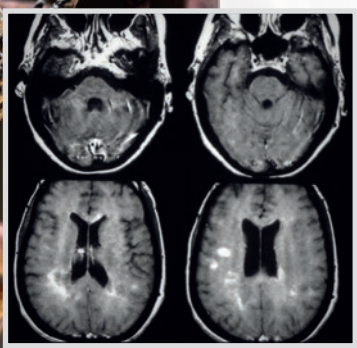
21. Jahrgang, 21. Februar 2018

1-2/2018

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



Was verursacht Psychosen?

In einem „Umbrella-Review" wurden 170 Einzelfaktoren auf ihre risikosteigernden und protektiven Effekte untersucht.

World Psychiatry 8

Stumme MS-Läsionen schaden der Kognition

Eine Längsschnittuntersuchung über zehn Jahre zeigt: Auch asymptomatische MS-Läsionen können die Kognition deutlich verschlechtern.

PLoS One 13

Kopfschmerz

Migräne: Empfehlungen zum Einsatz von Kontrazeptiva *J Headache Pain* 18

Affektive Störungen

Antidepressiva in der Schwangerschaft – Autismus beim Kind? *BMJ* 20

Schlaganfall

Neue US-Guidelines: State of the Art der Thrombolyse *Stroke* 28

Zertifizierte Continuous Medical Education CME Neuro-Depesche Fortbildung

1 x täglich

AUBAGIO®

teriflunomid 14 mg Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.

AUBAGIO® – damit das Leben wieder den Ton angibt.

- ✓ **53 %** Reduktion der Schübe mit Residuen#,a,b,1
- ✓ **46 %** Reduktion der Behinderungsprogression bei aktiverer MS*,b,c,2
- ✓ **80 %** Reduktion der Gd+ aufnehmenden T1-Läsionen b,3

Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5 % bzw. 36,3 %.[3,4] Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. ***** Bei Patienten mit ≥ 2 Schüben im Jahr vor Studienbeginn. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5 %.[3,4] Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppen-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. [a] Schübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führen (beurteilt durch den Prüfarzt) [b] im Vergleich zu Placebo [c] Behinderungsprogression: über 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS um mindestens 1,0 Punkte (mindestens 0,5 Punkte bei EDSS > 5,5).

1 Macdonell R et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P1095. **2** Kappos L et al., Mult Scler 2013;19:(S1)74–558, P618. **3** O'Connor P et al., N Engl J Med 2011;365(14):1293–1303. **4** Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014;13(3):247–256.

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverlässige Empfängnisschutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** B. Pat. > 65 J. m. Vors. anw. Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10-18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0-10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. Wirkst. wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhöh. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöh. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3-fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erhebl. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäß. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Über interstit. Lungenerkrank. (ILD) nach Markteinführ. wurde berichtet. ILD kann akut zu jedem Zeitpkt. d. Behandlg. auftreten u. ein variab. klin. Erscheinungsbild aufw. Tödl. Verlauf mögl. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Therapieabbr. u. beschleun. Eliminat. erwägen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, TEN) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzügl. abbrechen, unverzügl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Rate!). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsyst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. B. Messung d. ionisierten Kalziumspieg. falsch niedrige Werte mögl. Im Zweifel d. Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspieg. best. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroentritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Nicht bek.: schwere Infekt. einschl. Sepsis. Blut, Lymphsyst.: Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). Immunsyst.: Häufig leichte allerg. Reakt. Nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. Psyche: Häufig Angst. Nerven: Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. Herz: Häufig Palpitationen. Gefäße: Häufig Hypertonie. Atemw., Brustr., Mediast.: Nicht bek. interstit. Lungenerkrankg. GIT: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrech., Zahnschm. Nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. Leber/Galle: Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht. Nicht bek. akute Hepatitis. Haut, Unterhautzellgew.: Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Nicht bekannt: schwere Hautreakt., Nagelerkrank. Skelettmskl., Bindegew., Knochen: Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. Niere, Harnwege: Häufig Pollakisurie. Geschlechtsorg., Brustdrüse: Häufig Menorrhagie. Allgemein: Häufig Schmerz. Nicht bek. Asthenie. Untersuch.: Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinen-Phosphokinasewerte im Blut. Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplikat.: Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe,** 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Juni 2017 (GZDE.AUBA.17.07.0483)

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

1701_AUB_A–GZDE.AUBA.17.07.0521

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

Und was ist für die Gesundheit drin?

Liebe Leserin, lieber Leser,

es freut mich sehr, Sie im neuen Jahr an dieser Stelle begrüßen zu dürfen! Die Koalitionsverhandlungen zwischen CDU/CSU und der SPD sind in aller Munde, der Koalitionsvertrag im Volltext auf vielen verschiedenen Websites einsehbar. Etliche Aspekte werden von den beteiligten Parteien, von der Öffentlichkeit und auch von Gesundheitsexperten und „Würdenträgern“ sehr kritisch gesehen – und teils diametral entgegengesetzt bewertet. Eine gemäßigte (oder vielleicht auch nur diplomatische) Position nimmt Bundesärztekammer-Präsident Prof. Frank Ulrich Montgomery in einer ersten Stellungnahme ein: „Der Koalitionsvertrag setzt beim Thema Gesundheit an vielen Stellen durchaus richtige Akzente.” Und er bietet der Politik die konstruktive Mitarbeit an, ebenso wie die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Ins gleiche (unverbindliche) Horn stößt der 2. Vorsitzende des Marburger Bundes (MB) Andreas Botzlar: „Viele gute Ansätze.“ Äußerst kritisch dagegen sind die Reaktion vom Vorsitzenden des Hartmannbundes, Dr. Klaus Reinhardt, der von einer „Destabilisierung des Zwei-Säulen-Modells des deutschen Gesundheitswesens“ sprach, und vom Bundesvorsitzenden des NAV-Virchow-Bundes, Dr. Dirk Heinrich, der mit „Freiheitsgrade, die unser weltbestes Gesundheitssystem bislang ausmachten, werden abgeschafft“, zitiert wird. Er sieht den Koalitionsvertrag gar als „Totenschein für die Selbstverwaltung und die ärztliche Freiberuflichkeit”. Gerade die geplante Angleichung der ärztlichen Honorierung wird uns wohl noch eine ganze Weile beschäftigen ...

Nicht mehr in dieses Heft geschafft hat es ein Positionspapier der American Psychiatric Association (APA): Die US-Psychiater fordern ihre Kollegen unmissverständlich auf, sich stärker um die körperliche Gesundheit ihrer Patienten zu kümmern. Menschen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen sterben durchschnittlich immer noch 15 bis 25 Jahre früher als ihre Altersgenossen. Die gleiche Stoßrichtung wie das „White paper“ der APA haben einige Referate in diesem Heft: So zum Diabetes-Risiko unter atypischen Antipsychotika *(S. 9)* und zum Schlaganfallrisiko von Migräne-Patientinnen unter hormonellen Kontrazeptiva *(S. 18)*. Letztere fallen – neben Antidepressiva *(S. 20)* – noch in einer weiteren Hinsicht negativ auf *(S. 21)*. Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen eine anregende Lektüre und trotz aller „CAVE‘s“ frohen Mut!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de

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

&

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

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

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

CAVE: Das Risiko für einen Typ-2-Diabetes ist unter verschiedenen Antipsychotika erhöht. Die Ergebnisse der Metaanalyse sollte im Behandlungsalltag berücksichtigt werden. **Seite 9**

Hirsch L et al.: Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. Drug Saf 2017; 40(9): 771-81/bmj.j2708]

Wie groß ist die Verletzungsgefahr bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS? Und spielt die medikamentöse Behandlung eine Rolle? Dazu eine Metaanalyse. **Seite 16**

Ruiz-Goikoetxea M et al.: Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2018; 84: 63-71

DIE DRITTE SEITE

Jemen: Bürgerkrieg, Cholera, Hunger: Wohl die schwerste humanitäre Krise weltweit 6

Nach Vorstoß der EU-Kommission: Heiße Debatte um EU-einheitliche Bewertung 6

„Safer Internet Day": BZgA warnt vor wachsenden Suchtrisiken durch Online-Glückspiele und Computergames 6

SCHIZOPHRENIE

▶ **CME:** „Umbrella-Review": Was verursacht Psychosen? 8

▶ **CME:** MST bei therapierefraktärer Schizophrenie: Höhere BPRS-Werte, bessere Lebensqualität 8

CAVE: Das Risiko für einen Typ-2-Diabetes ist teils klar erhöht 9

Von der Kindheit zum Erwachsenenalter: So verändert sich die Kognition im Verlauf 9

MULTIPLE SKLEROSE

Deutsche Praxisdaten: Niedrige Biotin-Spiegel bei 40% der Patienten 12

Auch bei MS„Time is brain": Perspektiven der Impulstherapie mit Alemtuzumab 12

Zehnjahresdaten belegen frühe Defizite und Progression: Stumme MS-Läsionen verschlechtern Kognition 13

Neuer oraler S1P-Rezeptor-Modulator bei schubförmiger MS: Aktuelle Phase-III-Daten zu Ozanimod 13

ADHS

▶ **CME:** Metaanalyse zur ADHS: Verletzungsgefahr bei behandelten und nicht-behandelten Kindern und Jugendlichen 16

KOPFSCHMERZ

Schlaganfallgefahr: Aktuelle Empfehlungen zur Kontrazeptiva-Verordnung 18

Chronischer Cluster-Kopfschmerz: Das optimale Vorgehen bei tiefer Hirnstimulation (THS) 19

Stellenwert, Chancen und Risiken: CGRP-Antikörper zur Migräneprävention 19

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

▶ **CME:** Antidepressiva in der Schwangerschaft. CAVE: Autismus-Risiko beim Kind? 20

Bipolar-II-Störung und unipolare Depression: Kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich 20

Große Studie in Dänemark. CAVE: Suizidrisiko durch die Pille und andere hormonelle Kontrazeptiva 21

DEMENZIELLE SYNDROME

▶ **CME:** Kognitives Training am Computer: Demenz-Inzidenz um ein Drittel verringert 22

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Parkinson-Patienten kognitiv getestet: Korrelieren subjektive und objektive Defizite? 24

Metaanalyse zu L-Dopa-induzierten Dyskinesien: Adenosin-A_{2A}-Antagonisten im Tiermodell 25

Safinamid bei Morbus Parkinson: Stimmung und Depression anhaltend gebessert 25

EPILEPSIE

▶ **CME:** Bevölkerungsbasierte Längsschnittstudie: Therapie und Ressourcennutzung bei therapierefraktärer Epilepsie 26

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

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

Foto: Titelbild: nobeastsofierce – Fotolia.de; mauritius images, Seiten 4 und 5: Piotr Adamowicz – Fotolia.com, soupstock – Fotolia.com, runzelkorn – Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Was geschieht mit dem sich entwickelnden Gehirn, wenn Jugendliche oder sogar Kinder beginnen, Alkohol zu konsumieren? Die Konsequenzen sind schwerer als erwartet.

Seite 33

Dunietz GL et al.: Restless legs syndrome and sleep-wake disturbances in pregnancy. J Clin Sleep Med 2017; 13(7): 863-70

STATE OF THE ART

US-Leitlinie veröffentlicht – Neues zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls: Thrombolyse **28**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** RUN DMC über neun Jahre: Klare Progression der zerebralen Mikroangiopathie **29**

▶ **CME:** Thrombektomie bei Schlaganfall: Zeitfenster bis zu 24 Stunden? **29**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

▶ **CME:** Prävalenz und Korrelationen: Schwere Depressionen und Schlafprobleme **30**

VARIA

Neu bei Glioblastom: Mit TTF die Überlebenszeiten verlängert **32**

Immunglobuline: Wirksame CIDP-Therapie mit IVIG – und bald auch mit SCIG? **32**

SUCHT

Alkoholkonsum bei Jugendlichen: Hirnentwicklung signifikant gestört – besonders im Frontalkortex **33**

IM FOKUS **16**

BESTELLCOUPON **21**

SITE SEEING **22**

STENO **26**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **30**

IMPRESSUM **33**

MED-INFO **34**

▶ **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **35**

Gehirn-Doping

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

Jemen: Bürgerkrieg, Cholera, Hunger

Wohl die schwerste humanitäre Krise weltweit

Der aktuell wohl dramatischste Krisenherd der Welt befindet sich im Jemen, dem bettelarmen Land am Horn von Afrika. Zwei Beiträge – im *Lancet* und im *N Engl J Med* – beschreiben die Situation. Die Gesundheitsversorgung ist katastrophal. Etwa 21 der 25 Mio. Bewohner benötigen humanitäre Hilfe.

Seit den 1980er Jahren war der Jemen Cholera-frei. Okt. 2016 hat sich Vibrio cholerae O1 über praktisch das ganze Land ausgebreitet. Ende 2017 sollen nach Angaben der WHO mehr als 960 000 Menschen erkrankt und bereits mehr als 2200 gestorben sein – zusätzlich zu den mehr als 10 000 Toten des Bürgerkriegs. Weiterhin werden Hunderte, wenn nicht gar Tausende Verdachtsfälle täglich gemeldet. 7 bis 14 Mio. Menschen könnten infiziert sein. Massenimpfungen, so denn genug Vakzin-Dosen verfügbar wären, sind wegen der Kriegssituation kaum zu organisieren.

Denn die Gesundheitsversorgung liegt am Boden. Luftangriffe haben etwa die Hälfte aller Krankenhäuser und Hospitäler zerstört. Etwa 30 000 Gesundheitsarbeiter wurden im letzten Jahr nicht bezahlt, viele haben das Land verlassen.

In dem ohnehin äußerst wasserarmen Land haben Kriegshandlungen die hygienischen Verhältnisse noch dramatisch verschlechtert. Die WHO schätzt, dass 15 Mio. Menschen keinen Zugang zu einer medizinischen Grundversorgung, zu Trinkwasser und sanitären Anlagen haben. 17 Mio. haben keine gesicherte Ernährung, sieben Mio. leiden Hunger, und etwa zwei Mio. Kinder sind unterernährt. Die WHO spricht mit Blick auf den Jemen von einer der schwersten humanitären Krisen weltweit. Viele Organisationen bitten um Spenden, z. B. Rotes Kreuz, Roter Halbmond und die UNHCR, eine der wenigen humanitären Organisationen, die noch im Jemen vertreten sind. **JL**

S Qadri F et al.: Cholera in Yemen – an old foe rearing its ugly head. N Engl J Med 2017; 377(21): 2005-7 und Devi S: Millions in need of humanitarian assistance in Yemen. Lancet 2017; 390(10112): e50 [Epub 9. Dez. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33250-6

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180365

BzGA warnt:

Online-Sucht wächst

In einer Pressemitteilung zum Internet Safe Day am 2. Feb. 2018 warnt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) vor wachsenden Suchtrisiken in der Bevölkerung: Das Angebot an Online-Glücksspielen und auch an Computergames wächst und wächst …

Online-Glücksspiele wie Poker, Casinospiele oder Sportwetten sind offenbar profitable Unternehmungen, die rund um die Uhr per PC, Tablet oder Smartphone verfügbar sind. So liegt die Zahl der Teilnehmer nach den Resultaten einer bundesweiten Repräsentativbefragung der BZgA bei derzeit ca. 725 000.

