sowohl auf vermehrte elektive als auch häufigere medizinisch indizierte Schwangerschaftsabbrüche zurückzuführen war (9,8% vs. 5,0%; $p = 0,02$ bzw. 5,5% vs. 1,8%; $p = 0,008$), nicht aber auf Spontanaborte (22% vs. 18%; Hazard Ratio: 1,60, 95%-KI: 0,95–2,71, $p < 0,08$).



Die Autoren zählen zahlreiche Limitierungen der Kohortenstudie auf, darunter die kleine Stichprobenzahl, unterschiedliche Spontanabortraten in der Vergangenheit und vor allem die fehlende Kontrolle auf zusätzlich eingenommene Antiepileptika wie Acetazolamid, Carbamazepin, Clonazepam und Gabapentin bei 13% der Frauen. Dessen ungeachtet kommen sie zu dem Schluss, dass bei Schwangeren eine äußerst sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und im Zweifelsfall auf den Einsatz von Pregabalin eher verzichtet werden sollte, bis die Zusammenhänge in weiteren Studien untersucht worden sind. **JL**

S Jutzeler CR et al.: Journal Club: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2017; 88(1): e5-e7 [Epub 3. Jan.; doi: 10.1212/WNL.0000000000003458]; Winterfeld U et al.: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016; 14; 86(24): 2251-7

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170589

Frage 3: Das ZNS-Missbildungs-Risiko war unter Pregabalin um

- A das Dreifache erhöht
- B das Sechsfache erhöht
- C das Neunfache erhöht
- D ein Drittel verringert
- E ein Sechstel verringert

Frage 4: Was stimmt nicht(!)? In der Pregabalin-Gruppe erhöht war die Rate an

- A Missbildungen
- B ZNS-Missbildungen
- C Lebendgeburten
- D elektiven Aborten
- E medizinisch indizierten Aborten

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

Doxycyclin beugt der Angstkonsolidierung vor

Die präventive Gabe des Matrix-Metalloproteinase-Inhibitors (und Antibiotikums) Doxycyclin über sieben Tage konnte bei 76 gesunden Probanden die Konditionierung einer negativen Reizreaktion (Stromschlag bei bestimmten Farben) gegenüber Placebo signifikant um etwa 60% abschwächen. Anschließend wurde auch das Verlernen der Reaktion gefördert. Dies spricht für eine Beteiligung extrazellulärer Matrixenzyme bei der Gedächtnisbildung und eröffnet neue Perspektiven zur pharmakologischen Prävention bzw. Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung.

Bach DR et al.: Blocking human fear memory with the matrix metalloproteinase inhibitor doxycycline. *Mol Psychiatry* 2017 [Epub 4. April; doi: 10.1038/mp.2017.65]

TSPO-Ligand wirkt antidepressiv

In Beijing (Peking) wurde mit YL-IPA08 ein neuer Ligand am Translocator-Protein 18 kDa (TSPO) mit ausgeprägten antidepressiven Eigenschaften synthetisiert. In Tiermodellen der Depression (chronic unpredictable stress, CUS) unterdrückte YL-IPA08 signifikant die experimentell induzierte Hemmung der lokomotorischen Aktivität und die Sucrose-Präferenz der Ratten. Zusätzlich fielen anschließend die Progesteron- und Allopregnanolon-Konzentrationen in Hippokampus und Präfrontalkortex höher aus. Schließlich führte die Langzeitanwendung des TSPO-Liganden u. a. zu einer Umkehr der dendritischen Schrumpfung und einer Reduktion der Dysfunktion der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) der Tiere.

Zhang LM et al.: Antidepressant-like effects of YL-IPA08, a potent ligand for the translocator protein (18 kDa) in ... *Neuropharmacology* 2017; 113 (Pt A): 567-75

anti-TDP-43-Aggregationseffekte im ALS-Modell

Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) kommt es in Nervenzellen zu einer Aggregation des TAR DNA-Bindungsproteins-43 (TDP-43) und toxischen beta-Amyloid-artigen Strukturen. Jetzt wiesen indische Forscher nach, dass ein bestimmtes Acridin-Derivat, AIM4, die TDP-43-Aggregation sowohl in Zellkulturen als auch im Tiermodell der ALS verhindern kann. Somit könnte AIM4 ein Leitmolekül für die Entwicklung neuer, dringend benötigter ALS-Medikamente sein. Riluzol weist ja bekanntlich eine begrenzte Wirksamkeit auf.

Prasad A et al.: An acridine derivative, [4,5-bis[(N-carboxymethyl imidazolium)methyl]acridine] dibromide, shows anti-TDP-43 aggregation effect in ALS ... *Sci Rep* 2016; 6: 39490 [Epub 21. Dez.; doi: 10.1038/srep39490]

KOMMENTAR

Für das heute vor allem gegen neuropathische Schmerzen und überwiegend bei Frauen eingesetzte Pregabalin belegen tierexperimentelle Studien teratogene Effekte. Es gab sowohl Skelett-Missbildungen als auch Neuralrohrdefekte, die Spontanabortrate war erhöht, der Nachwuchs zeigte Wachstums- und Verhaltensstörungen.

Mehr als zehn Jahre Natalizumab bei schubförmig remittierender MS

Effektive Therapie mit gut dokumentiertem Nutzen-Risiko-Profil

Das 2006 in der EU zugelassene Natalizumab (Tysabri®, Biogen) ist der erste Wirkstoff, für den aufgrund seiner hohen Effektivität im Rahmen einer klinischen Studie das Therapieziel Freiheit von klinischer und kernspintomografisch messbarer Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA) in der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) definiert werden konnte (NEDA erreichten über zwei Jahre 37% und im zweiten Behandlungsjahr 68% der Patienten).¹ Darüber hinaus gibt es zahlreiche klinische Daten zum Schubverlauf nach Absetzen von Natalizumab.²⁻⁶ Diese Analysen weisen darauf hin, dass die Erkrankung zurückkehrt und im Zeitraum von sechs Monaten nach Beendigung wieder klinische Schübe zu erwarten sind. Das progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)-Risikomanagement ist nach wie vor ein grundlegendes Thema. Mit der in Zusammenarbeit mit der European Medicines Agency (EMA) aktualisierten Risikostratifizierung liegt nun ein neuer Meilenstein für eine probate MS-Behandlung mit Natalizumab vor.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die unter ihrer bisherigen Therapie eine anhaltende Krankheitsaktivität aufweisen, und auch für neu diagnostizierte Patienten mit hoher und sehr rasch voranschreitender Krankheitsaktivität ist Natalizumab eine bewährte Therapieoption.

Natalizumab (300 mg 4-wöchentlich i. v.) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper.⁷ Er blockiert selektiv die α -4-Untereinheit humaner Integrine auf Leukozyten (mit Ausnahme von Neutrophilen) und hemmt somit die Adhärenz von Leukozyten auf der Blutgefäßwand. Im Weiteren wird die transendotheliale Einwanderung der Leukozyten in das entzündliche Gewebe, z. B. über die Blut-Hirn-Schranke, verhindert. Zudem wird möglicherweise eine bestehende entzündliche Aktivität durch Hemmung der Bindung – und somit der Aktivität – von Leukozyten im entzündlichen Gewebe vermieden. In Studien verlangsamte Natalizumab die Behinderungsprogression der Patienten gegenüber Placebo statistisch signifikant. Mit Natalizumab ist die Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA) ein realistisches, unter Praxisbedingungen erreichbares Therapieziel.⁸

Therapieziele bei der MS

Die Freiheit von Krankheitsaktivität umfasst neben Schubfreiheit, Abwesenheit einer klinischen Progression der Behinderung, in der MRT nicht nachweisbarer Krankheitsaktivität auch keine Zunahme der Hirnatrophie über das normale Maß hinaus und keine kognitiven Leistungseinbußen.¹ Unter Berücksichtigung patientenzentrierter Faktoren sind dabei ein früher Therapiebeginn sowie eine rechtzeitige Anpassung bei Krankheitsaktivität wichtig.

Langfristige Wirksamkeit von Natalizumab belegt

Zu Natalizumab existiert eine umfangreiche Studienlage, die Zeiträume von bis zu zehn Jahren abdeckt. In der Zulassungsstudie AFFIRM (2006) konnte Natalizumab versus Placebo eine signifikante (je $p < 0,001$) relative Reduktion der Schubrate (-68%), der Behinderungsprogression (-54%) und der Gd+-Läsionen (-92%) erzielen.⁹ Freiheit von Krankheitsaktivität erreichten über zwei Jahre 37% und im zweiten Behandlungsjahr 68% der Patienten.¹ Die anhaltende vollständige Krankheitsfreiheit wurde in einer Langzeitkohortenstudie unter Alltagsbedingungen belegt. So erfüllten 41% der untersuchten Patienten auch nach sieben Jahren Therapie die NEDA-Kriterien.¹⁰ Die Daten der offenen Langzeitstudie STRATA (Patienten aus vorangegangenen Phase-III-Studien erhielten nach einer kurzen Therapiepause alle open-label Natalizumab) legen nahe, dass Patienten, die bereits früh mit Natalizumab behandelt wurden, langfristig einen signifikant besseren Krankheitsverlauf haben. In der jährlichen Schubrate sowie der EDSS-Progression und -Verbesserung nach 24 Wochen zeigten diese Patienten im Vergleich mit jenen, die zu Beginn Placebo erhalten hatten, einen signifikant besseren Outcome.¹¹

Aktualisierte Risikostratifizierung

Nach mehr als einem Jahrzehnt der Anwendung erweist sich Natalizumab als im Allgemeinen gut verträglich und zeigt insgesamt ein bekanntes Sicherheitsprofil. Bis heute haben weltweit etwa 167 000 Patienten (> 560 000 Patientenjahre) Natalizumab erhalten.¹² Änderungen der EMA bezüglich des PML-Risikomanagements von Februar 2016 führen dazu, dass die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu Natalizumab aktuell noch differenzierter durchgeführt werden kann. Neben einem Algorithmus zur PML-Risi-

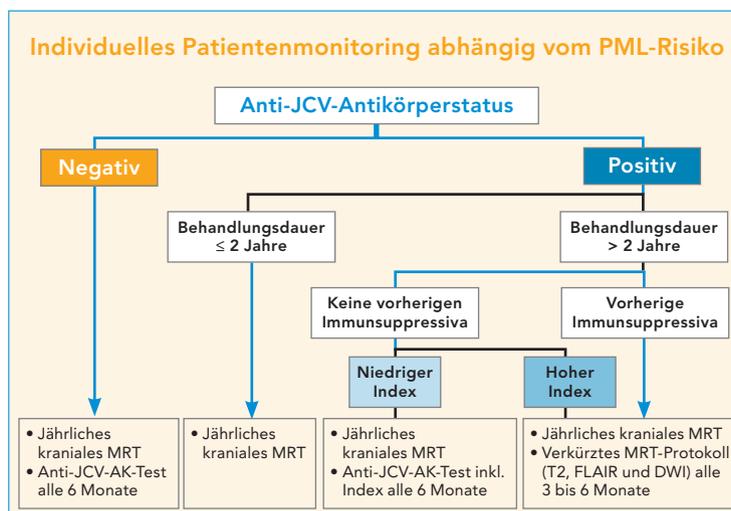


Abb. 1: Nach aktuellem Kenntnisstand ist das PML-Risiko bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit Natalizumab behandelt wurden (ohne eine Vortherapie mit Immunsuppressiva), mit einem Indexwert von $\leq 0,9$ niedrig; bei Werten über 1,5 steigt das Risiko erheblich an. (Mod. nach EMA¹³)

kostratifizierung, der eine individuellere Einstufung des PML-Risikos unter einer Natalizumab-Therapie ermöglicht, wird eine Erweiterung des MRT-Monitorings empfohlen.¹³ Natalizumab behandelte Patienten tragen ein höheres PML-Risiko, wenn diese drei Faktoren erfüllt sind: 1. Natalizumab-Therapiedauer > 2 Jahre, 2. immunsuppressiv vorbehandelt und 3. positiver JCV-Antikörperstatus. Ein erhöhtes PML-Risiko liegt auch vor, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind: 1. Natalizumab-Therapiedauer > 2 Jahre, 2. nicht immunsuppressiv vorbehandelt und 3. positiver JCV-Antikörperindex > 1,5.

Neben Tests zur individuellen Einstufung des PML-Risikos wird bei Patienten mit hohem Risiko eine Erweiterung des MRT-Monitorings empfohlen (alle 3 bis 6 Monate mit einem vereinfachten Protokoll). Patienten mit einem Antikörperindex > 1,5 sollen die Behandlung mit Natalizumab nur fortsetzen, wenn durch den Arzt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt wurde. Bei negativem Ergebnis soll der JCV-Antikörpertest halbjährlich wiederholt werden. Bei einem niedrigen Antikörperspiegel sei das PML-Risiko geringer als bisher angenommen (Indexwert ≤ 0,9). Die regelmäßige Wiederholung des Tests wird auch für Patienten mit einem niedrigen Index (und zwei Jahren Therapiedauer) empfohlen. Diese Veränderung unterstützt das individuelle Therapiemanagement mit dem Ziel, eine PML im möglichst frühen asymptomatischen Stadium zu erkennen.

Fazit: Der Stellenwert von Natalizumab heute

Der Stellenwert von Natalizumab in der RRMS-Therapie ist nach wie vor hoch. Das von der EMA ausgegebene Update zur Risikostratifizierung eröffnet die Möglichkeit, dass Natalizumab unter einer engmaschigen Kontrolle auch bei Patienten mit einem höheren PML-Risiko in Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles eine geeignete Behandlungsoption sein kann.¹³

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GfI. Der Medizin-Verlag, München
Druck: Vogel Druck, Höttingberg
© 2017 GfI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH

Individuelle Abwägung der MS-Therapie – Natalizumab als bewährte Therapieoption

Wie sich die Natalizumab-Therapie im Praxisalltag gestaltet, schildert der niedergelassene Neurologe Uwe Patzelt, Seelow: Bei einem Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko wurde Natalizumab nach mehreren vorübergehenden Therapiewechseln wieder angewendet.

Ohne Aktivität unter Natalizumab

Bei einem meiner Patienten kam es unter der Basistherapie wiederholt zu Schüben, die letztendlich zu einer Behinderung mit einem EDSS-Wert von 6,0 führten. Seine ursprüngliche linksbetonte, sensomotorische Hemisyndromatik entwickelte sich nach weiteren Schüben zu einer Tetraparese. Nachdem die Therapie des Patienten auf Natalizumab umgestellt wurde, blieb er für sechs Jahre schubfrei. In den jährlichen MRT-Kontrollen zeigte sich keine Größenzunahme der Herde, ebenso blieb deren Anzahl stabil. Der Mann war mithilfe eines Gehstocks mobil und in Teilzeit als Kraftfahrer tätig. Im Juni 2013 wurden bei ihm jedoch erstmals JCV-Antikörper nachgewiesen.

Mehrere Therapieumstellungen – am Ende zurück zu Natalizumab

Unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer mit Natalizumab und der immunsuppressiven Vorbehandlung mit Mitoxantron ergab sich bei diesem Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML. Der Patient entschied sich für die Umstellung seiner Therapie auf Fingolimod. Binnen eines Monats entwickelten sich fünf neue Gadolinium-anreichernde (Gd⁺)-Läsionen; bis Juni 2014 traten drei weitere Schübe auf. Im Juli 2014 kam es dann zu einem erneuten Schub und der erstmaligen Behandlung mit fünf Zyklen Immunsorption. Durch den Therapiewechsel auf Alemtuzumab im Oktober 2014 konnte ebenso kein stabiler Zustand erreicht werden. Radiologisch zeigten sich insgesamt zehn Läsionen, klinisch eine deutliche Verschlechterung des

Krankheitsbildes: Die Tetraparese nahm weiter zu. Innerhalb eines Jahres erlitt der Patient zwei weitere Schübe. Er wurde rollstuhlpflichtig, zunehmend inkontinent und bekam deutliche Sprachstörungen. Der EDSS-Score stieg von 6,5 auf 8,0. Im März 2016 zeigten sich in der MRT 15 Gd⁺-Läsionen.

Trotz des PML-Risikos wurde die erneute Behandlung mit Natalizumab eingeleitet. Seitdem ist der Patient schubfrei. Eine MRT-Kontrolle im August 2016 zeigte keine neuen oder Gd⁺-Läsionen. Der EDSS-Score hat sich auf 7,5 verbessert.

Natalizumab trotz PML-Risiko?

Wie dieser Fall zeigt, sollten gerade bei Patienten mit positivem JCV-Antikörperstatus in der Entscheidungsfindung auch die möglichen Folgen durch erneute Schübe und damit die Auswirkungen auf die Lebensqualität beachtet werden.

Der vorgestellte Patient trägt die immunsuppressive Vorbehandlung, die lange Behandlungsdauer mit Natalizumab und den positiven JCV-Status ein hohes PML-Risiko.

Hier werden engmaschige MRT-Kontrollen in einem Abstand von ca. 3 bis 6 Monaten empfohlen, um eine ggf. auftretende PML bereits im asymptomatischen Stadium diagnostizieren und behandeln zu können. Die rechtzeitige Therapie einer noch asymptomatischen PML kann die Heilungschancen des betroffenen Patienten verbessern und die bleibenden Schäden minimieren.

Unter einer engmaschigen Kontrolle ist Natalizumab auch bei Patienten mit einem per Definition hohen PML-Risiko für mich eine geeignete Behandlungsoption der hochaktiven MS.

Literatur:

[1] Havrdova E et al., *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-260 [2] O'Connor PW et al., *Neurology* 2011; 76: 1858-1865 [3] Fox RJ et al., *ECTRIMS* 2011; O150 [4] Cree B et al., *AAN* 2016; S41.003 [5] Fox R et al., *CMSC* 2012; DX88 [6] Berger JR et al., *Ann Neurol* 2010; 68: 409-411 [7] Fachinformation Tysabri®, Stand: Februar 2017 [8] Gold R et al., *Nervenheilkunde* 2015; 34: 915-923 [9] Polman CH et al., *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910 [10] Prosperini L et al., *J Neurol Sci* 2016; 364: 145-147 [11] O'Connor P et al., *AAN* 2015; #P7.221 [12] Carrillo-Infante C et al., *ECTRIMS* 2015; #P1.094 [13] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002471.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (letzter Zugriff: 6. April 2017)

Kognitive Beeinträchtigungen bei MS

Computer-Training verbessert die Kognition

Wie wirkt sich ein dreimonatiges computergestütztes Übungsprogramm – kombiniert mit einem zuhause durchgeführten neuropsychologischen Training – auf die bei MS-Patienten häufig beeinträchtigte Kognition aus? Diese Frage stand im Mittelpunkt einer randomisierten kontrollierten Studie einer spanischen Arbeitsgruppe.

Aufgenommen wurden 62 Patienten mit klinisch stabiler MS. Ihre Beeinträchtigungen nach der Brief Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) waren leicht bis mittelschwer. Sie wurden zu dem computergestützten neuropsychologischen Trainingsprogramm (TP; n = 30) mit 12 wöchentlichen Sitzungen á 60–75 Min. oder zur Kontrollgruppe (KG; „Warteliste“; n = 32) randomisiert.

In der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. In der Interventionsgruppe verbesserten sich vor allem das verbale und Arbeitsgedächtnis sowie das phonetische Sprachvermögen: Signifikante Besserungen zeigten die BRB-N-Subtests LTS ($p < 0,05$), CLTR ($p < 0,001$), SRT-DR ($p < 0,001$) 10/36 SPART-DR ($p < 0,05$), SDMT ($p <$

0,05) PASAT ($p < 0,001$) und COWAT ($p = 0,05$). Dies galt auch für die subjektive kognitive Leistung nach dem Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ).

Zudem ging auch die Angstsymptomatik nach der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) signifikant zurück, die Reduktion der depressiven Symptome verfehlte die Signifikanz. Während die Fatigue (nach der Fatigue Severity Scale, FSS) nicht ansprach, waren physische und mentale Lebensqualität nach Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MS-QoL-54) signifikant gestiegen.