Diese Befragungsdaten belegen zudem, dass eine „problematische Nutzung" von Internetangeboten und Computerspielen unter jungen Menschen hierzulande ausgesprochen verbreitet ist: So nutzen 14,9% der jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 25 Jahren und sogar 22,4% der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren die Angebote exzessiv. Sie riskieren damit gesundheitliche Schäden, den Verlust sozialer Kontakte und andere negative Folgen.

„Aufgrund der rasanten digitalen Entwicklung [...] müssen Kinder und Jugendliche umfassender geschützt werden", erklärt die Drogenbeauftragte *Marlene Mortler*. „Um ein problematisches Spielverhalten frühzeitig zu verhindern, müssen sowohl die rechtlichen Rahmenbedingungen geklärt sein als auch Aufklärung und Jugendschutz gestärkt werden. Außerdem ist es höchste Zeit, dass sich die zuständigen Länder endlich auf eine Novelle des Glücksspielstaatsvertrages einigen".

Weitere Informationen finden Sie auf *www.bzga.de* sowie auf *www.check-dein-spiel.de* (inkl. Selbsttest zur Online-Gefährdung).

Nach Vorstoß der EU-Kommission

Heiße Debatte um EU-einheitliche Bewertung

Die EU-Kommission hat Ende Januar 2018 eine „verstärkte Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien in der EU vorgeschlagen". Dies läuft u.a. auf eine EU-weit einheitliche Nutzenbewertung von Arzneimitteln hinaus, die sehr umstritten ist: IQWiG, GKV-Spitzenverband und G-BA sind dagegen, der vfa und der Europäische Verbraucherverband (BEUC) dafür. Es regnet Pressemitteilungen.

Die 2011 durch das AMNOG eingeführte Nutzenbewertung ist häufig Gegenstand der Kritik. Nach Wunsch der EU-Kommission soll zukünftig die (vereinheitlichte) Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten auf EU-Ebene erfolgen. Damit sollen Ineffizienz, Doppelarbeit und Zeitverzögerung bei den bislang national unterschiedlichen Verfahren verringert werden.

Wie der G-BA-Vorsitzende *Prof. Josef Hecken* erläutert, sieht der Regelungsvorstoß vor, „die HTA-Bewertung von zentral zugelassenen Arzneimitteln sowie Medizinprodukten [...] in Form einer vergleichenden Bewertung gegenüber einem medizinischen Standard („Standard of care") im Sinne einer medizinischen Nutzenbewertung auf eine zentral auf EU-Ebene einzurichtende HTA-Organisation zu übertragen und die Ergebnisse der HTA-Bewertung gegenüber den Mitgliedsländern als verbindlich für die nationalen Krankenversicherungs- und Sozialversicherungssysteme vorzugeben". Er sieht die Gefahr, dass die nationalen Besonderheiten verwischt werden und bei uns „die hohe Qualität der Versorgung leidet."

Dem hält *Birgit Fischer*, Hauptgeschäftsführerin des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) entgegen: „Vor allem die engere Verzahnung von Zulassungsbehörden und Nutzenbewertungsinstanzen im Arzneimittelsektor wäre ein echter Schritt nach vorne." Ein Konsens, wie Arzneimittelmittelstudien gestaltet sein sollten, würde allen Beteiligten bei der Umsetzung helfen, so *Fischer.*

Die Stellungnahme der EU finden Sie unter *http://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-486_de.htm;* die zahlreichen übrigen Meldungen nach kurzer Internet-Recherche. **HL**

Foto: Ezume Images – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

„Umbrella-Review"

Was verursacht Psychosen?

Unter diesem Titel veröffentlichte eine internationale Arbeitsgruppe eine Übersichtsarbeit zu den derzeit bekannten protektiven und Risikofaktoren für psychotische Erkrankungen. Die 170 geprüften Einzelfaktoren erhielten unterschiedliche Evidenzgrade.

Für das „Umbrella"-Review wurden 55 Metaanalysen/systematische Übersichtsarbeiten ausgewertet, die Daten aus insgesamt 683 Einzelstudien (1965 – Jan. 2017) beinhalteten. Für 170 fragliche Psychose-relevanten Einzelfaktoren wurde – nach einer mehrschichtigen Systematik – der jeweilige Grad an Evidenz bestimmt („convincing", „highly suggestive", „suggestive", „weak" und „non-significant")

Eine überzeugende („convincing") Evidenz bestand nur für zwei Einzelfaktoren: der durch einen psychotisch erkrankten nahen Verwandten definierte „Ultra-high-risk state for psychosis" (Odds Ratio [OR]: 9,32; 95%-KI: 4,91–17,72) und schwarz-karibische Ethnie in England (OR: 4,87; 95%-KI: 3,96–6,00).

Sechs Faktoren schienen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit relevant zu sein („highly suggestive of"): Risikosteigernd waren ethnische Minorität außerhalb ethnisch geprägter Viertel (OR: 3,71), Migrant der 2. Generation (OR: 1,68), anhedone Persönlichkeit (OR: 5,41) und kleine körperliche Anomalien (OR: 5,30). Schützend waren prämorbider IQ (OR: 0,47) und olfaktorische Unterscheidungsleistung (OR: 0,19).

Und neun weitere Faktoren zeigten eine gewisse (risikosteigernde) Einflusswahrscheinlichkeit („suggestive of"): Urbanität (OR: 2,19), ethnische Minorität innerhalb ethnisch geprägter Viertel (OR: 2,11), Migrant der 1. Generation (OR: 2,10), nordafrikanischer Immigrant in Europa (OR: 2,22), Geburt im Winter/Frühling (in der nördlichen Hemisphäre) (OR: 1,04), sozialer Rückzug als Kind (OR: 2,91), Traumatisierung in der Kindheit (OR: 2,87), IgG-Antikörper gegen Toxoplasma gondii (OR: 1,82) und Linkshändigkeit (OR: 1,58).

Bei der als Sensitivitätsanalyse dienenden Betrachtung nur der prospektiven Studien bestand nur für den „Ultra-high-risk state" eine überzeugende und nur für die Urbanität eine gewisse Evidenz. Ohne Evidenz-Zuteilung erhöhten u. a. männliches Geschlecht und jüngeres Alter (< 35 Jahren) das Psychose-Risiko. **JL**

U Radua J et al.: What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. World Psychiatry 2018; 17(1): 49-66

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180316

Frage 1: Der Psychose-relevante Einzelfaktor mit höchster Evidenz war

- ☐ **A** schwarz-karibische Ethnie (in England)
- ☐ **B** „Ultra-high-risk state"
- ☐ **C** anhedone Persönlichkeit
- ☐ **D** kleine körperliche Anomalien
- ☐ **E** Urbanität

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

MST bei therapierefraktärer Schizophrenie

Bessere BPRS-Scores, höhere Lebensqualität

Die Magnetic seizure therapy (MST) ist ein vielversprechendes neues Neuromodulationsverfahren. Nachdem die Technik in Studien bei depressiven Patienten – bei guter Verträglichkeit – zu klinischen Besserungen geführt hat, wurde sie nun erstmals bei therapieresistenten Patienten mit Schizophrenie eingesetzt.

In die offene Pilotstudie wurden acht schizophren oder schizoaffektiv erkrankte, mehrfach erfolglos antipsychotisch vorbehandelte Patienten (durchschnittlich 46 Jahre alt) aufgenommen. Ihre Symptome waren mittelschwer bis schwer (Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS]-Score ≥ 37). Die MST wurden zwei- bis dreimal wöchentlich in bis zu 24 Sitzungen angewendet. Vier Patienten beendeten die Studie protokollgemäß.

Outcome-Parameter waren Veränderungen der BPRS-Werte und der Lebensqualität nach dem Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q). Außerdem wurden mögliche kognitionsverschlechternde Effekte der MST anhand einer neuropsychologischen Testbatterie, des Autobiographical Memory Inventory (AMI) und des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) untersucht.

Alle acht Patienten erfuhren durch die Behandlung eine signifikante klinische BPRS-Besserung und eine deutliche Zunahme der Lebensqualität. Drei Patienten erreichten sogar die (vorab definierten) Kriterien für eine Remission (BPRS-Summenwert ≤ 25) und ein weiterer die Response-Kriterien (BPRS-Besserung ≥ 25% vs. Baseline).

Die AMI-Scores gingen leicht (aber signifikant) zurück, doch der prä/post-Vergleich der übrigen Tests zeigte keine kognitiven Nebenwirkungen der MST. **JL**

S Tang VM et al.: Magnetic seizure therapy in treatment-resistant schizophrenia: a pilot study. Front Psychiatry 2018; 8: 310 [Epub 16. Jan.; doi: 10.3389/fpsyt.2017.00310]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180317

KOMMENTAR

Die transkraniale Magnetstimulation erzeugt generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die fokale Hochfrequenzstimulation spart aber, anders als die Elektrokrampftherapie (EKT), den kognitionsrelevanten tiefen Temporallappen aus. Da die Wirksamkeit hoch und die Nebenwirkungen in den Augen der Autoren vernachlässigbar waren, empfehlen sie die Überprüfung in größeren Studien.

Frage 2: Wie viele der acht Patienten erreichten nach BPRS eine Remission?

- ☐ **A** einer
- ☐ **B** zwei
- ☐ **C** drei
- ☐ **D** vier
- ☐ **E** sechs

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: mauritius images

®GFI. Der Medizin-Verlag

Diverse Antipsychotika geprüft

CAVE: Das Risiko für einen Typ-2-Diabetes ist teils klar erhöht

Aus randomisierten, kontrollierten Studien liegen klare Hinweise vor, dass die Einnahme einiger atypischer Antipsychotika mit unerwünschten metabolischen Effekten einhergehen kann, die ein metabolisches Syndrom oder sogar einen Typ-2-Diabetes begünstigen können. Es stellt sich die Frage, ob sich diese Stoffwechselauswirkungen im Behandlungsalltag in gleichem Maße einstellen. Die Situation erhellte jetzt ein Review aus Kanada.

Die nach kritischer Prüfung für die Auswertung ausgewählten bevölkerungsbasierten Studien mussten mindestens einen metabolischen Ergebnisparameter wie Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), Dyslipidämie, Übergewicht/BMI, Bluthochdruck oder metabolisches Syndrom aufweisen. Insgesamt wurden 15 Studien ausgewertet, in denen die Atypika Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon eingesetzt worden waren. T2DM war der am häufigsten erfasste metabolische Outcome-Parameter.

Metabolische Nebenwirkungen einschließlich T2DM-Inzidenz waren unter Olanzapin und Clozapin am häufigsten. So war Olanzapin in sieben von neun Studien, Clozapin in drei von vier Studien mit T2DM assoziiert. Für die beiden Atypika Risperidon und Quetiapin war die Evidenz für einen derartigen – vermutlich eher mittelgradigen als starken – Zusammenhang nicht eindeutig. Beispielsweise zeigten für Risperidon fünf Studien einen Zusammenhang mit T2DM und vier nicht.

Die Autoren bedauern, dass andere metabolische Outcome-Parameter als T2DM nur in wenigen Studien erhoben worden waren, so dass zu wenig Evidenz besteht, die Stoffwechseleffekte der übrigen Atypika im klinischen Alltag einschätzen zu können. Insbesondere zu Aripiprazol und Ziprasidon (je 2 Studien mit gemischten Ergebnissen) lagen nicht genug Daten für eine robuste Analyse vor. **HL**

KOMMENTAR

Der Einsatz atypischer Antipsychotika einschließlich ihrer off-label-Verordnung weitet sich weltweit immer stärker aus. Während die Einnahme von Clozapin und Olanzapin wie erwartet auch im klinischen Alltag stärker mit metabolischen Nebenwirkungen, i.e. Typ-2-Diabetes, einherging als die übrigen untersuchten Atypika, war die Lage für Letztere weniger klar. Die Autoren empfehlen, metabolische Nebenwirkungen sorgfältig zu monitoren – und weitere Studien zu der Fragestellung durchzuführen.

Hirsch L et al.: Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. Drug Saf 2017; 40(9): 771-81

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180367

Von der Kindheit zum Erwachsenenalter

So verändert sich die Kognition im Verlauf

Kognitive Dysfunktionen sind ein Kernmerkmal der Schizophrenie. Wie sich die einzelnen kognitiven Fähigkeiten der Patienten von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter verändern, wurde jetzt im Rahmen der prospektiven Geburtskohortenstudie Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) erforscht.

In ALSPAC wurden alle 4322 (vom 1. April 1991 bis 31. Dez. 1992) im englischen Avon Lebendgeborenen eingeschlossen. Sie konnten im Alter von 18 Monaten (n = 511) sowie von vier (n = 483), acht (n = 3930), 15 (n = 3783) und 20 (n = 257) Jahren kognitiv getestet und mit 18 Jahren psychiatrisch untersucht werden.

Outcome-Parameter waren u. a. verbaler, non-verbaler und Gesamt-IQ zu allen Untersuchungszeitpunkten sowie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, sprachliche und visuell-räumliche Fähigkeiten und Aufmerksamkeit im Alter von acht und 20 Jahren.