Zusammenfassend betonen die Autoren, dass dieses kombinierte Trainingsprogramm die Kognition von MS-Patienten erheblich verbessern kann. Bei einer größeren Studienpopu-

Nach der BtmG-Änderung

Cannabinoide qualifiziert einsetzen

Um ihre spastischen Beschwerden und Schmerzen zu lindern, greifen nicht wenige MS-Patienten zu Cannabis, einige durften die Droge sogar selbst anbauen. Am 19. Jan. 2017 hat der Bundestag das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ (BtmG) zur erleichterten Versorgung „schwerkranker“ Patienten mit Cannabis in Form getrockneter Blüten oder Extrakte beschlossen. Welche Chancen, aber auch Gefahren damit für die Patienten und das Gesundheitssystem einhergehen, wurde vor kurzem auf einem Pressegespräch von Almirall in Berlin erörtert.

„Das eigentliche Ziel war, den Eigenanbau von Cannabis zu beschränken“, erläuterte Vizepräsident der DGS e.V. PD Michael Überall, Nürnberg, den Ausgangspunkt für das „in einer unglaublichen Geschwindigkeit“ realisierte Gesetzesvorhaben. „Was bedeutet das für unsere Patienten?“ fragte der Experte. Diese können künftig Fertigarzneimittel auf Cannabisbasis bzw. getrocknete Cannabisblüten und Cannabisextrakte in kontrollierter Qualität erhalten. Die Präparate sind verkehrs- und verschreibungsfähig, und erstmalig besteht die Möglichkeit, dass die GKV auch die Kosten erstattet, wenngleich dies keine Regelleistung ist.

„Die Fachgesellschaften begrüßen die Gesetzesänderung und die zugrundeliegende Intention der Bundesregierung für eine bessere

Versorgung Schwerkranker sowie die nun gesetzlich geregelte Kostenerstattung“, so Überall in Berlin. Allerdings ist damit auch das ganze bisherige Zulassungsverfahren außer Kraft gesetzt, kritisierte er, es drohe ein Rückfall in das „Mittelalter der Pflanzenheilkunde“. Zudem ist nicht definiert, wer ein „Schwerkranker“ sei. Somit distanzieren sich die Fachgesellschaften von einer bedenkenlosen Abgabe von getrocknetem Medizinalhanf. Dem individuellen Therapiefall angemessen „sprechen wir uns klar für den bevorzugten Einsatz von cannabinoidbasierten Fertigarzneimitteln mit einem standardisierten Wirkstoffgehalt und definierten Dosierungen aus, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten“, betonte Überall.

KOMMENTAR

Mit der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests werden die kognitiven Kerndefizite bei MS zuverlässig erfasst. Sie beinhaltet fünf Subtests zu verbalem und visuell-räumlichem Kurz- und Langzeitgedächtnis, zu semantischer Wortflüssigkeit, exekutiven Funktionen, geteilter Aufmerksamkeit/Flexibilität sowie Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit: Selective Reminding Test (SRT) gliedert in Langzeitgedächtnis (LTS), konsistentes Abrufen von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses (consistent long term retrieval, CLTR) und verzögertes Abrufen von Begriffen (delayed recall, DR); 10/36 Spatial Recall Test (SPART) und SPART-DR (Spätabruf); Symbol Digit Modalities Test (SDMT); Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT); Controlled Oral Word Association Test (COWAT, früher FAS).

lation könnte sich auch in der Depression ein signifikanter positiver Effekt ergeben. **GS**

Pérez-Martin MY et al.: Efficacy of a short cognitive training program in patients with multiple sclerosis. *Neuropsych Dis Treatm* 2017; 13: 245-52
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170469

In seinem Vortrag hob auch Prof. Thomas Henze, Nittenau, die Unterschiede zwischen Fertigarzneimitteln und Medizinalhanf oder anderen Cannabiszubereitungen hervor. „Im Praxisalltag sollte der behandelnde Arzt die Vorteile von Fertigarzneimitteln in standardisierter pharmazeutischer Qualität bei seiner Entscheidung für einen Therapieansatz berücksichtigen.“ Ein jeglicher Cannabiskonsum macht zu 100% fahruntüchtig, warnte Henze in Berlin.

Die zur Therapie der MS-bedingten Spastik zugelassene, als gut dosierbares Oromukosalspray verfügbare THC/CBD-Fixkombination hat alle regulären Arzneimittel-Prüfungen absolviert. Mit diesem „sauberen“ Medikament gibt es keinen Konzentrationspeak, so Henze, und CBD antagonisiert die psychoaktiven und sedierenden Effekte. Vor diesem Hintergrund stellt THC/CBD, betonte Henze in Berlin, „eine sichere, wirksame und verträgliche Therapieoption dar“.

PRESEGESPRÄCH

„Cannabinoidtherapie nach aktueller Gesetzesänderung: Optionen und Ausblick“ Berlin, 16. März 2017. Veranstalter: Almirall Hermal cannabinoidhaltiges Oromukosalspray: Sativex®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170590

Internationale MS-Übersicht

Sexuelle Probleme bei der Mehrheit

Schwierigkeiten mit der Sexualität belasten gerade jüngere MS-Patienten. In einer Querschnittsstudie wurden nun mehrere tausend MS-Patienten zu sexuellen Funktionsstörungen und ihrer Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben befragt. Für die häufigen sexuellen Problemen wurden assoziierter Faktoren identifiziert, u. a. Depression und Fatigue.

Die via Internet rekrutierten Patienten machten Angaben zu spezifischen sexuellen Funktionen anhand der vier Items der Sexual function scale (SFS) des MS Quality of Life-54-Instrumentes (MSQOL-54) sowie der sexuellen Zufriedenheit. Den Fragebogen füllten 2062 Patienten (81,1% weiblich) aus 54 Ländern aus. Sie waren durchschnittlich 45 Jahre alt, litten zu 62,8% unter einer schubförmigen MS. Mehr als die Hälfte (54,5%) berichteten mind. eine sexuelle Dysfunktion (49,7% der Männer [m] und 55,6% der Frauen [w]).

Unter den „etwas oder schwer“ problematischen Symptomen waren am häufigsten sexuelles Desinteresse mit 39,6% (m: 29,8%, w: 41,8%; $p < 0,001$) sowie Erektions-/Lubrikationsstörungen bei 32,8% (m: 40,7%; w: 30,9%). Mehr als ein Drittel (34,9%) gaben Orgasmusschwierigkeiten an (m: 30,1%; w: 36,0%) und mehr als jeder Fünfte (21,5%) Probleme, den Partner sexuell zu befriedigen, vor allem Männer (m: 28,9%; w: 19,7%; $p < 0,001$).

Sexuelle Zufriedenheit in den letzten vier Wochen wurde nur von knapp der Hälfte der Patienten berichtet (n = 889; 43,7%) – ohne signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Sexuelle Unzufriedenheit war bei den Patienten mit sexuellen Dysfunktionen deutlich häufiger (76,1% vs. 23,9%).

Die Regressionsanalyse ergab unabhängige Zusammenhänge zwischen gestörten Sexualfunktionen und zwei demographischen Variablen: höheres Alter (Odds Ratio: 1,03; $p < 0,001$) und Berentung (OR: 1,54; $p < 0,005$).

Klinische Risikofaktoren waren Depression (OR: 1,92; $p < 0,001$), Antidepressiva-Einnahme (1,43; $p < 0,01$) und Fatigue (OR: 1,61; $p < 0,001$). Sehr ähnlich war das Bild bei sexueller Unzufriedenheit. Zusätzlich ging eine mittlere oder schwere MS-bedingte Behinderung mit schlechteren SFS-Werten einher. Weniger sexuelle Probleme berichteten dagegen Singles (OR: 0,51) und getrennte/geschiedene/verwitwete Patienten (OR: 0,37) (je $p < 0,001$).

Nach Adjustierung auf Depression and Fatigue war eine gesündere Ernährung mit weniger sexuellen Störungen assoziiert und körperliche Aktivität mit einer höheren sexuellen Zufriedenheit und einem besseren SFS-Score.

Andere klinische oder Lifestyle-Variablen (Rauchen, BMI etc.) beeinflussten die sexuelle Sphäre offenbar nicht wesentlich. **HL**

■ Marck CH et al.: Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 210 [Epub 4. Nov.; doi: 10.1186/s12883-016-0735-8]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170591



Neue Perspektiven in der MS-Therapie

Cladribin bremst auch die Hirnatrophie-Rate

Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) scheinen von einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten (in klinischer Prüfung) mehrfach zu profitieren. In klinischen Studien verringerte die Substanz bei nur zwei kurzen Behandlungsphasen neben der Schubrate und der Behinderungsprogression auch die Hirnatrophie-Rate. Diese Erkenntnisse erläuterten MS-Experten auf einem Pressegespräch von Merck in Frankfurt.

Trotz der erheblich erweiterten Behandlungsmöglichkeiten der MS hapert es noch bei der Umsetzung einer wirklich individualisierten Therapie. Nach wie vor gebe es einen großen Bedarf an neuen Medikamenten, die eine ausgeprägte Wirksamkeit auf die klinische und radiologisch messbare Krankheitsaktivität mit Convenience-Aspekten verbinden, erläuterte *Prof. Sven G. Meuth*, Münster. Gerade im Hinblick auf die Adhärenz wäre es wichtig, die Therapiebelastung durch kürzere Behandlungsphasen und/oder längere Dosierungsintervalle sowie durch einen geringeren Monitoring-Aufwand verringern zu können.