Unterschieden nach psychiatrischen Diagnosen ergaben sich u. a. folgende Zusammenhänge: Personen mit psychotischer Erkrankung zeigten zwischen 18 Monaten und 20 Jahren kontinuierlich zunehmende Defizite im Gesamt-IQ (Effektgröße nach Cohen's d [ESΔ]: -1,09, $p = 0,02$) und im non-verbalen IQ (ESΔ: -0,94, $p = 0,008$). Bei Personen mit einer Depression allein nahmen die Defizite in diesem Intervall im nonverbalen IQ signifikant, aber nur leicht zu (ESΔ: -0,29, $p = 0,04$)

Zwischen acht und 20 Jahren zeigte die Gruppe der Psychose-Kranken in allen neuropsychologischen Domänen Entwicklungsverzögerungen: Im Verlauf stark zunehmend waren dabei die Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, (ESΔ: -0,68, $p = 0,001$), dem Arbeitsgedächtnis (ESΔ: -0,59, $p = 0,004$) und der Aufmerksamkeit (ESΔ: -0,44, $p = 0,001$), während sich die erheblichen Beeinträchtigungen von Sprache (ES: -0,87, $p = 0,005$) und visuospatialen Fähigkeiten (ES: -0,90, $p = 0,001$) als weitgehend statisch erwiesen.

Bei dem Personenkreis mit psychotischen Erfahrungen erreichten die durchaus vorhandenen kognitiven Defizite in diversen Domänen (nach Bonferroni-Korrektur) keine Signifikanz – und bei den Personen mit einer Psychose plus Depression ergaben sich kaum Hinweise auf relevante kognitive Defizite. **HL**

KOMMENTAR

Bei Psychose-Kranken kommt es in den ersten beiden Lebensjahrzehnten zu dynamischen Entwicklungsstörungen, die verbale und nonverbale Fähigkeiten betreffen, und zu zunehmenden Dysfunktionen führen. Verbale Funktionen scheinen schon in der frühen Kindheit betroffen und sich danach relativ zu stabilisieren, während non-verbale Funktionen von der Kindheit über die Adoleszenz bis ins junge Erwachsenenalter zunehmen. Die Zusammenhänge sprechen für frühe, kognitionsfördernde Interventionen.

Mollon J et al.: Course of cognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. JAMA Psychiatry 2018 [Epub 31. Jan.; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4327]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180368

Foto: Piotr Adamowicz – Fotolia.com

Jetzt in der EU zugelassen: Ocrelizumab (Ocrevus®)

Hoch wirksame B-Zell-Therapie der RMS – und erstmals auch der PPMS

B-Lymphozyten spielen in der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) eine zentrale Rolle. Im Januar 2018 wurde EU-weit der gegen CD20-exprimierende B-Zellen gerichtete Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®▼) zugelassen. Die Therapie hat sich nicht nur bei Patienten mit schubförmiger MS (RMS*) als wirksam erwiesen, sondern entfaltete erstmals auch bei Patienten mit einer primär progredienten MS (PPMS) signifikante Therapieeffekte. Daten vom 7. Joint ECTRIMS/ACTRIMS-Meeting 2017 zeigen, dass das Nutzen-Risiko-Profil dieser zielgerichteten MS-Therapie auch bei fortgesetzter Behandlung günstig ist – und dass u. a. auch die Fatigue von PPMS-Patienten günstig beeinflusst wird.

OPERA I und II: Kontrolle der Krankheitsaktivität bei RMS

In den identisch aufgebauten doppelblinden Phase-III-Studien OPERA I und II[3] mit 1656 RMS-Patienten war Ocrelizumab (initial je 300 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen, danach 600 mg alle 6 Monate) bei den klinischen Endpunkten signifikant wirksamer als 3 x wöchentl. 44 µg Interferon beta 1a s.c. (IFNβ): Nach 96 Wochen lag die jährliche Schubrate (ARR) um 46% bzw. 47% niedriger (je $p < 0{,}001$). In der Intention-to-treat-Population wurde das Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (Confirmed Disability Progression, CDP) vs. IFNβ signifikant um je 40% verringert *(Abb.1)*. Zudem war der Anteil an Patienten mit einer nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigten EDSS-Besserung unter Ocrelizumab signifikant höher (+33% bzw. +36%). Die MRT-Befunde untermauern die Wirksamkeit: Gegenüber dem Komparator ergab sich in OPERA I bzw. II über 96 Wochen eine überaus deutliche Verringerung der Zahl Gd-aufnehmender (Gd^+) Läsionen um 94% bzw. 95% und neuer/vergrößerter T2-Läsionen um 77% bzw. 83%. Bereits nach 48 Wochen hatten Patienten unter Ocrelizumab nahezu keine neuen Gd^+- und T2-Läsionen mehr gezeigt.[3] Am Ende war der Anteil an Patienten mit dem Status NEDA („No Evidence of Disease Activity") unter dem anti-CD20-Antikörper um 75% höher als unter IFNβ.[4]

Post-hoc-Analysen bestätigen den klinischen Nutzen

Post-hoc-Analysen der OPERA-I- und -II-Daten zufolge konnte die Therapie mit Ocrelizumab auch das Risiko für das Erreichen der relevanten EDSS-Meilensteine 4,0 (Gehstrecke < 500 m) und 6,0 (< 100 m, einseitige Gehhilfe notwendig) gegenüber IFNβ um ca. 60% verringern.[5] Ferner belegen beim 7. ECTRIMS/ACTRIMS präsentierte Subgruppen-Analysen, dass Ocrelizumab in allen (nach Alter, Behinderungsgrad, Schubaktivität, MRT-Aktivität etc.) gebildeten Subgruppen IFNβ in der ARR-Reduktion und im Erreichen des NEDA-Status stets überlegen war.[6,7]

Außerdem zeigen die offenen Verlängerungsphasen der beiden RMS-Zulassungsstudien, dass die mit Ocrelizumab über 48 Wochen weiterbehandelten Patienten von einer gleichbleibend niedrigen Schubrate

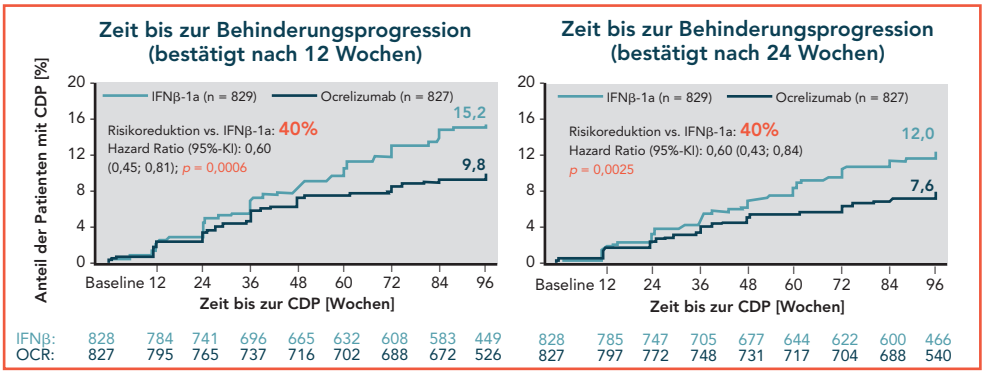


Abb. 1: Nach den kombinierten OPERA-I- und -II-Daten wurde unter Ocrelizumab das Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte CDP vs. IFNβ-1a (s.c.) um jeweils 40% reduziert. Abb. mod. nach [3]

Hintergrund und Fakten

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ocrelizumab bindet spezifisch an CD20-exprimierende B-Zellen. Durch diese selektive Bindung können weitreichende immunmodulierende Effekte erzielt werden, die den Verlauf der MS günstig beeinflussen können.[1] Wichtige Funktionen des Immunsystems bleiben erhalten. Die wichtigsten klinisch und praktisch relevanten Merkmale von Ocrelizumab sind:

- Wirksamkeit bei RMS* und PPMS
- Günstiges Verträglichkeitsprofil (u. a. keine opportunistischen Infektionen und keine erhöhten Malignomraten)
- Verabreichung alle 6 Monate als intravenöse Infusion
- Kein therapiebezogenes Monitoring vorgeschrieben

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit **RMS mit aktiver Erkrankung**, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, und jenen mit **früher PPMS**, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.[2]

▼ *Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).*

und Läsionsaktivität profitierten.[8] Bei den nach 96 Wochen von IFNβ auf Ocrelizumab umgestellten Patienten gingen Schubrate und MRT-Aktivität deutlich zurück und waren mit den Werten der von Beginn an mit Ocrelizumab behandelten Patienten vergleichbar.

Ocrelizumab in ORATORIO: Eine Chance für PPMS-Patienten

In der zulassungsrelevanten Doppelblindstudie ORATORIO mit 732 PPMS-Patienten (EDSS 3,0–6,5) über 120 Wochen konnte Ocrelizumab (600 mg i.v. alle 24 Wochen) die Behinderungszunahme gezielt verlangsamen: Gegenüber Placebo ergab sich eine signifikante relative Risikoreduktion für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte CDP um 24% bzw. 25% (*Abb. 2*).[9] Die signifikante Überlegenheit betraf auch die Sekundärparameter Gehgeschwindigkeit (25-Foot-Walk-Test), das Volumen T2-hyperintenser Läsionen und die Hirnatrophie-Rate.

In der offenen Verlängerungsphase von ORATORIO setzte sich die in der Kernstudie beobachtete Reduktion der Behinderungszunahme unter der Weiterbehandlung mit Ocrelizumab in klinisch relevantem Ausmaß fort: Die relative Risikoreduktion für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte CDP betrug jetzt 25% bzw. 30%.[10]

Die Fatigue nimmt nicht zu

Die Fatigue ist häufig ein stark belastendes MS-Symptom. Wie eine post-hoc-Auswertung der ORATORIO-Studie zeigt, besteht ein enger Zusammenhang zwischen der mittels der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) erfassten Fatigue und der CDP.[11] So nahm der durchschnittliche MFIS-Summen-Score der Patienten mit CDP stark zu (+3,763), bei jenen ohne CDP aber leicht ab (-0,978) (p = 0,0003). Dementsprechend verschlechterte sich der MFIS-Summen-Score in der Placebo-Gruppe deutlich, während er unter Ocrelizumab, das das CDP-Risiko signifikant um etwa ein Viertel senkte *(Abb.2)*, in den 120 Wochen stabil blieb (p = 0,009) (*Abb. 3*).

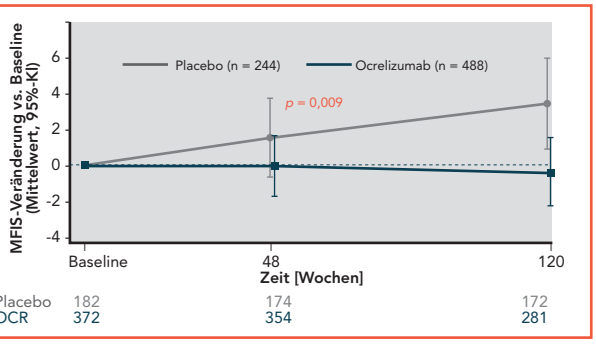


Abb. 3: Unter Ocrelizumab (OCR) blieb die Fatigue nach der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) bei PPMS-Patienten in der ORATORIO-Studie auf Baseline-Niveau. Dieser Effekt hielt über die gesamte zweijährige Studiendauer an. Abb. mod. nach [11]

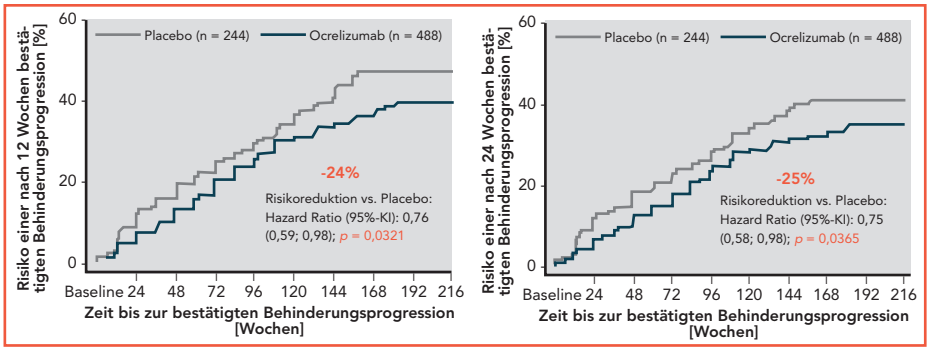


Abb. 2: Das Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Wochen bestätigte CDP war bei den PPMS-Patienten in ORATORIO unter Ocrelizumab versus Placebo um 24% bzw. 25% reduziert. Abb. mod. nach [9]

Neue Analysen vom ECTRIMS: Gut verträglich und sicher

Ocrelizumab hat sich in den zulassungsrelevanten Studien als gut verträglich und sicher erwiesen. Häufigste Nebenwirkungen sind infusionsbedingte Reaktionen.[2]

Neue Daten bestätigen das Sicherheitsprofil bei RMS- und PPMS-Patienten. So traten in einer Analyse der Phase-II- und -III-Studien sowie deren offenen Verlängerungen (n = 2301 unter Ocrelizumab) pro 100 Patientenjahre lediglich 226 unerwünschte bzw. 7,18 schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, und es wurden keine opportunistischen Infektionen beobachtet.[12] Im Vergleich mit klinischen und epidemiologischen MS-Studien waren die Inzidenzraten von Malignomen unter der Therapie mit Ocrelizumab nicht erhöht.[13]

Fazit: Meilenstein in der Therapie der Multiplen Sklerose

Die europäische Zulassung von Ocrelizumab stellt einen Meilenstein in der Therapie der MS dar. Zusätzlich zur effektiven Behandlung der aktiven RMS ist es nun erstmals möglich, mit dieser spezifischen B-Zell-Therapie auch Patienten mit früher PPMS wirksam behandeln zu können. Mit der Kombination aus hoher Wirksamkeit und günstigem Nutzen-Risiko-Profil bietet Ocrelizumab MS-Patienten unter weitgehendem Erhalt der Immunkompetenz die Chance auf eine anhaltende Verzögerung der Behinderungsprogression.