Vielversprechende Daten zur Reduktion der Krankheitsaktivität liegen für eine orale Therapie mit dem Nukleosidanalogum Cladribin vor, so *Meuth*. Neue Daten einer Post-hoc-Analyse der randomisierten, placebokontrollierten CLARITY-Studie (n = 1025) weisen darauf hin, dass eine kurzzeitige Behandlung mit Cladri-

bin-Tabletten auch dem pathologisch erhöhten Verlust an Hirnparenchym entgegenwirkt: Die prozentuale Veränderung der jährlichen Hirnatrophie-Rate in den Monaten 6 bis 24 der Studie betrug unter Placebo -0,70, unter den mit 3,5 mg/kg KG Cladribin-Tabletten behandelten Patienten -0,56 ($p = 0,01$ vs. Placebo) und unter 5,25 mg/d -0,57 ($p = 0,019$ vs. Placebo). Die Reduktion der Hirnatrophie-Zunahme war übrigens mit dem geringeren Risiko für eine Behinderungsprogression assoziiert.

Als weiterer Vorteil der – noch nicht zugelassenen – Cladribin-Tabletten zeichnet sich der Studienlage zufolge im Vergleich zu anderen neueren MS-Therapeutika ein deutlich geringerer Monitoring-Aufwand ab. **AAA**

PRESSEGESPRÄCH

„Vielfalt in der MS-Therapie – neue Chancen für individuelle Therapiestrategien“ NeuroInteraktiv kompakt, Frankfurt/Main, 10. März 2017. Veranstalter: Merck

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170592

KOMMENTAR

In dieser Befragung litt jeweils die Mehrheit der MS-Patienten an sexuellen Funktionsstörungen und war mit ihrem Sexualleben nicht zufrieden. Insbesondere Depression und Fatigue trugen dazu maßgeblich bei. Unabhängig davon fanden sich aber auch modifizierbare Risikofaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität. Die Autoren sehen für diese Faktoren ein gewisses präventives und therapeutisches Potenzial und fordern die behandelnden Ärzte auf, mit den Patienten auch diese oft tabuisierten Krankheitsaspekte zu thematisieren.



Valbenazin gegen Spätdyskinesien In der Studie KINECT 3 (n = 225) verringerte der hochselektive Hemmer des Vesicular Monoamin-Transporters 2 (VMAT2) Valbenazin bei Patienten mit Schizophrenie bei täglicher Einnahme die Schwere Neuroleptika-induzierter Spätdyskinesien signifikant. Bei allgemein guter Verträglichkeit wurde der Dyskinesie-Score (Item 1-7 der Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) in Woche 6 vs. Baseline um durchschnittlich 3,2 Punkte in der 80 mg/d-Gruppe und um 1,9 Punkte in der 40 mg/d-Gruppe reduziert (Placebo: -0,1). Durch die VMAT2-Hemmung sinken die Dopamin-Konzentrationen im synaptischen Spalt. Valbenazin wurde kürzlich von der FDA zugelassen.

R Hauser RA et al.: KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive ... *Am J Psychiatry* 2017 [Epub 21. März; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091037]

Cannabis verringert Crack-Konsum

Gegen eine Crack-Abhängigkeit existiert keine Behandlung, doch Cannabis kann die Craving-Symptome verringern. Wie eine Längsschnittauswertung (n = 122) in Vancouver zeigt, kann auch der Konsum durch Cannabis reduziert werden: Zur Symptomreduktion über längere Zeit eingenommenes Cannabis senkte den Crack-Konsum in diesem Zeitraum zwar nicht signifikant (adjustierte Odds Ratio: 0,85), wohl aber in der Periode nach dieser „Selbstmedikation“ (adj. OR: 1,89). Der Cannabis-Konsum nahm danach wieder ab, blieb allerdings höher als in der Zeit vor diesen beiden Phasen (adj. OR: 4,72).

S Socias ME et al.: Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal ... *Addict Behav* 2017; 72: 138-43

Schlaganfall-Mortalität und Troponin

Bei akuten Schlaganfall-Patienten prognostizieren erhöhte kardiale Troponin-Konzentrationen offenbar die Mortalität: In einer Studie an 1377 Patienten betrug die Sterblichkeit bei einer Hypertroponinämie 26% nach 30 Tagen, 47% nach einem Jahr und 60% nach drei Jahren. Nach Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt (3,5%) erhöhten positive Testbefunde die Mortalitätswahrscheinlichkeit nach einem Jahr um mehr als das Dreifache (OR: 3,45; 95%-KI: 2,1–5,6) und nach drei Jahren um knapp das Dreifache (OR: 2,91; 95%-KI: 2,06–4,11). Als Risikomarker für die Langzeitsterblichkeit verdienen die Troponin-Werte mehr Aufmerksamkeit verdienen.

S Wrigley P et al.: Prevalence of positive troponin and echocardiogram findings ... *Stroke* 2017 [Epub 5. April; doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014561]

Impulstherapie der schubförmigen MS mit Alemtuzumab

„Time is Brain“ – die Lebensqualität im Fokus

Wie sich die Impulstherapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Alemtuzumab auf Patienten mit einer schubförmigen MS (RRMS) auswirkt, wurde jüngst auf einer Presseveranstaltung von Sanofi Genzyme in München erläutert. In Studien wurden alle wichtigen MS-Parameter signifikant gebessert – und die Patienten benötigen nach den ersten beiden Behandlungsphasen mehrheitlich auf Jahre keine weitere Therapie.

Alemtuzumab depletiert CD52-tragenden T- und B-Lymphozyten und kann bei MS-Patienten zu einer Reorganisation des Immunsystems führen, erläuterte Prof. Mathias Marziniak, Haar. Die anhaltende Wirkung geht mit einem Zytokin-Shift zur Entzündungshemmung und der Expansion vorteilhafter regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) einher. Er spricht sich für einen rechtzeitigen Einsatz dieser Therapie aus. Ziel ist, „dass die MS erstmal ‚steht‘ – und das zeigen ja auch die Studien.“

Bei aktiver MS kann Alemtuzumab (12 mg) vorbestehende Behinderungen bessern, wie u. a. die Studie CARE MS-II zeigt. Zudem hält die Wirkung an: Obwohl 55% der Patienten in dieser Studie keine erneute Behandlungsphase erhielten, erlitt in den Jahren 3, 4, 5 und 6 die überwiegende Mehrheit (81%, 80%, 84% bzw. 88%) keinen Schub. Wie Marziniak in München hervorhob, kam es unter Alemtuzumab in der Studie CARE MS-II auch zu einer Erhöhung der Lebensqualität: Über fünf Jahre wiesen die Patienten eine beständige Verbesserung bei bestehenden Behinderungen und des Mental Component Score (MCS) des Lebensqualitätsinstruments Short Form 36 auf. Den aktuellen kombinierten Endpunkt „Freiheit von Krankheitsaktivität“ (NEDA) erreichten in einer Auswertung der Studien CARE MS-I und -II und ihrer Verlängerungen über sechs Jahre

jeweils 60% bis 68% der therapienaiven bzw. 53% bis 60% der vorbehandelten MS-Patienten.

Grundsätzlich darf Alemtuzumab bei allen Fällen einer „aktiven MS“ eingesetzt werden. Wie Marziniak erläuterte, gibt es für die MS-Therapie zwei „Windows of Opportunity“: Das erste unmittelbar nach der Diagnose und das zweite, sobald die Krankheitsaktivität trotz Therapie persistiert oder wieder einsetzt. Für den letzten Fall ergab eine offene deutsche Beobachtungsstudie, dass Patienten von einer Umstellung von Fingolimod auf Alemtuzumab sowohl im Hinblick auf die jährliche Schubrate als auch den Behinderungsgrad profitierten.

Ein die Arzneimittelrichtlinie ergänzender Therapiehinweis des G-BA (Ende 2016) bestätigt die Wirtschaftlichkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit schubförmiger MS mit aktiver Verlaufsform, insbesondere bei jenen, deren Erkrankung trotz Vorbehandlung progredient ist oder die primär einen klinisch rasch progredienten Verlauf zeigten. Vor allem bei ihnen ist die Therapie dem G-BA zufolge auch von den Krankenkassen zu erstatten. **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„MS Inside(r)“: Time is brain – und Lebensqualität! Die Impulstherapie mit Alemtuzumab“, München, 4. April 2017. Veranstalter Sanofi Genzyme
Alemtuzumab: Lemtrada®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170593



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

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

28. Deutscher Schmerz- und Palliativtag, 22. –25. 03.2017, Frankfurt

Evidenz UND die Erfahrung nutzen!

Die Forderung nach Evidenz-basiertem Vorgehen lässt sich in der Schmerzmedizin nur selten mit dem Wunsch nach individualisierter Therapie in Einklang bringen. Mit der systematischen Sammlung und Auswertung von Versorgungsdaten sowie der Vernetzung aller beteiligten Fachgebiete soll die Schmerzkompetenz gebündelt werden. So die auf dem 28. Deutschen Schmerz- und Palliativtag geäußerte Absicht.

Das Kongress-Motto lautete „Schmerzmedizin – Praxis und Theorie der Versorgung“. Hier einige Einblicke von der Pressekonferenz und anderen Veranstaltungen.

Netzwerke aufbauen

Um die Versorgung von Schmerzpatienten zu verbessern, plant die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) den Aufbau von Netzwerken zur noch individuelleren Behandlung. DGS-Präsident *Dr. Gerhard Müller-Schwefe*, Göppingen, sprach von rund 3,4 Millionen Schwerstkranken. Vernetzt werden sollen Hausärzte, Schmerzmediziner, Psycho- und Physiotherapeuten sowie algesiologische Fachassistenten, koordiniert durch einen Netzwerk-Manager. Voraussetzungen für die Umsetzung sind nach *Müller-Schwefe* Fortbildungen aller Beteiligten und politische Unterstützung. Zentrales Ziel sei es, „die medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse in eine flächendeckende und wohnortnahe Versorgung zu bringen“. Er schätzte, dass sich „95% der Schmerzpatienten in der Nähe ihres Wohnortes gut versorgen ließen“.