**RMS: Der Begriff RMS bezeichnet die beiden MS-Formen mit einem schubförmigen Verlauf: RRMS (schubförmig remittierende MS) und rSPMS (sekundär progrediente MS mit aufgesetzten Schüben).*

Literatur
1. Hauser SL et al., N Engl J Med 2008; 8: 676-88; 2. Fachinformation Ocrevus®, Stand Jan. 2018; 3. Hauser SL et al., N Engl J Med 2017; 376: 221-34; 4. Havrdová E et al., EAN 2017, e-Presentation 730; 5. Kappos L et al., EAN 2017, e-Presentation 741; 6. Papeix C et al., ECTRIMS 2017, P687; 7. Turner B et al., ECTRIMS 2017, P688; 8. Naismith R et al., AAN 2017, Presentation S31.004; 9. Montalban X et al., N Engl J Med 2017; 376: 209-20; 10. Wolinksy JS et al., ECTRIMS 2017, P1234; 11. Goebels N et al., DGN 2017, IP037; 12. Hauser SL et al., ECTRIMS 2017, Poster P676; 13. Hauser SL et al., ECTRIMS 2017, Poster P686

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2018 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma GmbH

Mat.-Nr.: 1802/22005576(HMA0 SD Fatigue Neuro-Depesche 2018)

Auch bei MS: „Time is brain"

Alemtuzumab: Perspektiven der Impulstherapie

Ohne dass Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) eine kontinuierliche MS-Medikation einnehmen müssen, lassen sich durch Alemtuzumab nachhaltig die Schubrate reduzieren, die Behinderungsprogression verlangsamen und der Hirnvolumenverlust abbremsen. Aktuelle Daten belegen die über sieben Jahre anhaltende Wirkung der Impulstherapie auf alle wichtigen Aspekte der MS-Aktivität, berichteten deutsche MS-Experten auf einem Pressegespräch von Sanofi Genzyme in Köln.

Der monoklonale Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab hat die Therapie der RRMS verändert: Die nur als zwei (5- bzw. 3-tägige) Behandlungsphasen im Jahresabstand erfolgende Impulstherapie führt zu einer selektiven und reversiblen Depletion der zirkulierenden T- und B-Zellen mit deren anschließender Repopulation und einer Reorganisation des Immunsystems. Das therapeutische Potenzial für eine anhaltende Kontrolle der MS-Aktivität lässt sich, so *Prof. Sven G. Meuth*, Münster, bei frühzeitigem Einsatz am besten nutzen.

In der Langzeitstudie TOPAZ blieb die jährliche Schubrate bei den Teilnehmern der Phase-III-Studien CARE-MS-I- und -II mit 0,13 und 0,14 auch in Jahr 7 sehr gering „Rein rechnerisch nur noch alle 9 bis 10 Jahre ein Schub", betonte der Neurologe. Auch die Behinderung der mit Alemtuzumab behandelten Patienten blieb während der siebenjährigen Nachbeobachtung mehrheitlich stabil oder besserte sich.

„Schübe und Krankheitsprogression bei RRMS sind nur die Spitze des Eisbergs", kommentierte *Prof. Till Sprenger*, Wiesbaden die in schubfreien Zeiten subklinische Krankheitsaktivität, die den Verlauf negativ beeinflusst. Zusätzlich kann die – prognostisch wichtige, mit dem Behinderungsgrad korrelierte – Hirnatrophie kognitive Beeinträchtigungen begünstigen. Diese können Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten weiter verschlechtern.

In modernen Therapiekonzepten wird daher neben der Reduktion von Schubrate und EDSS-Progression auch die Verringerung der MS-Läsionslast und der Hirnatrophie-Rate angestrebt. Diese Behandlungsziele lassen sich mit dem hochwirksamen Alemtuzumab über lange Zeiträume realisieren. Die in den Phase-III-Studien CARE-MS I und CARE-MS II unter Alemtuzumab erzielte Verlangsamung der Hirnatrophie-Zunahme (Brain Parenchymal Fraction, BPF) setzte sich in TOPAZ fort. So sank der mediane jährliche BPF-Verlust bei den Teilnehmern der Studie CARE-MS I von 0,59% im ersten Jahr auf 0,16% im siebten Jahr. Dies liegt auf dem Niveau der jährlichen Hirnatrophie-Rate gesunder Menschen (0,2–0,4%), so *Sprenger*. Er attestierte Alemtuzumab eine „frühzetige, ausgeprägte und anhaltende Reduktion des Hirnvoulumenverlusts".

Darüber hinaus belegen Fünfjahresdaten der Verlängerungsstudie von CARE-MS II die anhaltende, mit einer Erhöhung der Lebensqualität (nach SF36) einhergehende Wirksamkeit. Am stärksten stieg die Lebensqualität bei jenen Patienten, die unter Alemtuzumab eine (nach sechs Monaten bestätigte) EDSS-Verbesserung erfuhren.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen bis einschließlich vier Monate nach einer Alemtuzumab-Behandlungsphase konsequent verhüten. Die Auswertung von 218 abgeschlossenen Schwangerschaften von Frauen, die in klinischen Studien Alemtuzumab erhalten hatten, ergab erfreulicherweise keine erhöhte Fehlbildungs- oder Fehlgeburtsrate, und auch die Häufigkeit von Spontanaborten „entspricht der Rate in der Bevölkerung", betonte *Meuth*. **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„Brain Health – Benefits einer frühen MS-Therapie", Köln, 5. Dez. 2017. Veranstalter: Sanofi Genzyme
Alemtuzumab: Lemtrada®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180370

Deutsche Praxisdaten

Niedrige Biotin-Spiegel bei 40% der Patienten

Das Vitamin Biotin hat in hoher Dosierung in klinischen Studien einen signifikanten Therapieeffekt auf die chronisch-progressive MS entfaltet. Leiden MS-Patienten vielleicht allgemein an einem Mangel? Deutsche Neurologen haben nun die – sehr einfach bestimmbaren – Biotin-Spiegel ihrer MS-Patienten untersucht.

Schon frühere Studienresultate (*Anangnostouli M et al.*, 1999) haben bei MS-Patienten niedrige Biotin-Spiegel in Blut und Liquor ergeben. Jetzt wurden die Biotin-Serumspiegel bei 146 Patienten mit überwiegend schubförmiger MS und 82 neurologischen Patienten ohne MS als Kontrollgruppe mittels ELISA bestimmt. Blutwerte > 200 ng/l gelten als normal, Werte von 100–200 ng/l als suboptimal, und < 100 ng/l erfordern eine Substitution.

Die durchschnittliche Biotin-Serumkonzentration in der Kontrollgruppe betrug 335 ng/l (median 278 ng/l), bei den 146 MS-Patienten aber nur 260,9 ng/l (median 222,5 ng/l). Der Unterschied war signifikant ($p > 0{,}001$). Dabei fanden sich normale Blutspiegel bei sechs von zehn Patienten (58,5%), während suboptimale Spiegel bei 28,7% und Konzentrationen < 100 ng/l bei 12,8% der Patienten vorlagen.

Biotin wird in vergleichbaren Mengen mit der Nahrung aufgenommen und von Darmbakterien produziert. Ein echter Mangel ist in der Bevölkerung selten, er kann u. a. durch Malabsorption, chronischen Alkoholabusus, Antikonvulsiva, Antibiotika und bei Graviditität verursacht werden. Da Biotin ein limitierendes Koenzym in der Fettsäuren- und Myelin-Synthese und für die Mitochondrienfunktion wichtig ist, könnten niedrige Biotin-Spiegel, wie in dieser Studie bei vielen Patienten festgestellt, einen Risikofaktor für die MS darstellen.

Weitergedacht könnte die (einfache und kostengünstige) Biotin-Zufuhr möglicherweise vor dem Ausbruch einer MS schützen. Das präventive und therapeutische Potenzial der Biotin-Supplementierung sollte den Autoren zufolge in weiteren Studien untersucht werden. Außerdem könnten sich die Biotin-Spiegel als ein interessanter Biomarker für die Mikrobiom-Diversität und -Aktivität erweisen. Dieselbe Arbeitsgruppe hat zwischenzeitlich (Daten noch unveröffentlicht) auch bei Patienten mit Fibromyalgie und bioptisch gesicherter C-Faser-Neuropathie deutlich verringerte Biotin-Blutkonzentrationen festgestellt. **JL**

S Maier-Janson W et al.: Biotin-deficiency and lower biotin ranges in MS patients – where is the connection? J Neurol Sciences 2017; 381 (Suppl.): 782 [Epub 15. Okt.; doi:10.1016/j.jns.2017.08.2208]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180369

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail
Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

®GFI. Der Medizin-Verlag

Zehnjahresdaten belegen frühe Defizite und Progression

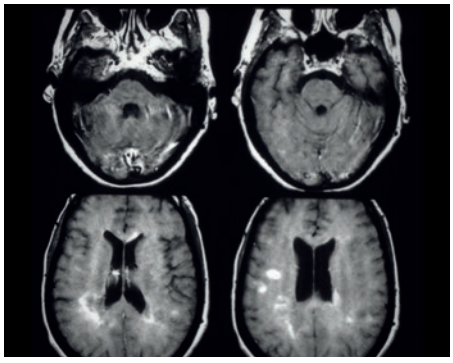
Stumme MS-Läsionen verschlechtern Kognition

Nur jede achte bis zehnte Hirnläsion bewirkt bei MS-Patienten ein schubartiges Ereignis – doch die Krankheit schreitet auf einem subklinischen Niveau fort. Inwieweit klinisch asymptomatische MS-Läsionen die Kognition verschlechtern können, wurde nun in einer kleinen französischen Langzeitstudie über zehn Jahre untersucht.

Bei 26 Patienten mit erstem klinischen Ereignis (KIS) (durchschnittlich 32 Jahre alt, 84% Frauen) wurden kurz nach der Diagnose und zehn Jahre später 22 neuropsychologische Tests zu allen wichtigen kognitiven Domänen durchgeführt. Nur 15 der 26 Patienten waren irgendwann immunmodulatorisch behandelt worden. Schon zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahr 1) zeigten 27% Defizite im Bereich Aufmerksamkeit/Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie je 11,5% der exekutiven Funktionen und des Gedächtnisses.

Während des Follow-up nahmen Häufigkeit (und Schwere) der exekutiven Dysfunktion dramatisch zu (von initial 11,5% auf 42% der Patienten in Jahr 10; $p < 0{,}01$). Dagegen verfehlte der Anstieg in der Aufmerksamkeit/Verarbeitungsgeschwindigkeit (von 11,5% auf 38%) die Signifikanz ($p = 0{,}6$) Der Anteil schwer betroffener Patienten (= Verschlechterungen in mind. zwei kognitiven Domänen) nahm über die zehn Jahre von 19% auf 39% zu.

In den zehn Jahren stieg der mediane EDSS von 0,5 auf 2,5 ($p < 0{,}001$) –, es fanden sich aber keine signifikanten Korrelationen zwischen EDSS und T2-Läsionsvolumina im Gesamthirn bzw. der Verschlechterung der exekutiven Funktionen. Mit dem Abbau der kognitiven Fähigkeiten eindeutig verbunden aber war die T2-Läsionsakkumulation in der weißen Substanz der Frontal-, Parietal- und Temporallappen. **JL**



KOMMENTAR

Kognitive Probleme entwickeln geschätzt 40%–70% aller MS-Patienten. Diese Studie zeigt, dass Defizite häufig schon sehr früh, im KIS-Stadium, nachweisbar sind, im Verlauf zunehmen (besonders die exekutiven Dysfunktionen) und dies mit der Akkumulation klinisch asymptomatischer T2-MS-Läsionen einhergeht. Für die Behandlungspraxis bedeutet dies, dass Auftreten bzw. Vergrößerung von T2-Läsionen mit wirksamen Medikamenten zu verhindern sind.

S Wybrecht D et al.: New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study. PLoS One 2017; 12(11): e0184650 [Epub 17. Nov.; doi: 10.1371/journal.pone.0184650]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180371

Neuer oraler S1P-Rezeptor-Modulator bei schubförmiger MS

Aktuelle Phase-III-Daten zu Ozanimod

Der neuartige selektive Sphingosin-1-Phosphat-1/5 (S1PR1/5)-Rezeptor-Modulator befindet sich in klinischer Entwicklung zur Behandlung der schubförmigen MS (RMS). Die aktuellen, beim 7. ECTRIMS/ACTRIMS-Kongress in Paris präsentierten Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE belegen die Wirksamkeit. Sie wurden jetzt auf einem Fachpressegespräch des Unternehmens Celgene diskutiert.

Idealerweise ist ein MS-Medikament einfach in der Anwendung, gut verträglich, langzeitwirksam bzw. -sicher und erhöht die Lebensqualität der Patienten, erläuterte *Prof. Ralf Linker*, Erlangen, die Anforderungen an eine moderne Therapie der RMS. Nicht zuletzt sollte der Monitoring-Aufwand überschaubar sein.

„Wir haben gute Studiendaten", berichtete *Prof. Tjalf Ziemssen*, Dresden, zu Ozanimod bei der RMS. Er präsentierte die aktuellen Ergebnisse der beiden Studien SUNBEAM (n = 1346) und RADIANCE (n = 1313), in der Ozanimod (0,5 bzw. 1 mg/d) über 12 bzw. 24 Monate geprüft wurde.

In beiden Studien senkte Ozanimod dosisabhängig die jährliche Schubrate (ARR) gegenüber Interferon-beta (IFNβ) 1a (i.m.) signifikant um 31% und 21% (0,5 mg) bzw. um 48% und 38% (1 mg). Zudem wurde neben der Zahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen auch die Anzahl Gd-anreichernder Läsionen in SUNBEAM bzw. RADIANCE um 34% und 47% (0,5 mg) bzw. 63% und 53% (1 mg) verringert. Die Rate an Hirnvolumen-Verlust als sekundärer Endpunkt wurde in beiden Studien unter 1 mg vs. IFNβ-1a signifikant um 33% bzw. 27% reduziert. Dies betraf in teils noch stärkerem Maß den kortikalen (-84% bzw. -58%) und den thalamischen Volumenabbau (-39% bzw. -32%). Die Verringerung der Behinderungsprogression in der gepoolten Auswertung der beiden Studien um 5% bzw. 17,8% verfehlte allerdings gegenüber IFNβ-1a die Signifikanz.

Häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) unter Ozanimod waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege, so *Ziemssen*. Zum Therapieabbruch führende UE waren in allen Ozanimod-Gruppen seltener als in den IFNβ-1a-Gruppen. Der Neurologe betonte, dass schwere Infektionen (in beiden Studienarmen vergleichbar) selten waren, keine opportunistische Infektionen auftraten und es „keine Signale für Malignome" gab. Auch „Makula-Ödeme spielten keine Rolle".

Das orale Ozanimod hemmt selektiv die S1PR1- und S1PR5-Subtypen, die für die kardiale Erregungsleitung besonders relevanten Subtypen S1PR2-4 werden ausgespart. Bei keinem Patienten sank die Herzfrequenz nach erster Ozanimod Einnahme unter 40 bpm, median betrug die Abnahme (nach 5h) nur 1,8 bzw. 0,6 bpm. Atrioventrikuläre (AV) Blöcke 2. Grades oder höher wurde nicht gemeldet.

Wie *Ziemssen* zusammenfasste, adressiert Ozanimod mit diesem Profil bei einmal täglicher oraler Einnahme wichtige „Unmet needs" der RMS-Patienten. Die Einreichung des Zulassungsantrags für Ozanimod bei der EMA ist noch für das erste Quartal 2018 geplant. **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„MS in progress: aktuelle Entwicklungen bei Multipler Sklerose", München, 15. Dez. 2017. Veranstalter: Celgene

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180372

Foto: mauritius images

7. gemeinsames ECTRIMS/ACTRIMS-Treffen in Paris

Vergleichende Real-World-Daten zu Dimethylfumarat

Auf dem 7. gemeinsamen Kongress der European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS) Ende Oktober vorgestellte Analysen eines großen deutschen Patientenregisters ergaben praxisrelevante Erkenntnisse über die Wirksamkeit oraler und injizierbarer MS-Medikamente in der Routineanwendung. Für das orale Dimethylfumarat (DMF; Tecfidera®) bestätigt sich die Wirksamkeit bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS).

Das oral verabreichte, verlaufsmodifizierende Dimethylfumarat (DMF) ist eine vielfach genutzte Therapieoption für Patienten mit mild bis moderat aktiver RRMS. Zum direkten Vergleich gegenüber anderen in dieser Indikation eingesetzten Medikamenten liegen keine randomisierten Vergleichsstudien vor.

Frühe Hinweise auf die Wirksamkeit

In einer der beiden Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien zu DMF (CONFIRM) war Glatirameracetat (GA) in einem dritten Arm als Referenztherapie mitgeführt worden.[1] DMF zeigte in der Auswertung nach zwei Jahren eine gegenüber GA numerisch höhere Wirksamkeit auf die jährliche Schubrate und weitere klinische und kernspintomographische Endpunkte. Diese Studie war jedoch nicht für einen statistisch aussagefähigen Vergleich zwischen den beiden aktiven Therapien gepowert. Mehrere nach Zulassung von DMF durchgeführte Untersuchungen zum Vergleich von Therapieergebnissen in der Routineversorgung deuten darauf hin, dass hinsichtlich der Schubparameter eine signifikant bessere Wirksamkeit von DMF vs. Interferon beta (IFNβ), GA und Teriflunomid (TER) vorliegt.[2,3,4] Für eine eindeutigere Beurteilung bedarf es indes der Durchführung direkter Vergleichsstudien zu diesen Substanzen.

NTD-Patientenregister als Studienbasis

Der neurologische Praxisverbund NeuroTransData (NTD), in dem 78 neurologische Praxen aus ganz Deutschland kooperieren, betreibt ein großes Patientenregister, das derzeit ca. 25 000 MS-Patienten umfasst. Deren regelmäßig quartalsweise dokumentierte Daten dienen als Basis, um Fragestellungen der Routinetherapie zu klären. *S. Braune und Kollegen* präsentierten auf dem ECTRIMS/ACTRIMS-Kongress eine vergleichende Wirksamkeitsanalyse auf Basis von Behandlungsdaten aus diesem Register.[5]

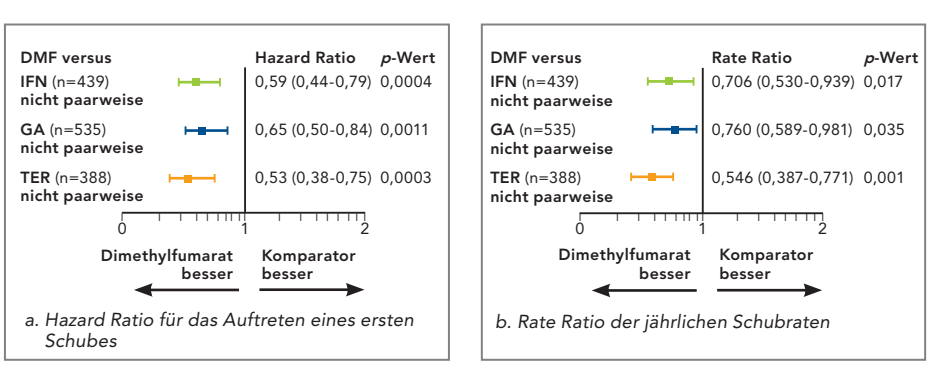
In die Auswertung einbezogen wurden RRMS-Patienten, die eine Therapie mit DMF, einem Interferon beta-Präparat (n = 439), GA (n = 535) oder TER (n = 388) begannen. Die Patienten waren in Bezug auf verlaufsmodifizierende MS-Medikamente entweder therapienaiv oder mit einer der genannten Substanzen außer DMF vorbehandelt. Annähernd die Hälfte der Patienten hatte in den zwei Jahren vor Beginn der aktuellen Therapie mindestens einen klinischen Schub.

Ausgewertet wurde der gesamte Zeitraum, für den Patienteninformationen vorlagen. Zur Adjustierung der Patientencharakteristika zwischen den verglichenen Kohorten wurde die Methode des paarweisen Propensity Score Matchings verwendet. Um eventuelle Auswirkungen von unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen bei den einzelnen Patienten einschätzen zu können, wurden auch Auswertungen mit simultaner paarweiser Zensierung der Patientenpaare eingeschlossen.

Wirkung auf Schubrisiko und Schubrate (IFN, GA, TER)

Primärer Endpunkt der Auswertung war das Intervall bis zum ersten Schub. In diesem Parameter fiel das Ergebnis aller Vergleiche (vs. IFN, GA, TER) durchgehend signifikant zugunsten der Therapie mit DMF aus. Die relative Reduktion des Schubrisikos unter DMF gegenüber den anderen Substanzen betrug 41% vs. IFNβ-Präparate (Hazard Ratio [HR]: 0,59; p = 0,0004), 35% vs. GA (HR: 0,65; p = 0,0011) und 47% vs. TER (HR: 0,53; p = 0,0003) *(Abb. 1a)*. Der Anteil der schubfreien Patienten divergiert für alle Vergleiche bereits innerhalb der ersten sechs Monate deutlich *(Abb. 2)*.

Auch in Bezug auf die jährliche Schubrate zeigte DMF eine höhere Wirksamkeit als die Vergleichstherapien *(Abb. 1b)*: Die relative Reduktion der Schubrate betrug 29,4% (RR: 0,706; p = 0,017) vs. IFNβ-Präparate, 24% vs. GA (RR: 0,760; p = 0,035) und 45,4% vs. TER (RR: 0,546; p = 0,005). Sensitivitätsanalysen mit paar-

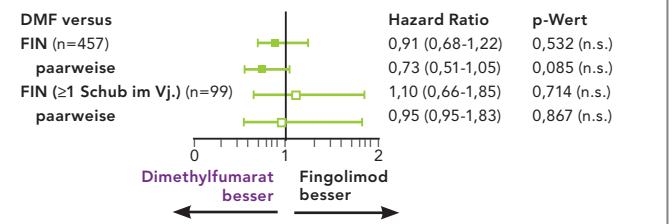


a. Hazard Ratio für das Auftreten eines ersten Schubes

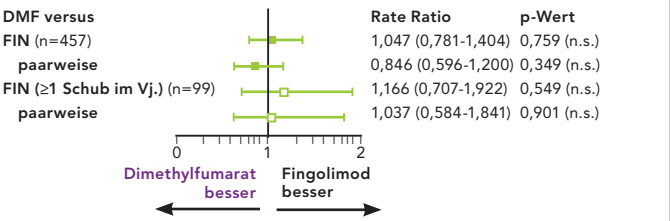
b. Rate Ratio der jährlichen Schubraten

Abb. 1 Vergleich der Wirksamkeit von Dimethylfumarat (DMF) versus Interferon beta (IFNβ), Glatirameracetat (GA) bzw. Teriflunomid (TER) auf Schubparameter bei RRMS-Patienten (ohne paarweise Zensierung).[5]

®GFI. Der Medizin-Verlag



a. Hazard Ratio für das Auftreten eines ersten Schubes



b. Rate Ratio der jährlichen Schubraten

Abb. 3 Vergleich der Wirksamkeit von Dimethylfumarat (DMF) versus Fingolimod (FIN) bei RRMS-Patienten (ausgewertet mit und ohne paarweise Zensierung) in der Gesamtpopulation und bei Patienten mit ≥ 1 Schub im Vorjahr (Vj.) unter Vortherapie.[6]

weiser Zensierung führten zu ähnlichen Resultaten und unterstreichen die Robustheit der Ergebnisse. Der Zeitverlauf und der Anteil der Patienten, die die Therapie abbrachen, war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar: Nach einem Jahr hatten ca. 20% die jeweilige Therapie abgebrochen.

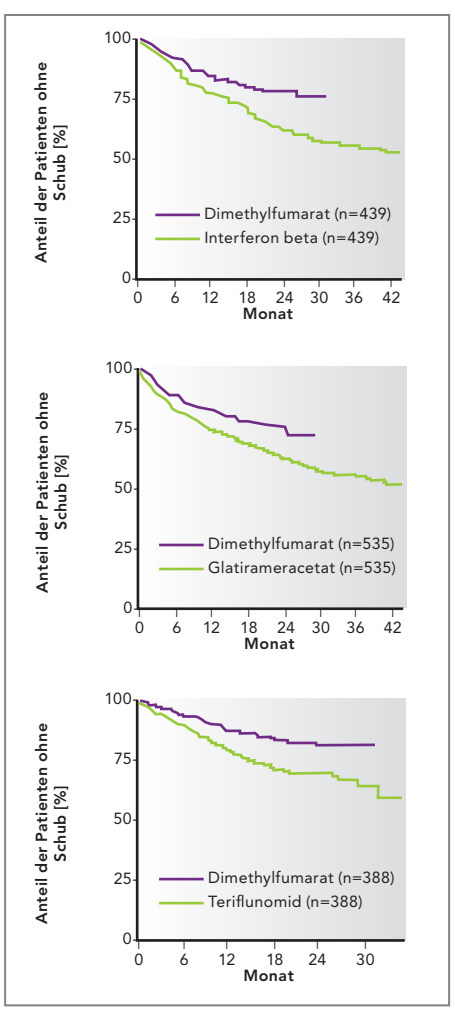


Abb. 2 Wahrscheinlichkeit der Schubfreiheit unter Dimethylfumarat (DMF) vs. Interferon beta (IFNβ), Glatirameracetat (GA) bzw. Teriflunomid (TER) (nach Kaplan- Meier-Analyse).[5]

Vergleich mit Fingolimod

In einer separaten Vergleichsanalyse des NTD-Registers wurden mit der gleichen Methodik wie oben beschrieben DMF und Fingolimod (FIN) ebenfalls hinsichtlich ihres Effekts auf Schubrisiko und Schubrate verglichen.[6] Die Einschlusskriterien entsprachen den oben bereits beschriebenen. Eine zweite Analyse betrachtete die Subpopulation der Patienten mit mindestens einem Schub im Vorjahr unter einer laufenden Vortherapie. In beiden Analysen ergaben sich für die genannten klinischen Wirksamkeitsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen DMF und FIN *(Abb. 3)*. Auch das Intervall bis zum ersten Schub war nicht verschieden *(Abb. 4)*. Diese Ergebnisse sind konsistent mit früheren Analysen, die keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen DMF und FIN detektierten.[2,3,4,7,8] Auch diese Daten müssen weiter wissenschaftlich abgeklärt werden. Eindeutige Aussagen lassen sich erst treffen, wenn eine direkte Head-to-Head-Studie diese Ergebnisse bestätigt.

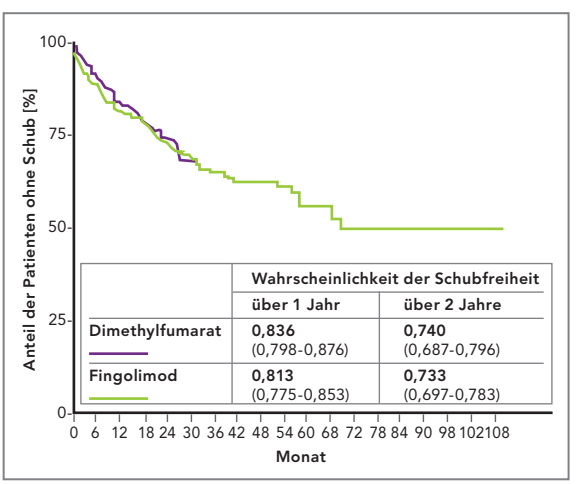


Abb. 4 Wahrscheinlichkeit der Schubfreiheit unter Dimethylfumarat (DMF) versus Fingolimod (FIN) (nach Kaplan-Meier-Analyse).[6]

Fazit: Dimethylfumarat als wirksame Therapieoption

Insgesamt korrelieren die Ergebnisse dieser Analysen mit anderen aktuellen Auswertungen zum Wirksamkeitsprofil von DMF im Vergleich mit anderen häufig eingesetzten oralen und injizierbaren MS-Arzneimitteln. Die Daten deuten auf ein hohes klinisches Potenzial von DMF in der Behandlung der RRMS hin. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen erreichen nicht den Evidenzgrad von Ergebnissen aus randomisiert-kontrollierten klinischen Studien, beschreiben aber die Verwendung von DMF in der täglichen Praxis und der ärztlichen Routine.

Literatur

1. Fox RJ et al., New Engl J Med 2012; 367: 1087-97; 2. Boster A et al., Neurol Ther 2017; 6: 91-102; 3. Nicholas J et al., Neurology 2017; 88 (Suppl): P6.375; 4. Spelman T et al., Neurology 2017; 88 (Suppl): P6.372; 5. Braune S et al., ECTRIMS-ACTRIMS 2017; Poster EP1631; 6. Braune S et al., ECTRIMS-ACTRIMS 2017; Poster P651; 7. Hersh C et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 44-52; 8. Hutchinson M et al., Curr Med Res Opin 2014; 30: 613-27

Impressum

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

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

TF-GER-0996

Schmerzmedikation bessert den Schlaf Bei 106 älteren Heimbewohnern mit Demenz oder Depression konnte eine adäquate Schmerzmedikation die Schlafqualität deutlich verbessern: Gegenüber Placebo führte die Therapie (mit Paracetamol bzw. Buprenorphin) nach nur einer Woche zu einer signifikanten Verbesserung der (u. a. aktigraphisch ermittelten) Schlafeffizienz (um 70% bzw. 72% vs. 70% bzw. 67%; p < 0,01) und Einschlaflatenz (um 32 bzw. 24 vs. 47–60 Min.; *p* < 0,05) sowie des frühmorgendlichen Erwachens (um 50–40 vs. 31– 35 Min. verzögert; *p* < 0,05).