Praxisnahe Leitlinien brauchen auch „interne Evidenz“

Für die tägliche Patientenversorgung werden Leitlinien immer wichtiger – und sind auch zunehmend rechtlich bindend. DGS-Vizepräsident *Dr. Oliver Emrich*, Ludwigshafen, verwies hier nicht nur auf das Arzthaftungsrecht, sondern auch auf für Patienten oftmals entscheidende sozialmedizinische Fragestellungen. Daher seien Leitlinien, die sich allein auf externe Evidenz randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) stützen, nicht mehr zeitgemäß. So stufte er z. B. die nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz als „deutlich veraltet und praxisfremd“ ein. Das läge zum einen an fehlenden RCT auf diesem Gebiet, zum anderen daran, dass tradierte und neue Erfahrungen sowie die Patientenbedürfnisse in dem

Schmerz- und Palliativtag 2017
23.-25.03.2017 in Frankfurt
mit Pre-Congress am 22.03.2017



rein akademisch/methodisch orientierten Vorgehen systematisch vernachlässigt werden. Demgegenüber berücksichtigen die Praxisleitlinien der DGS auch die „interne Evidenz“. In ihren neuesten Ausarbeitungen bieten sie wissenschaftlich fundierte und praxisnahe Orientierung zum Fibromyalgiesyndrom sowie zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Opioidfehlgebrauch (siehe auch www.dgs-praxisleitlinien.de).

Als „Dauerbaustellen“ akzeptieren

Als bewährtes Beispiel für eine medizinische Leitlinie, in der die bestmögliche Evidenz aus der Literatur mit Expertenerfahrungen und Patientenbedürfnissen verbunden werden, führte *Dr. Johannes Horlemann*, Kavelaer, die DGS-Praxisleitlinie Tumorschmerz an. „Dabei verstehen sich die DGS-Praxisleitlinien nicht mehr als ein abgeschlossenes Endprodukt“, so der Schmerzmediziner: „Sie sind eine Dauerbaustelle, an der transparent alle diejenigen, die in der Versorgung von Patienten mit ihren Schmerzerkrankungen beteiligt sind, teilhaben können.“

Datenflut soll Versorgungsforschung beflügeln

Ein wichtiges Element ist die „Praxisumfrage Tumorschmerz“, bei der die DGS in Kooperation mit der Deutschen Schmerzliga (DSL)

die Symptombelastung bei Patienten mit tumorbedingtem Dauer- und Durchbruchschmerz abfragt. „Für eine gute Schmerzversorgung ist es notwendig, die zugrundeliegenden Schmerzen kontinuierlich zu evaluieren, um sowohl den Behandlungsbedarf als auch die -intensität an das angestrebte Behandlungsziel anzupassen“, erläuterte *PD Dr. Michael Überall*, Nürnberg. Als wesentliches Ziel hierbei formulierte der DGS-Vizepräsident, „möglichst viele Daten zu sammeln – fachgebietsübergreifend von Ärzten über verordnete Therapien, aber auch von Patienten selber, die ihren subjektiven körperlichen und seelischen Zustand erfassen“. Sowohl die Generierung als auch die Beherrschung dieser ungeheuren Datenflut ist seinen Ausführungen zufolge erst durch die Fortschritte der Digitalisierung möglich geworden. Als Instrumente stehen dafür die – miteinander vernetzte – Patientenplattform „mein-schmerz.de“ und das DGS-Praxisregister Schmerz mit seinem Kernstück iDocLive® zur Verfügung. Mit aktuell mehr als 146 000 eindeutigen Behandlungsfällen stellt das Praxisregister Schmerz die weltweit größte pharmanabhängige Datensammlung dar, betonte Überall. Unter Verwendung von nahezu 690 000 Komplexdokumentationen und 4,8 Mio. validierten Instrumenten umfasst der Datensatz mittlerweile mehr als 31 Mio. schmerzrelevante Parameter. Von diesen betreffen 52,3% Patienten mit Rückenschmerzen, 15,8% mit Gelenkschmerzen, 9,6% mit Kopfschmerzen, 9,5% mit Nervenschmerzen und 12,8% mit sonstigen Schmerzen.

Antibiotika gegen Rückenschmerzen

Last not least: Für ihre „revolutionären“ Studien zur Behandlung von Rückenschmerzen mit Antibiotika erhielt *Dr. Hanne Albert*, Odense, Dänemark, den DEUTSCHEN SCHMERZPREIS – Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie (siehe Bild unten).

MW



Foto: DGS/Leissi

Übersichtsarbeit

Opioide zur Behandlung des RLS

Opioid-Rezeptoragonisten gelten bei RLS-Patienten als Second-line-Therapeutika. Sie können die sensiblen und motorischen Symptome lindern und den Schlaf verbessern. In einer Übersichtsarbeit befassten sich deutsche und österreichischen RLS-Experten mit den Erkenntnissen zu den basalen und klinischen Effekten von Opioiden auf Schmerzmechanismen und den Implikationen für die RLS-Behandlung.

Bei höheren Säugetieren kommen drei Hauptklassen an Opioid-Rezeptoren (μ , κ , δ) vor, an denen endogene Opioid-Liganden und deren Vorstufen binden. Außerdem existiert ein „Opioid-like“-Rezeptor 1 (ORL-1) mit einigen ähnlichen und anderen abweichenden Eigenschaften, für den Liganden in der klinischen Therapieerprobung sind.

Die Effekte der Opioide

Die seit 40 Jahren zur Linderung akuter und chronischer Schmerzen eingesetzten Opioide verändern die Art, in der das Gehirn nozizeptiven Input empfängt und interpretiert. Dabei scheinen Veränderungen der Morphologie/Dichte der dendritischen Spines auf Nervenzellen eine wichtige Rolle zu spielen: Offenbar durch Bindung an ubiquitäre μ -Opioid-Rezeptor-Cluster auf exzitatorischen Synapsen verursacht Morphin einen Kollaps vorbestehender dendritischer Spines (während der Opioid-Antagonist Naloxon deren Dichte erhöht) und reduziert die synaptischen α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolpropionsäure (AMPA) Glutamat-Rezeptoren. Die Aktivierung der drei Opioid-Rezeptoren μ , κ und δ führt außerdem zu einer Gi-gekoppelten Hemmung der Adenylylcyclase und zur cAMP-Bildung im postsynaptischen Neuron. Aus der Suppression spannungsabhängiger Kaliumströme und Förderung ausleitender Kaliumströme resultieren Hyperpolarisationen und eine verringerte Transmitterfreisetzung und damit am Ende eine neuronale Hemmung im Hinterhorn des

Rückenmarks mit einer Verringerung exzitatorischer postsynaptischer Potenziale. Während die Langzeitgabe von Opioiden also zu einer Hemmung der Reizübertragung im Hinter- und Vorderhorn führt, fördern Dopaminergika in diesem System die Erregung.

Wirkmechanismen beim RLS

Die Rolle endogener Opioide in der Pathophysiologie des RLS ist unbekannt, über die Wirkmechanismen von Opioid-Medikamenten beim RLS wird noch spekuliert. So wird vermutet, dass speziell spinale Opioid-Rezeptoren (möglicherweise über indirekte Effekte auf spinale Dopaminrezeptoren) in das RLS-Geschehen involviert sind. Dafür spricht auch die Wirksamkeit niedriger Opioid-Dosen in Therapiestudien. Opioide können eine relevante symptomatische Besserung der Missempfindungen und Schmerzen bei RLS-Patienten bewirken. Sie scheinen auch den subjektiven Schlaf zu verbessern, dies könnte aber auch ein indirekter Effekt durch die Verringerung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) sein. Hier müssen noch Polysomnographie-Studien weitere Erkenntnisse liefern. Dies gilt auch für eine mögliche Beeinflussung der circadianen Rhythmen.

Klinische Daten zur RLS-Therapie

1993 wurde die erste kleine kontrollierte Studie zu Oxycodon beim RLS durchgeführt, seitdem werden Opioide in dieser Indikation in schweren RLS-Fällen off-label eingesetzt. Eine neuere Studie zu retardiertem Oxycodon in Kombination mit dem partiellen Antagonisten Naloxon als Second-line-Therapie bei 45 Patienten mit schwerem RLS ergab, dass die Symptome unter einer durchschnittlichen Dosis von zweimal täglich 10/5 mg die RLS-Schwere nach zwölf Wochen gegenüber Placebo um 8,15 Punkte auf der International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS) gesenkt hatte. Zudem hatten sich Schlaf und Lebensqualität der Patienten gebessert. Häufigste



Nebenwirkungen waren Übelkeit und Obstipation. Die Kombination wurde in Europa als erste Opioid-Therapie des RLS zugelassen.

Möglicherweise neue Perspektiven bietet die aktuell beforschte Substanz PZM21. Dieser funktionelle selektive μ -Opioid-Rezeptor-Agonist soll – auch in höheren Dosen – mit weniger Nebenwirkungen (wie Obstipation, Atemdepression, Abhängigkeit) als die bekannten Opioide einhergehen, aber eine ähnlich starke schmerzlindernde Wirkung entfalten (Nature 2016; 537: 185e90).

Verträglichkeitsaspekte

Bekannte Probleme bei einer Langzeittherapie mit Opioiden sind Übelkeit, Obstipation, Atemdepression, Toleranzentwicklung und Sucht. Sie unterliegen – ebenso wie allgemeine Verträglichkeit und Wirksamkeit – einer hohen interindividuellen Variabilität, die auf einer komplexen Kombination genetischer, molekularer und phänotypischer Faktoren beruht. Während die Dauertherapie mit Dopamin-Agonisten mit beträchtlichen Raten an Symptomaugmentation einhergeht, tritt diese Komplikation unter Opioiden nicht auf. Allerdings können unter Opioid-Langzeitbehandlung beim Schmerzmanagement Hyperalgesien auftreten, die noch weitgehend unbeachtet sind. Dies könnte, so die Autoren, bei zunehmender Anwendung auch bei RLS der Fall sein. **JL**

U Trenkwalder C et al.: Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. Sleep Med 2017; 31: 78-85

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170594

Frage 5: Welche Nebenwirkung/Komplikation ist nicht(!) typisch für Opioide?

- A Übelkeit
- B Obstipation
- C Atemdepression
- D RLS-Augmentation
- E Abhängigkeit

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

KOMMENTAR

Die Ergebnisse von Kurz- und Langzeitstudien zur Symptomverringerung durch Opioide (besonders zu retardiertem Oxycodon/Naloxon) bei Patienten mit schwerem RLS sind vielversprechend. Die Substanzgruppe stellt vor allem auch eine Alternative für RLS-Patienten mit Therapieresistenz, Verträglichkeitsproblemen oder Augmentationserscheinungen unter einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten dar.