R *Blytt KM et al.: Effects of pain treatment on sleep in nursing home patients with dementia and ... Int J Geriatr Psychiatry 2017 [Epub 28. Dez.; doi: 10.1002/gps.4839]*

Telefonkontakt statt Arztbesuch? Können telefonische Arztgespräche mit Epilepsie-Patienten das persönliche Gespräch in der Klinik ersetzen? In einer Studie an mehr als 400 mit Antiepileptika behandelten Patienten war dies der Fall: Zwischen der zur Telefonunterstützung und der zu dem Face-to-Face-Gespräch randomisierten Gruppe ergaben sich in der Häufigkeit an Durchbruchsanfällen („Breakthrough seizures") keine signifikanten Unterschiede. Die Gesamtdauer persönlicher Gespräche betrug 10 Min. vs. 22 Stunden, entsprechend hoch waren die Kosteneinsparungen. Dabei erwies sich die Patientenzufriedenheit in der Telefongruppe mit 90% als hoch, und in der Face-to-Face-Gruppe waren mehr Patienten „Lost to follow-up".

R *Bahrani K1 et al.: Telephonic review for outpatients with epilepsy .... Seizure 2017; 53: 55-61*

SSRI bei PTBS-Patienten In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde geprüft, ob der frühe Einsatz des SSRI Escitalopram (n = 176) für 12 bis 24 Wochen in der Sekundärprophylaxe der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) Placebo (n = 177) überlegen ist. Nach 13 Monaten hatten sich Verbesserungen des Schlafes nach dem Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI) eingestellt, doch der primäre Studienendpunkt, Veränderungen der PTBS-Symptomatik nach der Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) wurde verfehlt. Zumindest in einer Subgruppe von Patienten mit intentionalen Traumata (Raketenangriff, Vergewaltigung etc.) wurden aber signifikante Besserungen festgestellt, sowohl nach CAPS und PSQI als auch der depressiven Symptome und der globalen Krankheitsschwere.

R *Zohar J et al.: Secondary prevention of chronic PTSD by early and short-term administration of escitalopram: a prospective randomized ... J Clin Psychiatry 2017; pii: 16m10730 [Epub 11. Juli.; doi: 10.4088/JCP.16m10730]*

Metaanalyse zur ADHS

Verletzungsgefahr bei behandelten und nicht-behandelten Kindern und Jugendlichen

ADHS-Erkrankungen gehen den Erfahrungen nach besonders bei Jungen mit einem erhöhten Risiko für unabsichtliche Verletzungen einher. Ein Wissenschaftler-Team unternahm jetzt eine systematische Übersicht und Metaanalyse, um den Zusammenhang zwischen ADHS-Erkrankung und Verletzungsrisiko zu quantifizieren und mögliche Effekte einer medikamentösen Behandlung zu detektieren.

In der umfassenden Recherche wurden 114 Datenbanken ausgewertet. Bis Juni 2017 waren 44 auswertbare Studien erschienen, in denen Patienten < 18 Jahren mit einer ADHS-Diagnose eingeschlossen worden waren. Die gepoolten Wahrscheinlichkeiten bzw. Risiken wurden anhand der Odds Ratio (OR) bzw. der Hazard Ratio (HR) bestimmt. Schädel-Hirn-Verletzungen waren bewusst ausgeschlossen worden.

Aus 28 OR-basierten Studien (mit 350 938 ADHS-Patienten und 4 055 620 Personen ohne ADHS) ergab sich eine Erhöhung des Verletzungsrisikos um 53% (OR: 1,53; 95%-KI: 1,40–1,67). Die Studien zeigten eine signifikante Heterogenität (I2: 74,7%), eine Metaregressionsanalyse ergab jedoch keine signifikanten Verzerrungen (Bias). In keiner der Subanalysen fanden sich signifikante Einflüsse von Alter, Geschlecht oder Komorbidität.

Aus vier HR-basierten Studien (mit 20 363 ADHS-Patienten und 901 891 Personen ohne ADHS) resultierte eine um 39% erhöhte Verletzungsgefahr (HR: 1,39; 95%-KI: 1,06–1,83).

Die metaanalytische Auswertung nach medikamentöser Behandlung (13 254 ADHS-Patienten in fünf Studien) ergab, dass das Verletzungsrisiko bei den – am häufigsten mit Methylphenidat – behandelten gegenüber den nicht-behandelten ADHS-Kranken signifikant reduziert war: Die gepoolte Effektgröße der protektiven Wirkung betrug 0,879 (95%-KI: 0,838–0,922). In drei europäischen und einer taiwanesischen Studie dienten die Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Der protektive Effekt war dabei gleichförmig, die Heterogenität zwischen den Studien nicht signifikant (I2: 32,8%).

Die Autoren betonen, dass alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen – adjustierte vs. unadjustierte OR's, ADHS-Diagnoseart, Verletzungsdefinition etc. – die „Robustheit" der Metaanalyse-Ergebnisse bestätigen. **JL**

KOMMENTAR

Das bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS in dieser Metaanalyse gegenüber Nicht-Erkrankten signifikant höhere Verletzungsrisiko könnte zur insgesamt erhöhten Mortalität von ADHS-Patienten beitragen. Zumindest kurzfristig, so die Autoren, scheint das Risiko durch eine etablierte ADHS-Medikation um etwa 10% verringert werden zu können. Dies sollte insbesondere beim Absetzen von ADHS-Medikamenten beachtet werden. Der protektive Effekt fand sich in wenigen, aber methodisch hochwertigen Studien. Dass Alter, Geschlecht und Komorbidität das Verletzungsrisiko nicht maßgeblich beeinflussten, steht allerdings im Gegensatz zu einigen anderen großen Untersuchungen.

M Ruiz-Goikoetxea M et al.: Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2018; 84: 63-71

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180318

Frage 3: Um wie viel war die Verletzungswahrscheinlichkeit (Odds Ratio) der Patienten erhöht?

- ☐ **A** 32,8%
- ☐ **B** 39%
- ☐ **C** 53%
- ☐ **D** 74,7%
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: soupstock – Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

Schlaganfallgefahr bei Frauen mit Migräne

Aktuelle Konsensempfehlungen zur Kontrazeptiva-Verordnung

Migräne-Patienten haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, vor allem jene mit Aura. Mit der Frage, ob das Risiko durch hormonelle Kontrazeptiva noch vergrößert wird, befasste sich eine Arbeitsgruppe der European Headache Federation (EHF) und der European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Nach ihrer systematischen Datenschau formulierten die Fachgesellschaften 13 Konsensus-basierte Empfehlungen.

Die gepoolt ausgewerteten Studiendaten ergaben ein absolutes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall unter jungen Frauen ohne Migräne und ohne hormonelle Kontrazeption (HK) von jährlich 2,5 pro 100 000 Personen, mit HK aber von 6,3. Bei jungen Frauen mit Migräne ohne Aura ohne HK liegt dieses Risiko bei jährlich 4,0, mit HK aber bei 25,4. Bei jungen Frauen mit Migräne mit Aura ohne HK beträgt das Risiko jährlich 5,9, mit HK aber 36,9/100 000.

Die Analysen ergaben ferner die größten Risiken für kombinierte Hormonkontrazeptiva.

Obwohl die absolute Schlaganfallgefahr bei Migräne-Patienten mit HK gering erscheint sprachen EHF und ESC – meist mit geringer Evidenz, da überwiegend aus Beobachtungsstudien abgeleitet – die folgenden Empfehlungen aus:

■ Bei Frauen mit dem Wunsch nach HK sollten

(1) eine klinische Untersuchung auf das Vorliegen einer Migräne (und ggf. auf den Sybtyp: mit oder ohne Aura) sowie deren Häufigkeit erfolgen. Vor dem Verschreiben kombinierter Hormonpräparate sollten die etablierten vaskulären Risikofaktoren* erfasst werden.

(2) ein geeignetes, leicht anwendbares diagnostisches Tool zu Migräne-Erkennung eingesetzt werden.

(3) bei der HK-Wahl das Risikospektrum berücksichtigt werden. Unter den Produkten mit Hormonkombinationen sind Hoch-Risiko-HK Pillen mit 35 µg Ethinylestradiol. Mittel-Risiko-HK sind Pillen mit ≤ 35 µg Ethinylestradiol, Hormonpflaster und Vaginalringe. HK ohne Risiko dagegen sind Präparate mit Progestogen allein (oral, subdermale Implantate oder Depotinjektionen) sowie Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsysteme.

■ Bei Frauen mit Migräne mit Aura und HK-Wunsch sollten

(4) keinerlei Hormon-Kombinationspräparate eingesetzt werden, die Ethinylestradiol and 17β-Estradiol/Estradiolvalerat enthalten.

(5) nicht-hormonelle Kontrazeptiva (Kondome, Kupferspirale/-kette, permanente Methoden) oder Präparate mit Progestogen allein (s. o.) und Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsysteme bevorzugt werden.

■ Frauen mit Migräne mit Aura, die bereits mit hormonellen Kombinationen verhüten, sollten

(6) auf die unter (5) genannten nicht-hormonellen Alternativen umgestellt werden.

■ Bei Frauen mit Migräne ohne Aura mit dem Wunsch nach HK und zusätzlichen Risikofaktoren* sollten

(7) ebenfalls die unter (5) genannten Alternativen präferiert werden.

■ Bei Frauen mit Migräne ohne Aura mit dem Wunsch nach HK ohne zusätzliche Risikofaktoren* können

(8) Hormonkombinationen mit ≤ 35 µg Ethinylestradiol (unter Beobachtung von Migräne-Häufigkeit und -Schwere) eingesetzt werden. Nutzen und Risiken dieser Kombinationspräparate (vs. geeigneter Alternativen) sind sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

■ Bei Frauen mit Migräne mit oder ohne Aura, die wegen eines polyzystischen ovariellen Syndroms oder einer Endometriose einer hormonellen Behandlung bedürfen, sollte

(9) die Wahl (Produkte mit Progestogen allein oder Hormonkombinationen) auf klinischer Basis erfolgen.

■ Bei Frauen, die nach Beginn einer HK mit einer Hormonkombination erstmals eine Migräne mit Aura entwickeln oder im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer hormonellen Kontrazeption erstmals eine Migräne ohne Aura entwickeln, sollte

(10) der Wechsel auf die unter (5) genannten nicht-hormonellen Alternativen oder auf Kontrazeptiva mit Progestogen allein oder Levonorgestrel-Freisetzung erwogen werden.

■ Bei Frauen mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer postkoitalen Kontrazeption“ bedürfen, wird

(11) die orale Gabe von Levonorgestrel (1,5 mg) oder Ulipristalacetat (30 mg) oder aber die „Kupferspirale/-kette“ danach empfohlen.

■ Bei Frauen mit Migräne mit oder ohne Aura und HK-Wunsch wird

(12) von spezifischen Tests (z. B. auf Thrombophilie) oder Untersuchungen (z. B. auf ein persistierendes Foramen ovale oder Neuroimaging) für die HK-Entscheidung abgeraten, solange diese nicht aufgrund der Patientenanamnese oder des Vorliegens spezifischer Symptome indiziert sind.

■ Bei Frauen mit Nicht-Migräne-Kopfschmerz und dem Wunsch nach HK

(13) kann jedes niedrig-dosierte hormonelle Kontrazeptivum eingesetzt werden.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte betreffen die spezielle Pathogenese der thombotischen Ereignisse bei Migräne und die Frage, warum kombinierte Hormonpräparate die Gefahr besonders stark erhöhen. Außerdem bedarf es Biomarker zur Risikostratifizierung. **HL**

"I CAN UNDERSTAND MY MOTHER AND MY FIRST-GRADE TEACHER BEING THERE, BUT THERE'S ALSO A TV ANNOUNCER WHO DOES DOG FOOD COMMERCIALS AND A SECOND-STRING CATCHER FOR THE DETROIT TIGERS."

S Sacco S et al.: Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from ... J Headache Pain 2017; 18(1): 108 [Epub 30. Okt.; doi: 10.1186/s10194-017-0815-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180373

*Etablierte vaskuläre Risikofaktoren sind Zigaretten-Rauchen, arterieller Bluthochdruck, Übergewicht sowie kardiovaskuläre Erkrankung, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Anamnese.

Foto: mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

Chronischer Cluster-Kopfschmerz

Das optimale Vorgehen bei der THS

Etliche Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz (CCH) sprechen auf die Therapie mit Sauerstoffinhalation, Triptanen, Verapamil etc. nicht oder nicht ausreichend an. In diesen Fällen kann eine tiefe Hirnstimulation (THS) des ventralen tegmentalen Areals (VTA) Erleichterung bringen. Britische Neurologen/Neurochirurgen berichten anhand einer kleinen Fallserie über die Ergebnisse der hochfrequenten THS bei mehrfach therapierefraktären CCH-Patienten. Sie stellen ihr prä- und intraoperatives Vorgehen dar und beschreiben die optimalen Zielstrukturen innerhalb des VTA.

Sieben Patienten mit über mindestens zwei Jahre therapierefraktärem CCH unterzogen sich präoperativ einer hochauflösenden Diffusions-MRT. Die MRT- und Aktivitäts-geleitete Elektrodenimplantation erfolgte unilateral bei fünf Patienten und bilateral bei zwei Patienten mit Attacken in beiden Gesichtshälften. Es traten keinerlei operative Komplikationen auf. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 34 (± 14) Monate.

Im Durchschnitt ergab sich bei den (seit median zehn Jahren erkrankten) Patienten in der letzten Nachuntersuchung eine Reduktion der gesamten Kopfschmerzlast („Headache load") um 76% (± 33%). Die darin enthaltene Attackenschwere wurde durchschnittlich um 46% (± 41%) verringert, die Attackenhäufigkeit um 58% (± 41%) und ihre Dauer um 51% (± 46%). Sechs der sieben Patienten sprachen nach dem vorab definierten Kriterium (Kopfschmerzlast-Reduktion ≥ 30%) an.