Netzwerk-Metaanalyse

Wie wirksam sind eigentlich Migräne-Prophylaktika?



Migräne-Patienten können von der Einnahme geeigneter prophylaktischer Medikamenten erheblich profitieren. Doch für welche Wirkstoffe ist die Evidenz für Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit am größten? Nun wurde zu den gängigsten Prophylaktika eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt.

Die umfassende Literaturrecherche ergab 32 Studien zur prophylaktischen Therapie mit Amitriptylin, Gabapentin, Propranolol, Topiramamat und Valproat/Divalproex mit insgesamt 6052 Teilnehmern und einer Follow-up-Dauer von bis zu einem Jahr.

Sequenziell wurden paarweise Vergleiche, meta-analytische Vergleiche und schließlich eine Netzwerk-Metaanalyse zur relativen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt. Primärer Wirksamkeitsparameter waren die Migränetage pro Monat, die Kopfschmerzfrequenz und die Zahl ansprechender Patienten (= Reduktion der Migräneattacken um $\geq 50\%$). Darüber hinaus wurden alle Nebenwirkungen (Übelkeit, Somnolenz, Schwindel) sowie nebenwirkungsbedingte und sämtliche Therapieabbrüche aufgrund der direkten und indirekten Belege summiert.

Signifikant weniger Kopfschmerztage als unter Placebo wurden unter drei Medikamenten verzeichnet: Divalproex (-1,28), Topiramamat (-1,20) und Propranolol (-0,98).

Eine signifikant verringerte Kopfschmerzfrequenz als Patienten unter Placebo zeigten nur Patienten, die Topiramamat (-1,17) und Propranolol (-1,37) erhalten hatten.

Eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine mindestens 50%-ige Reduktion der Mi-

gräneattacken gegenüber der Placebo-Gabe wurde für Topiramamat (Odds Ratio: 4,28) und Valproat (OR: 11,38) festgestellt.

Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit ergab, dass Patienten unter Divalproex ein signifikant höheres Risiko für Übelkeit hatten als Patienten unter Placebo (OR: 3,20), aber auch als jene unter Topiramamat, Propranolol, Gabapentin und Amitriptylin. Schwindelgefühle traten unter Gabapentin mit höherer Wahrscheinlichkeit auf als unter Placebo (OR: 3,70). Für eine Somnolenz ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Gesamtlast an Nebenwirkungen war unter Topiramamat signifikant erhöht (OR: 2,44).

Das Risiko für einen jeglichen Therapieabbruch war unter Divalproex gegenüber Placebo erhöht (OR: 1,68), ebenso wie gegenüber Propranolol (OR: 2,09). Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren versus Placebo wahrscheinlicher unter Topiramamat (OR: 2,33) und unter Divalproex (OR: 2,25). JL

U He A et al.: Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 26 [Epub 20. Feb.; doi: 10.1186/s10194-017-0720-7]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170595

Frage 6: Welches Prophylaktikum reduzierte die monatlichen Kopfschmerztage in der Netzwerk-Metaanalyse am stärksten?

- A Amitriptylin
- B Divalproex
- C Gabapentin
- D Propranolol
- E Topiramamat

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



Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantwortl.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2017 vom 1. Okt. 2016

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

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

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2017



KOMMENTAR

Divalproex, Topiramamat und Propranolol scheinen dieser – vom Ansatz her komplexen, teils auch kritisierten – Netzwerk-Metaanalyse zufolge wirksamer zu sein als andere Migräne-Prophylaktika. Teilweise wurde dies aber auf Kosten einer mangelnden Sicherheit und Verträglichkeit erzielt. Diesbezüglich sollte gerade Divalproex in weiteren Studien überprüft werden.



Langzeitstudie über zwölf Jahre



CAVE: Polypharmazie erhöht das Demenz-Risiko

In einer Fallkontrollstudie, die in eine zwölfjährige Längsschnittstudie eingebettet war, wurde in Südkorea untersucht, ob Mehrfachmedikationen das Risiko älterer Menschen erhöhen, an einer Demenz zu erkranken. Berücksichtigt wurde auch der Einfluss häufiger potenziell ungeeigneter, also kognitionsverschlechternder Medikamente.

Ausgewertet wurde das South Korean National Health Insurance Service (2002–2013) mit 1 025 340 Datensätzen. Eine Stichprobe von 5562 Personen (ca. 72% weiblich) erfüllten das Einschlusskriterium, an einer Demenz erkrankt zu sein (Morbus Alzheimer: 33,1%, andere Demenzen: 38,5%, gemischte Demenzen: 28,4%). Ihnen wurden alters- und geschlechts-gemacht 5562 nicht-demente Personen gegen-übergestellt.

In der Gruppe der Demenzformen bestand nach dem Charlson Comorbidity Index eine höhere Prävalenz an komorbiden Krankheiten (CCI-Score: 3,65 vs. 1,51). Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Depression, Delirium, alkoholbedingte Verhaltensprobleme, Schizophrenie und andere psychotische Erkrankungen waren bei den Fällen jeweils mehr als dreimal häufiger als bei den Kontrollen. Die Prävalenz eines Bluthochdrucks als häufigste Komorbidität in beiden Gruppen war ebenfalls bei den Demenzkranken deutlich höher (66,6% vs. 48,6%).

Es fanden sich in der Demenzgruppe wie erwartet deutlich häufiger Mehrfachmedikationen (durchschnittlich 2,54 vs. 1,75 Medikamente/Tag in den letzten zwei Jahren vor der Demenzdiagnose). Eine Polypharmazie war bei ihnen 1,7-mal häufiger (18,8% vs. 10,8%). Den Betroffenen waren auch häufiger potenziell ungeeignete Medikamente (potentially inappropriate medications, PIM) wie Benzodiazepine, Anticholinergika und H₂-Rezeptorantagonisten verordnet worden (Odds Ratio: 1,5–2,0).

In der univariaten Analyse nahm die Wahr-



scheinlichkeit für eine neu diagnostizierte Demenz signifikant mit der Anzahl der verschriebenen Medikamente zu: Gegenüber Patienten ohne Medikamenteneinnahme lag die Odds Ratio (OR) bei 1 bis 4 Pharmaka bei 1,72 (95%-KI: 1,56–1,88). Sie stieg bei 5 bis 9 Medikamenten auf 2,64 (95%-KI: 2,32–3,05) und bei ≥ 10 Medikamenten auf 3,35 (95%-KI: 2,38–4,71).

Univariat war die Demenzgefahr außerdem signifikant erhöht bei vielen komorbiden Erkrankungen (Hypertonus, Gefäßkrankheiten, Herzinsuffizienz, Diabetes, COPD, Depression etc.; je $p < 0,001$) sowie mit zunehmender Einnahmedauer der PIM. Die Beziehung zwischen Polypharmazie und Demenzrisiko wurde durch die Einberechnung dieser Komorbiditäten und der PIM in der multiplen Regressionsanalyse geschwächt, blieb aber mit Signifikanz bestehen.

JL

Q Park HY et al.: The association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. PLoS One 2017; 12(1): e0169463. [Epub 5. Jan.; doi: 10.1371/journal.pone.0169463] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170596

KOMMENTAR

Nachdem in vergangenen Studien belegt wurde, dass eine Polypharmazie das Risiko für Stürze/Sturzfolgen und Hospitalisierungen sowie die Mortalität erhöht, zeigt diese Auswertung nun auch eine deutliche, sogar mit Zahl der eingenommenen Medikamente steigende Demenzgefahr. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, die Medikationen älterer Menschen immer wieder auf ihre Notwendigkeit zu überprüfen.

Frage 7: Bei ≥ 10 täglich eingenommenen Medikamenten betrug die Demenzgefahr (OR)

- A 1,5
- B 1,72
- C 2,0
- D 2,64
- E 3,35

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



www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns

Der 2002 gegründete Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) will die medizinische Versorgung von Patienten mit Nervenschmerzen u. a. durch die „Mechanismen-orientierte Therapie“ verbessern. Die Forschung betrifft außer der Behandlung und Prävention auch die Pathophysiologie und die Chronifizierung.



www.dgss.org

Die Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (bis 2012: Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes) ist mit ca. 3400 Mitgliedern die größte europäische wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaft im Bereich Schmerz. Lesen Sie auf ihrer Homepage u. a. die Stellungnahme zum erleichterten Cannabis-Einsatz.



www.neupsig.org

Die Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) präsentiert auf ihrer (englischsprachigen) Website vielfältige Materialien. Unter „Resources“ finden Sie z. B. mehrere Videos, u. a. zum zentralen neuropathischen Schmerz und der Untersuchung der Hirnnerven, der peripheren Nerven etc.



Erfolge bei Tropenkrankheiten

19-04-2017: Die WHO hat auf einem Treffen in Genf „beispiellose Erfolge“ im Kampf gegen Tropenkrankheiten berichtet. So seien allein 2015 etwa eine Milliarde Menschen gegen Neglected tropical diseases (NTD) behandelt oder geimpft worden. U. a. haben seit 2007 etwa 556 Mio. Menschen eine Elephantiasis-Prophylaxe erhalten und mehr als 114 Mio. mit Onchozerkose (Flussblindheit) eine Therapie. Neuerkrankungen an Schlafkrankheit wurden von 37 000 Fällen im Jahre 1999 auf unter 3000 Fälle im Jahre 2015 reduziert.

Eil-Exekutionen in Arkansas

17-04-2017: Die Auseinandersetzung um die hastig anberaumte Hinrichtungsserie im US-Bundesstaat Arkansas geht in die nächste Runde. Acht zum Tode Verurteilte sollten nach dem Willen des Gouverneurs Asa Hutchinson noch schnell exekutiert werden, bevor das Haltbarkeitsdatum des dafür benutzten Midazolam (Ende April) abläuft. Nun haben zwei Pharmaunternehmen gerichtlich geltend gemacht, dass Lieferverträge die Verwendung ihrer Medikamente für Exekutionen ausschließen. Letzter Stand: Eine der Hinrichtungen wurde in letzter Sekunde gestoppt.

Kanada will Cannabis generell freigeben

14-04-2017: In Kanada ist der Einsatz medizinischen Cannabis bereits erlaubt. Jetzt wurden die gesetzlichen Voraussetzungen geschaffen, Cannabis auch zu Genusszwecken (recreational use) zu legalisieren. Die Produktion soll unter staatlicher Aufsicht, die Verteilung unter Hoheit der Provinzen erfolgen. Das Mindestalter der Käufer soll 18 Jahre betragen. Angestrebt wird die Legalisierung für Juli 2018.

Krebsrate bei Kindern steigt

12-04-2017: Aktuelle Daten zeigen einen langsamen, aber sehr deutlichen Anstieg der Krebserkrankungen von Kindern weltweit, allen voran der Leukämien. Gegenüber den 1980er Jahren sind die Zahlen 2001–2010 insgesamt um 13% gestiegen. Aktuell beträgt die jährliche Krebsinzidenz 140 Erkrankungen unter einer Mio. Kindern und 185 unter einer Mio. Adoleszenten (15–19 Jahre). Davon sei nur ein Teil auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen, es handle sich um einen „echten“ Anstieg, so die International Agency for Research on Cancer (IARC). Ca. 20% aller pädiatrischen Krebsfälle betreffen das ZNS.

Schlaganfallrisiko bei dissezierendem Carotis-Aneurysma

Ergebnisse der CADISS-Studie und mehr...

Eine Dissektion zervikaler Arterien (CAD) ist eine wichtige Ursache für Schlaganfälle bei jungen Erwachsenen. Bei 13% bis 49% der CAD-Patienten liegt ein angiographisch nachweisbares dissezierendes Aneurysma (DA; auch „Pseudoaneurysma“) vor, dessen Bedeutung für das Schlaganfallrisiko allerdings unklar ist. Wie der natürliche Verlauf ist und welche Prognose die Patienten hinsichtlich eines Schlaganfalls haben, wurde anhand der Ergebnisse der CADISS-Studie und einer systematischen Literaturübersicht geprüft.

In die prospektive Multicenter-Studie Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) wurden 264 Patienten mit einer extrakranial gelegenen CAD eingeschlossen. Unter ihnen lag ein DA anfänglich bei 24 Patienten (9,1%) vor. Die Follow-up-Bildgebung nach drei Monaten (n = 248) ergab, dass 12 der 24 DA noch immer bestanden und sich darüber hinaus 24 neue DA entwickelt hatten. Auf beides hatte die Zuordnung zu einer der beiden medikamentösen Therapien (Thrombozytenhemmer: n = 139; Antikoaganzien: n = 109) ebenso wenig einen Einfluss wie Alter, Geschlecht, vaskuläre Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonus, Nikotinkonsum) und sonstige Variablen.

Während der zwölfmonatigen Nachbeobachtung trat ein – in allen Fällen ipsilateraler – Schlaganfall bei einem der insgesamt 48 Patienten mit DA und bei sieben der 216 Patienten ohne DA auf. Die alters- und geschlechtsadjustierte Odds Ratio betrug 0,84 (95%-KI: 0,10–7,31; $p = 0,88$), das Schlaganfall-Risiko war damit also praktisch unbeeinflusst. Die Zahl der Indexfälle war im Übrigen zu klein, um einen Einfluss der Thrombozytenhemmer- bzw. Anti-



koagulanzen-Therapie zu bestimmen.

Die CADISS-Ergebnisse wurden durch eine Übersicht der Autoren über die – zumeist retrospektiven – zwölf ausgewerteten Studien zum DA bestätigt: Hier ergab sich ein insgesamt ähnlich niedriges Schlaganfallrisiko und praktisch keine Evidenz für eine erhöhte Schlaganfallrate bei Patienten mit DA. In acht von neun Studien fand sich keine DA-Expansion, und in sieben Studien mit zusammen 323 DA-Patienten traten lediglich drei Schlaganfälle auf. **JL**

U Larsson SC et al.: Prognosis of carotid dissecting aneurysms: Results from CADISS and a systematic review. *Neurology* 2017; 88(7): 646-52
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170597

Frage 8: Das Schlaganfallrisiko ist nach den CADISS-Resultaten bei DA-Patienten

- A signifikant erhöht
- B tendenziell erhöht
- C praktisch unbeeinflusst
- D tendenziell verringert
- E signifikant verringert

Frage 9: Was beeinflusste Persistenz oder Neuentstehung eines DA am meisten?

- A Alter
- B Geschlecht
- C vaskuläre Risikofaktoren
- D Art der medikamentösen Therapie
- E keine Variable hatte einen Einfluss

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

KOMMENTAR

Die bisherige Studienlage zum prognostischen Stellenwert von DA ist unklar, einige Untersuchungen zeigen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, andere nicht. Die Resultate der prospektiven CADISS-Studie und des Review zeigen zum einen, dass die DA bei CAD-Patienten einer dynamischen Entwicklung unterliegen: Viele heilen spontan ab, aber es entstehen auch viele neue. Zum anderen ergab sich eine eher benigne Prognose der DA ohne relevantes Schlaganfallrisiko. Dies spricht dafür, Patienten mit DA erstrangig medikamentös zu behandeln und sie eher keinem operativen Eingriff zu unterziehen (zumal z. B. das Coiling ja selbst mit einem Schlaganfallrisiko behaftet ist). Einer jüngeren Studie zufolge werden derzeit etwa 20% der Betroffenen operiert (Stents und Coiling).

Querschnittsstudie bei Patienten mit Schizophrenie



Was erhöht die Lebensqualität, und was verringert sie?

In einer Querschnittsstudie untersuchten tschechische und slowakische Psychiater bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis die Lebensqualität in Abhängigkeit von klinischen und demographischen Variablen. Sie stellten fest, dass Persönlichkeitsmerkmale, Wahrnehmung und Verhaltensprobleme wichtig sind.

Die 52 ambulant behandelten Männer und Frauen wurden umfangreich untersucht. Zum Einsatz kamen das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) sowie diverse psychologische Skalen. Die Lebensqualität wurde mit dem Quality of Life Satisfaction and Enjoyment Questionnaire (Q-LES-Q) bestimmt.

Einen signifikant besseren Q-LES-Q-Summenwert wiesen jene Patienten auf, die in Beschäftigung standen ($n = 26$; 300,90 vs. 244,20; $p < 0,001$), mehr Hoffnung hatten (nach der Adult Dispositional Hope Scale, ADHS) sowie sich selbstbestimmter verhielten (nach dem Temperament and Character Inventory – Revised, TCI-R) und eine bessere Adhärenz mit der Medikation (nach dem Drug Attitude Inventory 10, DAI-10) zeigten.

Metaanalyse zur Schizophrenie-Behandlung

Mit zweitem Antipsychotikum augmentieren?

Die Metaanalyse eines internationalen Forscherteams widmete sich der Frage nach der Evidenz für eine Augmentation der antipsychotischen Therapie schizophrener Erkrankter Menschen mit einem zweiten Antipsychotikum. Gegenüber einer Monotherapie ergaben sich zumeist keinerlei Vorteile, eine Substanz ausgenommen...

Reagieren schizophrene erkrankte Patienten nicht adäquat auf eine Antipsychotika-Monotherapie, kann zur Augmentation ein zweites Antipsychotikum eingesetzt werden – doch Wirksamkeitsnachweise für diese Behandlungsoption fehlen. Zu diesem Thema wurden nun MEDLINE, PsycINFO und eine chinesische Datenbank systematisch durchsucht. Eingeschlossen wurden 31 randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens 20 Erwachsenen mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Erkrankung (insgesamt $n = 2073$). Primäre Endpunkte der metaanalytischen Auswertung waren die Reduktion der Gesamtsymptomatik und die Therapieresponse.

Hinsichtlich der Symptomreduktion ergab sich lediglich in den offenen Studien und solchen mit geringer Qualität eine signifikante Überlegenheit der Augmentation ($p < 0,001$) vs. Monotherapie, doch weder in den doppelblinden ($p = 0,120$) noch in hochwertigen Studien ($p = 0,226$). Auch bei den Responderraten wurde lediglich in den offenen und geringwertigen Studien ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Ansätzen festgestellt (Risk-Ratio: 1,19, $p = 0,061$), nicht jedoch in den doppelblinden und hochwertigen Studien

(je $p = 0,990$). Dies betraf auch die Studien zur Augmentation mit Clozapin.

In der Auswertung der einzelnen Wirkstoffe gab es allerdings eine kleine Ausnahme: Die Augmentation mit Aripiprazol ging gegenüber der Monotherapie mit anderen Antipsychotika mit einer signifikanten Reduktion der Negativsymptomatik einher ($p = 0,036$).

Bzüglich der depressiven Symptome zeigte sich kein Unterschied zwischen den Monotherapien und der augmentierten Behandlung. Anders bei den Nebenwirkungen: Obwohl die Rate an Therapieabbrüchen wegen schlechter Verträglichkeit oder aus einem anderen Grund sich in den Monotherapie- und Augmentationsgruppen insgesamt nicht unterschied, kam es unter der Augmentation mit D2-Antagonisten deutlich seltener zu Insomnien ($p = 0,028$), aber zu stärkeren Prolaktin-Anstiegen ($p = 0,015$). Die Augmentation mit Aripiprazol dagegen ging – außer mit einer deutlichen Gewichtsabnahme ($p = 0,030$) – mit reduzierten Prolaktin-Spiegeln ($p < 0,001$) einher. **GS**

M Galling B et al.: Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 2017; 16: 77-89

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170470

KOMMENTAR

Krankheitsschwere, komorbide depressive/ Angstsymptome, Antipsychotikum-Dosis und andere klinische Faktoren können die Lebensqualität von Schizophrenie-Patienten beeinflussen. Diese Studie zeigt, dass auch die Berücksichtigung individueller Persönlichkeitsmerkmale und Wahrnehmungsphänomene wie Selbststigmatisierung und die Einstellung gegenüber der Medikation hilfreich sein können, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

renz mit der Medikation (nach dem Drug Attitude Inventory 10, DAI-10) zeigten.