Die zwölf Monate nach der Implantation durchgeführte Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ergab die größte Reduktion der Kopfschmerzlast bei Aktivierung eines Areals 6 mm lateral, 2 mm posterior und 1 mm inferior des mittkommissuralen Punktes des dritten Ventrikels.

Die zur Identifizierung der Konnektivität der DBS-aktivierten Areale eingesetzte probabilistische Traktographie (für jedes Hirnvoxel wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der eine Faser ihren Weg nimmt) zeigte, dass das aktivierte Volumen bei den Respondern vor allem im trigemino-hypothalamischen Trakt lag, der das trigeminale System (und andere mit der Nozizeption und Schmerzmodulation assoziierten Hirnstammkerne) mit dem Hypothalamus sowie mit präfrontalen und mesialen Regionen des Temporallappens verbindet. **HL**

KOMMENTAR

In der Pathophysiologie des CCH spielt der posteriore Hypothalamus eine Hauptrolle, insb. für die Attackenauslösung. Unterhalten wird der Schmerz durch Aktivierung trigeminaler/parasympathischer Kerngebiete.

S Akram H et al.: Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache. Neurology 2017; 89(20): 2083-91

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180375

Stellenwert, Chancen und Risiken

CGRP-Antikörper zur Migräne-Prävention

Der Stellenwert monoklonaler Antikörper in der Behandlung des chronischen Rückenschmerzes und der Migräne-Prophylaxe wurde von Schmerzexperten auf einem von Teva unterstützten Satellitensymposium auf dem Deutschen Schmerzkongresses 2017 dargelegt. Das hohe Potenzial der – noch nicht zugelassenen – Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) in der Migräne-Prävention belegen u. a. die aktuellen Ergebnisse der Phase-II- und -III-Studien zu Fremanezumab.

Sowohl bei Schmerzen im Rücken als auch des Kopfes – und im Speziellen bei der Migräne – besteht noch immer ein hoher Bedarf an neuen Substanzen mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit. Hier zeigen monoklonale Antikörper vielversprechende Aussichten: bei Rückenschmerzen Antikörper, die am NGF (Nerve Growth Factor) binden, und bei der Migräne-Prophylaxe Antikörper gegen das CGRP.

Zu den Gemeinsamkeiten der beiden Erkrankungen zählen die Mechanismen für eine Chronifizierung mit einer peripheren und zentralen Sensitivierung, proinflammatorischen Prozessen, Veränderungen der Schmerzmatrix, Störung der deszendierenden Schmerzhemmung und Zunahme der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente, umriss *PD Dr. Charly Gaul*, Königstein, die Parallelen.

„Die interdisziplinäre Schmerztherapie und deren Koordination", erläuterte *Prof. Hans-Raimund Casser*, Mainz, „steckt noch in den Kinderschuhen". Dies sei auch bei Migräne der Fall, so *Prof. Uwe Reuter*, Berlin, zum Status quo. „Aktuell befinden sich humanisierte monoklonale Antikörper in der Entwicklung, die am CGRP binden und Hoffnung auf eine prophylaktische Therapie geben", so *Reuter*. Hierzu zählen Fremanezumab, Erenumab, Galcanezumab und Eptinezumab, die in Phase-II-Studien die primären Endpunkte erreicht haben und wenige Nebenwirkungen sowie ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen.

Fremanezumab kann im Abstand von einem Monat oder von drei Monaten gegeben werden. Der Antikörper hat einen sehr frühen Wirkeintritt, betonte *Reuter*. So kam es in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit episodischer Migräne (EM) unter monatlicher Gabe von Fremanezumab (225 bzw. 675 mg) zu einer schon ab der ersten Behandlungswoche signifikanten Reduktion der monatlichen Migräne-Tage. Dies war für die Reduktion der Tage mit mindestens moderater Kopfschmerzschwere auch in einer 12-Wochen-Studie bei Patienten mit chronischer Migräne (CM) der Fall. Die mittlerweile im *NEJM* publizierte Phase-III-Studie ergab im Durchschnitt einen Rückgang um 4,3 bzw. 4,6 Tage (Fremanezumab pro Quartal bzw. einmal monatlich) gegenüber 2,5 Tagen unter Placebo (je $p < 0{,}001$. Eine Reduktion der Kopfschmerztage ≥ 50% erreichten hier 38% bzw. 41% vs. 18% (je $p < 0{,}001$).

Zwischenzeitlich hat die European Medicines Agency (EMA) den Zulassungsantrag für Fremanezumab zur Prävention der episodischen und chronischen Migräne bei Erwachsenen angenommen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Die Herausforderungen in der Behandlung der Volkskrankheiten Migräne und Chronischer Rückenschmerz", Deutscher Schmerzkongress (DGSS), Mannheim, 13. Okt. 2017. Veranstalter: TEVA

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180376

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail
Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

Antidepressiva in der Schwangerschaft

CAVE: Autismus-Risiko beim Kind?

Immer wieder wird vermutet, dass in der Schwangerschaft eingenommene Antidepressiva bei den Kindern mit einem höheren Risiko für Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis einhergehen. Jetzt untersuchte ein internationales Forscherteam die Zusammenhänge in einer prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie.

Im Bezirk Stockholm fanden sich zwischen 2001 und 2011 unter 254 610 Personen im Alter zwischen vier und 17 Jahren 5378 Fälle von Autismus. Von den 3342 in utero Antidepressiva-exponierten Kindern (SSRI und andere Antidepressiva) erhielten 136 (4,1%) eine Autismus-Diagnose, unter den 12 325 nicht-exponierten Kindern der psychiatrisch erkrankten Mütter aber nur 353 (2,9%). Die auf mehrere Variablen adjustierte Wahrscheinlichkeit für eine Autismus-Diagnose war bei Antidepressiva-Exposition um 45% erhöht (adj. Odds Ratio [OR]: 1,45). Die zusätzliche, auf diverse Patientenmerkmale abgestimmte Propensity-Score-Analyse ergab ganz ähnliche Resultate. Unter den Kindern von Müttern ohne psychiatrische Erkrankung und ohne Antidepressiva-Einnahme betrug die Autismus-Prävalenz nur 2,1%.

Die unter den Geschwistern durchgeführte Kontrollauswertung zeigte in dieselbe Richtung. In allen Analysen betraf die Risikoerhöhung ausschließlich Autismus ohne intellektuelle Einschränkungen. Für eine Antidepressiva-Einnahme der Väter ergab sich im Übrigen kein erhöhtes Autismus-Risiko (OR: 1,13; 95%-KI: 0,68–1,88). **JL**

Rai D et al.: Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. BMJ 2017; 358 [Epub: 19. Juli; doi: 10.1136/bmj.j2811]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180319

KOMMENTAR

Der Zusammenhang zwischen Antidepressiva-Einnahme in der Schwangerschaft und autistischen Störungen könnte – drücken sich die Autoren vorsichtig aus – nicht ausschließlich ein Resultat verschiedener beitragender Faktoren sein. Sie betonen, dass das absolute Autismus-Risiko klein war und der generelle Verzicht Schwangerer auf Antidepressiva die Zahl neuer Autismus-Fälle wohl nur geringfügig (< 2%) senken würde.

Frage 4: Um wie viel war das Autismus-Risiko der Kinder bei Antidepressiva-Exposition erhöht?

- ☐ **A** 2,1%
- ☐ **B** 2,9%
- ☐ **C** 4,1%
- ☐ **D** 45%
- ☐ **E** 1,45%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Bipolar-II-Störung und unipolare Depression

Kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich

Bei depressiven Patienten bestehen vielfach auch kognitive Dysfunktionen. Jetzt untersuchten Psychiater in einem jungen, unbehandelten Kollektiv, inwieweit sich die kognitiven Profile zwischen den akut depressiven Patienten mit einer Bipolar-II-Diagnose und einer unipolaren Depression voneinander unterscheiden.

An der Studie nahmen 55 depressive Patienten teil, die seit durchschnittlich 4,9 bzw. 2,6 Jahren erkrankt waren und die RDC-Bipolar-II-Kriterien (n = 20) bzw. die DSM-IV-TR-Kriterien einer Major Depressive Disorder (n = 35) erfüllten. Um mögliche Akut- und Langzeiteffekte einer Behandlung mit Antidepressiva bzw. Stimmungsstabilisierern auf die Kognition auszuschließen, waren für die Untersuchung nur junge (18–35 Jahre) und therapienaive Patienten ausgewählt worden.

KOMMENTAR

Junge, therapienaive Patienten mit Bipolar-II-Störung in der depressiven Phase zeigen gegenüber unipolar Depressiven eine relativ intakte Kognition, z. B. bzgl. der psychomotorischen Geschwindigkeit und der kognitiven Flexibilität. Dies spricht u. a. für unterschiedliche pathogenetische Prozesse der beiden Erkrankungen und ein differenziertes therapeutisches Vorgehen.

Alle litten gegenwärtig unter mittelschweren depressiven Symptomen (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS]-Score: 21,55 bzw. 23,20 Punkte) und an Angstsymptomen (nach der Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A). Soziodemographische Merkmale, IQ und Lebensqualitätsbeeinträchtigung nach SF36 unterschieden sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Mithilfe einer neuropsychologischen Testbatterie wurden die Domänen exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis untersucht. 35 nach Alter, Geschlecht und Ausbildung gematchte psychisch Gesunde bildeten die Kontrollen.

In der Gruppe der unipolar Depressiven fand sich eine deutlich langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit (im Trail Making Test-A) als bei den Bipolar-II-Kranken ($p = 0{,}001$) und den Kontrollen ($p < 0{,}001$), während sich die beiden Letztgenannten hier nicht signifikant unterschieden. Ähnliches zeigte sich für die eingeschränkte kognitive Flexibilität (frontale Exekutivfunktion nach dem Wisconsin Card Sorting Test [WCST] perseverative Fehler), die (nach Bonferroni-Korrektur) nur bei den unipolar Depressiven signifikant schlechter ausfiel als bei den Kontrollen ($p = 0{,}02$). Die Effektgröße nach Cohen's d war mit 0,7 mittelgroß bis groß.

Die u. a. auf Alter, Geschlecht, Ausbildung, gegenwärtige Depressions-, Manie- und Angstschwere kontrollierte Regressionsanalyse ergab, dass sich die Bipolar- von der Unipolar-Gruppe – außer durch die Zahl bisheriger depressiver Episoden (2,60 vs. 1,43; adj. Odds Ratio [OR]: 3,34; $p = 0{,}02$) – vor allem durch die Ergebnisse des TMT-A (Completion) mit Signifikanz abgrenzen ließ (adj. OR: 0,85; $p = 0{,}02$).

Korrelationen mit der Chronizität (= Jahre seit Krankheitsbeginn) zeigten sich nur in der Bipolar-Gruppe, und zwar mit den Leistungen im Wortgedächtnis (Summenwert Liste A des Chinese Auditory Verbal Learning Test [CAVLT]). Eine Korrelation mit der Zahl an hypomanen oder depressiven Phasen bestand aber nicht. **HL**

Mak ADP et al.: Cognitive impairment in treatment-naive bipolar II and unipolar depression. Sci Rep 2018; 8(1): 1905 [Epub 30. Jan.; doi: 10.1038/s41598-018-20295-3]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180320

®GFI. Der Medizin-Verlag

Große Studie in Dänemark

CAVE: Suizidrisiko durch die Pille und andere hormonelle Kontrazeptiva

Weltweit verhüten etwa 100 Millionen Frauen mit Hormonen. Nachdem sich in Studien eine erhöhte Depressionsrate fand, wurde nun in Dänemark das relative Risiko für Suizidversuche und Suizide bei Einsatz verschiedener hormoneller Empfängnisverhütungs-Methoden untersucht. Offenbar wird die Gefahr massiv unterschätzt.

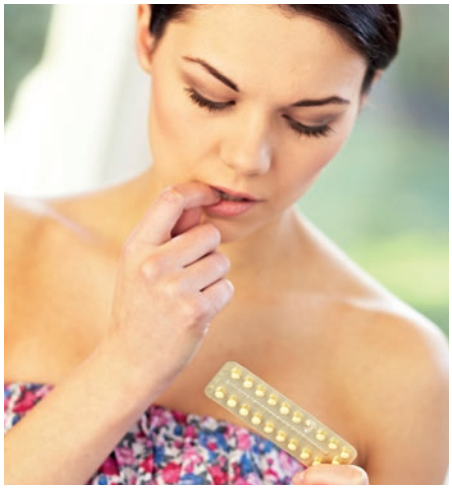


Foto: maurtitius images

In die landesweite prospektive Kohortenstudie eingeschlossen wurden alle dänischen Frauen ohne psychiatrische Diagnose und ohne Antidepressiva-Einnahme, die erst nach dem 15. Lebensjahr mit einer hormonellen Kontrazeption begonnen hatten. Etwa eine halbe Mio. Frauen (Durchschnittsalter 21 Jahre) wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 8,3 Jahren (3,9 Mio. Personenjahre) nachbeobachtet. Im Beobachtungszeitraum (1996–2013) ereigneten sich 6999 erste Suizidversuche und 71 vollendete Suizide.

Gegenüber den Frauen, die niemals hormonelle Kontrazeptiva eingenommen hatten, war das relative Risiko bei den (aktuell oder in der Vergangenheit) hormonell verhütenden Frauen (54% der Studienpopulation) deutlich erhöht: Suizidversuche waren mehr als doppelt und Suizide mehr als dreimal so wahrscheinlich (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 1,97; 95%-KI: 1,85–2,10 bzw. 3,08; 95%-KI: 1,34–7,08). Die Adjustierung auf psychiatrische Diagnosen und Antidepressiva schwächte die Risiken ab, beseitigte sie aber nicht. Gerade sehr junge Frauen hatten in dieser Auswertung das größte relative Risiko für einen Suizidversuch (15–19 J. HR: 2,06; 20–24 J. HR: 1,61; 25–33 J. HR: 1,64).

In der Unterscheidung nach verschiedenen Verhütungstechniken ergab sich das höchste Risiko für ein Hormonpflaster (HR: 3,28), gefolgt von Vaginalring (HR: 2,58), Pillen mit Progestin (HR: 2,29) und Pillen mit Hormonkombination (HR: 1,91). In der Publikation werden dazu viele weitere Details aufgeführt.