Umgekehrt war die Lebensqualität bei Patienten mit folgenden Merkmalen deutlich geringer: höhere Zahl psychiatrischer Klinikaufenthalte, längere Erkrankungsdauer, größere Krankheitsschwere (nach der Skala Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) und höhere Antipsychotika-Dosen (Antipsychotika-Index) auf der einen sowie ausgeprägtere Symptome der Depression (nach dem Beck Depression Inventory-II, BDI-II) und der Angst (Beck Anxiety Inventory, BAI) bzw. der sozialen Angst (nach der Liebowitz Social Anxiety Scale - Self-report, LSAS) auf der anderen Seite. Eine niedrigere Lebensqualität fand sich außerdem bei stärkerem Vermeidungsverhalten (Item der TCI-R) und stärkerer Selbststigmatisierung (nach dem Internalized Stigma of Mental Illness, ISMI).

Als wichtigste Einzelfaktoren für die Lebensqualität ergab die schrittweise Regressionsanalyse Beschäftigungsstatus, Depressivität (BDI-II), Haltung gegenüber der Einnahme der Medikamente (DAI-10), soziale Angst (LSAS) und Antipsychotika-Index sowie Vermeidungsverhalten und Selbstbestimmung. **JK**

S Vrbova K et al.: Quality of life, self-stigma, and hope in schizophrenia spectrum disorders: a cross-sectional study. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13: 567-76

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170598

Frage 10: Regressionsanalytisch wirkte sich welche Variable nicht(!) signifikant auf die Lebensqualität aus?

- A Beschäftigungsstatus
- B depressive Symptome
- C soziale Angst
- D Selbststigmatisierung
- E Vermeidungsverhalten

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

THERAPIEOPTIONEN

Umfassende Wirkung von MPH bei ADHS

■ Bei der ADHS Erwachsener ist Methylphenidat (MPH) eine bewährte Therapieoption und gilt wegen der gesicherten Evidenz auf Basis einer umfassenden Datenlage als therapeutischer Goldstandard. Die Zweiphasen-Galenik von retardiertem MPH (Methylphenidat: Medikinet® adult®; Medice) führt zu einer schnellen und lang anhaltenden Wirkstofffreisetzung. Bei bekannter Sicherheit und Verträglichkeit können neben den ADHS-Kernsymptomen auch weiterreichende Aspekte wie Emotionsregulation und Stress beeinflusst werden, so dass der Patienten alltägliche Herausforderungen besser bewältigen kann. Nicht zuletzt können durch MPH damit auch potenzielle Depressionsauslöser bei ADHS-Patienten reduziert werden.

CK-Akuttherapie mit Sumatriptan-Fertigpen

■ Cluster-Kopfschmerz (CK) gilt als die stärkste Kopfschmerzform. Zur Akuttherapie in der Attacke wird in der Leitlinie der DMKG Sumatriptan (6 mg subkutan) als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Der sofort gebrauchsfertige Sumatriptan-Hormosan Inject Fertigpen (Hormosan) bietet eine leitliniengerechte, sichere und auch praktische Attackenkupierung, deren Wirksamkeit schnell eintritt (in einer Doppelblindstudie wurde innerhalb von 15 Min. bei etwa 75% der Attacken Schmerzfremheit erreicht) und auch bei mehrmonatiger Anwendung nicht nachlässt. Aufgrund seiner guten Handhabbarkeit lässt sich der Fertigpen mit modernster Technologie auch unterwegs gut anwenden.

triptan-Hormosan Inject Fertigpen (Hormosan) bietet eine leitliniengerechte, sichere und auch praktische Attackenkupierung, deren Wirksamkeit schnell eintritt (in einer Doppelblindstudie wurde innerhalb von 15 Min. bei etwa 75% der Attacken Schmerzfremheit erreicht) und auch bei mehrmonatiger Anwendung nicht nachlässt. Aufgrund seiner guten Handhabbarkeit lässt sich der Fertigpen mit modernster Technologie auch unterwegs gut anwenden.

PHARMA NEU

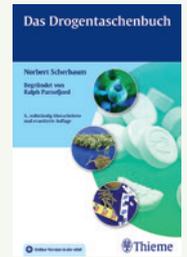
Everolimus bei TSC-assoziiierter Epilepsie

■ Die Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine relativ seltene genetische Systemerkrankung. Etwa 85% der Patienten entwickeln eine Epilepsie, meist im ersten Lebensjahr, die ohne adäquate Behandlung zu Entwicklungsverzögerungen führen kann. Unter Antiepileptika erreichen nur ca. 60% Anfallsfreiheit. Jetzt wurde die Zulassung von Everolimus (Votubia®-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Novartis) erweitert. Schon vorher das einzige zugelassene Medikament gegen nicht-karzinogene Hirn- und Nierentumoren bei TSC kann Everolimus damit als Begleittherapie von TSC-Patienten ab zwei

NEUE BÜCHER

Das Drogentaschenbuch

Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2016, 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 244 Seiten, 69 Abb., broschiert: Buch (ISBN: 978-3-13-118035-3): EUR [D] 39,99 / EUR [A] 41,10; E-Book (PDF; ISBN: 978-3-13-158035-1), E-Book (ePub) (ISBN: 978-3-13-168725-8); je EUR [D] 39,99 / EUR [A] 39,99



Komplett überarbeitet wurde „Das Drogentaschenbuch“ von Norbert Scherbaum neu aufgelegt. Es bietet eine umfangreiche Übersicht über alle in Europa gängigen psychoaktiven Substanzen und illegalen Drogen. Dies reicht von Amphetaminen über Cannabis, Opioiden, Kokain bis zur Tollkirsche und beinhaltet auch weniger geläufige Substanzen, darunter diverse Halluzinogene, z. B. Salvia divinorum.

Die gut strukturierten Einzelbeiträge enthalten Wirkmechanismus und Anwendung, akut und chronische psychische sowie akut und chronische körperliche Wirkungen und die Screening-Verfahren.

Das Buch ist auch digital verfügbar, sowohl als – downloadbares – E-Book (PDF) als auch online. Ohne Zusatzkosten ist sein Inhalt auf der Wissensplattform eRef abrufbar (Zugangscode im Buch).

Jahren eingesetzt werden, die unter assoziierten therapierefraktären partiellen epileptischen Anfällen leiden.

SERVICE

Digitale Angebote zur Schizophrenie

■ Otsuka Pharma und Lundbeck – Hersteller des Atypikums Aripiprazol-Depot (Ablify Maintena®) – unterstützen mit digitalen Angeboten die Therapie von Schizophrenie-Patienten und möchten die Kompetenz des gesamten Behandlungsteams fördern: Für medizinische Fachangestellte und Pflegepersonal wurde das modulare Schulungsprogramm „SKILL“ entwickelt. Sechs Fortbildungseinheiten vermitteln umfassende Einsichten in die Erkrankung, Therapieoptionen und die Kommunikation mit den Betroffenen (www.skill-online.de). Wertvolle Tipps für die Kommunikation finden Ärzte im Service-Programm „STEPS – Schritt für Schritt besser leben“ (www.meine-steps.de), das auch Patienten und Angehörige mit Materialien und nützlichen Links unterstützt. Weitere Informationen unter www.abilify-depot.de.

PERSPEKTIVE

FDA: Ocrelizumab bei PPMS zugelassen

■ Die US-amerikanische FDA hat mit dem monoklonalen Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche) jetzt das erste Medikament zugelassen, das in den USA sowohl bei schubförmigen als auch fortschreitenden Verlaufsformen der MS wie der primär progredienten MS (PPMS) eingesetzt werden kann. Der halbjährlich als Infusion verabreichte, CD-20 exprimierende B-Zellen depletierende Wirkstoff war nicht nur in den Studien OPERA I und II bei RRMS-Patienten erfolgreich. Er senkte in der ORATORIO-Studie auch die Behinderungsprogression bei PPMS-Patienten. In Europa entscheidet die EMA voraussichtlich noch in diesem Jahr über eine Zulassung von Ocrelizumab.

Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht: 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 22.-29. April 2017, Boston

CME: Neuer Zusammenhang entdeckt: Spielt Helicobacter pylori beim **Morbus Parkinson** eine Rolle?

CME: Frontale Lobektomie bei pharmakoresistenten **Epilepsie**-Kranken: Wie ist das neuropsychologische Outcome?

Multiple Sklerose: Kognitive Defizite und strukturelle Hirnveränderungen schon bei klinisch isoliertem Syndrom (KIS)

CME: **Suizidgedanken** bei Jugendlichen: Welche Effekte haben Substanzkonsum, Online-Aktivität und Psychopathologie?

CAVE: Neuer Cluster-Kopfschmerz nach **Carotis-Ektomie**

CME: Synukleinopathien: Neuropathologische und genetische Einflüsse auf **Demenz-Entstehung** und Überleben



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.
- 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.



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

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



Kennziffer: ND042017

VNR: 2760909007108480017

Einsendeschluss: 10.06.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Welcher Parameter war ...	S. 8	<input type="checkbox"/>				
2. Eine im Gesamthirn erhöhte ...	S. 10	<input type="checkbox"/>				
3. Das ZNS-Missbildungs-Risiko ...	S. 13	<input type="checkbox"/>				
4. Was stimmt nicht(!)? ...	S. 13	<input type="checkbox"/>				
5. Welche Nebenwirkung/Komplikation ...	S. 21	<input type="checkbox"/>				
6. Welches Prophylaktikum reduzierte ...	S. 22	<input type="checkbox"/>				
7. Bei ≥ 10 täglich eingenommenen ...	S. 23	<input type="checkbox"/>				
8. Das Schlaganfallrisiko ist ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
9. Was beeinflusste Persistenz ...	S. 24	<input type="checkbox"/>				
10. Regressionsanalytisch wirkte sich ...	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.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit XADAGO¹⁻³



XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- ▶ erhöht die tägliche On-Zeit signifikant²
- ▶ kontrolliert Dyskinesien signifikant³
- ▶ verbessert motorische Funktionen signifikant²

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

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