Der Zusammenhang mit einem ersten Suizidversuch war etwa zwei Monate nach Beginn der Verhütung am stärksten. Das Risiko blieb dann über ein Jahr mindestens verdoppelt und sank erst dann ab, war aber gegenüber niemals verhütenden Frauen über sieben Jahre stets um 30% höher. **HL**

KOMMENTAR

Wie postuliert, ging die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva mit einem erheblich erhöhten Risiko für Suizidversuche und Suizide einher. Die Autoren beziffern die Kontrazeptiva-Effekte auf 1400 zusätzliche erste Suizidversuche und 12 zusätzliche Suizidtote pro 1 Mio. Personenjahre. Gerade junge Mädchen sollten unbedingt auf dieses unzureichend beachtete Risiko hingewiesen werden.

K Skovlund CW et al.: Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. Am J Psychiatry 2017 [Epub 17. Nov.; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060616

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180377

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 69,- Euro (zzgl. 12,20 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

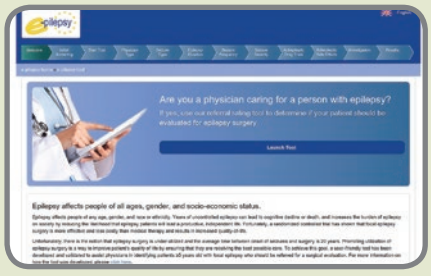
Datum, Unterschrift

www.ag-epilepsiechirurgie.de

Die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsietherapie e.V. bietet auf ihrer Website Zugang zu ihrer klinischen Study Database. Hier wird u. a. eine Studie zur Therapie bei TSC vorgestellt. Außerdem lädt die AG zum Besuch des 11th International Epilepsy Colloquium vom 12.–14. März 2018 nach Frankfurt am Main ein.

www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/diagnostik.html

Das Epilepsiezentrum am Neurozentrum Freiburg beschreibt kurz die verschiedenen präoperativen Untersuchungen und Tests sowie die geläufigsten Operationsverfahren bei Epilepsie-Patienten. Aktuelle Publikationen finden sich in der Forschungsdatenbank.



www.toolsforepilepsy.com

Unter dieser Adresse können Ärzte ein englischsprachiges Tool herunterladen, um zu klären, inwieweit ihre Patienten geeignete Kandidaten für eine Epilepsie-Chirurgie sind. Das Angebot wird u. a. von der American Epilepsy Society unterstützt. Hierher verlinkt wird auch vom EU-Projekt e-pilepsy (www.e-pilepsy.eu).

Kognitives Training am Computer

Demenz-Inzidenz um ein Drittel verringert

Spezielle Kognitionstrainings können die kognitiven Fähigkeiten verbessern und altersbedingte funktionelle Verschlechterungen verzögern. Können sie aber auch die Entstehung einer Demenz beeinflussen? Nun wurde untersucht, inwieweit drei verschiedene kognitive Trainingsinterventionen am Computer das Demenz-Risiko über zehn Jahre verringern können.

An der vierarmigen Studie „Advanced Cognitive Training in Vital Elderly“ nahmen 2802 initial nicht-demente Menschen (MMST > 23) im Alter über 65 Jahre teil. Sie wurden zu einem von drei kognitiven Computer-basierten Trainings randomisiert: Bei 698 wurde versucht, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung („Speed training“) zu erhöhen, bei 702 wurde das Gedächtnis trainiert und bei 690 die Problemlösung („Reasoning“). 695 zur Kontrollgruppe randomisierte Teilnehmer wurden nicht trainiert.

Die Trainings umfassten über sechs Wochen bis zu zehn Sitzungen. Nach elf und nach 35 Monaten fanden jeweils bis zu vier Booster-Sessions statt. Anhand verschiedener Merkmale (Interviews, Testergebnisse inkl. MMST < 22, Verschlechterung der komplexen Alltagsaktivitäten [IADL], fremdgestellte Demenzdiagnose etc.) wurden die Trainingseffekte auf die Demenz-Inzidenz über zehn Jahre (n = 1220) wiederholt bestimmt.

Im Durchschnitt waren die ACTIVE-Teilnehmer initial (76,2% weiblich) 73,6 Jahre alt und hatten einen MMST-Wert von 27,3 Punkten. Unter den 2802 Studienteilnehmern traten über die zehn Jahre 260 Demenzerkrankungen auf. Die Betroffenen waren älter, häufiger männlich und nicht weiß, schlechter ausgebildet, alkoholabstinent, diabetes- und herzkrank.

Das Training von Gedächtnis und Problemlösung reduzierte das Demenz-Risiko dabei tendenziell, aber nicht signifikant (Hazard Ratio [HR]: 0,79; p = 0,177 bzw. HR 0,79; p = 0,163). Das „Speed training“ hingegen verringerte das Demenz-Risiko gegenüber den Kontrollen im adjustierten Modell signifikant um 29% (HR: 0,71; 95%-KI: 0,50–0,998, p = 0,049). Dabei ergab sich in der Tat der postulierte „Dosiseffekt“: Für jede zusätzliche „Speed training“-Session wurde die Demenz-Wahrscheinlichkeit signifikant um 10% reduziert – auch adjustiert auf Alter, Geschlecht, Ethnie, depressive Symptome, Diabetes und Herzinsuffizienz (adj. HR: 0,90; 95%-KI: 0,85–0,95, p < 0,001). **JL**

K Edwards JD et al.: Speed of processing training results in lower risk of dementia. Alzheimers Dement (NY) 2017; 3(4): 603-11

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180321

KOMMENTAR

Über einen Follow-up-Zeitraum von zehn Jahren wurde das Demenz-Risiko der Studienteilnehmer gegenüber den Kontrollen durch das „Speed training“ („Double Decision“, eine Komponente des Trainingsprogramms BrainHQ) um 29% reduziert. Ein derartiger, noch dazu „dosisabhängiger“ Effekt wurde zuvor noch für keine Einzelintervention berichtet. An anderer Stelle wurde errechnet, dass eine Intervention, die den Demenz-Beginn um nur zwei Jahre verzögert, die geschätzte Demenz-Prävalenz im Jahre 2047 um 22% verringern könnte.

Frage 5: Welche Trainingsart/en verringerte/n das Demenz-Risiko signifikant?

- ☐ **A** nur Gedächtnis
- ☐ **B** nur „Speed training“
- ☐ **C** nur Problemlösung
- ☐ **D** nur Problemlösung und „Speed training“
- ☐ **E** nur Gedächtnis und Problemlösung

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: bestjeroen – Fotolia.com

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

Parkinson-Patienten kognitiv getestet

Korrelieren subjektive Probleme mit objektiven Defiziten?

Subjektive kognitive Beeinträchtigungen werden von Parkinson-Patienten sehr häufig berichtet. Doch ob den Beschwerden regelmäßig auch objektivierbare Defizite zugrunde liegen, ist weitgehend unbekannt. Mögliche Korrelationen deckte nun eine Vergleichsstudie mit neuropsychologischer Testung an 250 Patienten auf.

An der südkoreanischen Klinik für Bewegungsstörungen wurden 148 kognitiv unauffällige Parkinson-Patienten, 71 mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (Mild cognitive impairment, MCI) und 31 mit Demenz (nach MDS-Kriterien) rekrutiert. Die 50 Männer und 100 Frauen unterzogen sich dem Cognitive Complaints Interview (CCI) zu den subjektiven kognitiven Problemen und einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie. Eine Demenz wurde u. a. anhand des MMST und des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) bestimmt, die Depressivität anhand des Beck Depression Inventory (BDI) erfasst.

KOMMENTAR

Subjektive kognitive Beeinträchtigungen nach dem Cognitive Complaints Interview sind bei Parkinson-Patienten eng korreliert mit objektiven Leistungsdefiziten. Die Autoren ziehen den Schluss, den CCI-Score als Demenz-Screening, also zur Unterscheidung von Patienten mit Parkinson-begleitender Demenz von jenen mit MCI bzw. normaler Kognition einsetzen zu können.

Die Patienten mit Demenz waren älter und länger erkrankt, sie hatten außerdem höhere UPDRS-III-Werte und eine höhere Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD). In den neuropsychologischen Tests schnitten sie wie erwartet schlechter ab als die beiden übrigen Gruppen. Auch die MCI-Patienten zeigten in allen Tests schlechtere Leistungen als die kognitiv Unauffälligen (mit Ausnahme gleicher Leistungen im Trail Making Test A), doch der Unterschied zwischen Demenz und MCI war größer.

Insgesamt korrelierte der CCI-Score mit dem Alter der Patienten ($p = 0{,}022$), der Parkinson-Dauer ($p = 0{,}013$), der LEDD ($p = 0{,}003$) und vor allem dem BDI-Score ($p < 0{,}001$). Der CCI-Score war ebenfalls signifikant (invers) korreliert mit allen kognitiven Testleistungen (je $p < 0{,}001$) – und diese Relation blieb auch nach Kontrolle auf Lebensalter, Krankheitsdauer und Depressions-Score in den meisten Tests signifikant.

Anhand der Area under the receiver operating characteristics curve (AUC) des CCI-Scores konnten demente Parkinson-Patienten von jenen mit MCI bzw. mit normaler Kognition gut diskriminiert werden (AUC: 0,80; 95%-KI: 0,72–0,88). Dies gelang aber nicht für die Unterscheidung der Teilnehmer mit MCI/Demenz und jenen mit unauffälliger Kognition (AUC: 0,67; 95%-KI: 0,60–0,74). Als optimaler Screening-Grenzwert wurde ein CCI-Score ≥ 5 ermittelt (Sensitivität 0,84, Spezifität: 0,66). **JL**

S Hong JY et al.: Subjective cognitive complaints and objective cognitive impairment in Parkinson's disease. J Clin Neurol 2018; 14(1): 16-21

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180322

Frage 6: Die kognitiven Testleistungen waren signifikant korreliert mit

- ☐ **A** nur dem CCI-Score
- ☐ **B** nur dem CGI- und BDI-Score
- ☐ **C** nur dem CGI-Score und Lebensalter
- ☐ **D** nur dem BDI-Score
- ☐ **E** CGI-Score, BDI-Score und Lebensalter

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: Robert Kneschke – Fotolia.com

Sie lesen
Qualität

Damit das auch so bleibt, befragen wir
Sie in **Kooperation mit** ifak
in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.
Bitte nehmen Sie teil!

Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.
LA-MED
Wir stehen für Qualität.

Metananalyse zu L-Dopa-induzierten Dyskinesien

Adenosin-A_{2A}-Antagonisten im Tiermodell

L-Dopa geht mit schnellem Wirkbeginn, starker Besserung der Motorik, sehr guter Verträglichkeit bei einer Dauertherapie, aber auch mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien einher. Spezifisch auf L-Dopa-induzierte Dyskinesien (LID) wirkende Medikamente gibt es bislang nicht. In einer Metaanalyse tierexperimenteller Studien wurde geprüft, was die Klasse der Adenosin-A_{2A}-Antagonisten dabei leisten könnte.

Es konnten neun Studien identifiziert werden (insgesamt 152 Tiere [Mäuse, Ratten, Krallenäffchen]). Eingesetzt worden war Istradefyllin (KW-6002) in vier sowie ST1535 und das A_{2A}-antagonistische Koffein in je zwei Studien und ferner das Arylpiperazin-Derivat SCH 412348 in einer Studie.

Die erhobenen Wirksamkeitsparameter waren Score-Veränderungen der Skala Abnormal involuntary movements (AIM; fünf Studien) bzw. lokomotorische Aktivität (fünf Studien) bzw. motorische Beeinträchtigungen der Tiere (drei Studien). Aus den gepoolten Daten errechnet wurde jeweils die kombinierte standardisierte durchschnittliche Differenz (SMD).

Gegenüber L-Dopa (plus Carboxylase-Hemmer) allein führte die kombinierte Gabe von L-Dopa plus A_{2A}-Antagonist zwar zu keinen Veränderungen der Lokomotorik, beeinflusste aber die beiden übrigen Parameter deutlich positiv: Vor allem nahmen die Dyskinesien nach dem AIM-Score unter der Kombination signifikant ab (SMD -1,82), und auch die Motorik-Beeinträchtigungen fielen signifikant niedriger aus als unter L-Dopa (SMD: -5,06) (je $p = 0{,}02$).

Im Tierversuch konnten die L-Dopa induzierten Dyskinesien nach dem AIM-Score durch die zusätzliche Gabe von Adenosin-A_{2A}-Antagonisten signifikant besser kontrolliert werden als durch L-Dopa allein. Während die Studienlage dazu eindeutig ist, fehlen zu den A_{2A}-Antagonisten vergleichbar klare Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien bei Parkinson-Patienten. **HL**

M Wang WW et al.: A meta-analysis of adenosine a2a receptor antagonists on levodopa-induced dyskinesia in vivo. Front Neurol 2017; 8: 702 [Epub 22. Dez.; doi: 10.3389/fneur.2017.00702]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180378

KOMMENTAR

In die LID-Pathophysiologie scheinen auch glutamaterge, serotonerge, adrenerge und cholinerge Transmitterssysteme involviert. Die Humanstudien zu den Adenosin-A_{2A}-Antagonisten sind entweder methodisch unzureichend, noch nicht abgeschlossen oder erfolglos. Seit 2013 ist der Adenosin-A_{2A}-Antagonist Istradefyllin in Japan zugelassen, noch in klinischer Prüfung beim Menschen ist Tozadenant (z. B. TOZ-PD-Studie), und nach negativen Phase-III-Studien eingestellt wurde die Entwicklung von Preladenant. Gegen LID wirksam scheinen u. a. der 5-$HT_{1A/1B}$-Rezeptor-Agonist und 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist Eltoprazin (2016 Orphan-Drug-Status in den USA) sowie der selektive Antagonist am metabotropen Glutamat-Rezeptor (mGluR5) Dipraglurant (in Phase II), während ein zweiter mGluR5-Antagonist, Mavoglurant, nicht weiter entwickelt wird.

Safinamid bei Morbus Parkinson

Stimmung und Depression anhaltend gebessert

Parkinson-Patienten leiden sehr häufig unter nichtmotorischen Symptome (NMS), die sich oft schwer behandeln lassen und die Lebensqualität der Patienten verschlechtern. Dies umfasst Antriebsarmut, Anhedonie und Stimmungsstörungen bis hin zur klinischen Depression. Die Studienlage zu dem innovativen, dopaminerg und nicht-dopaminerg wirkenden Safinamid wurde jetzt durch eine aktuelle Publikation zu den Effekten auf affektive NMS ergänzt: Das als Add-on zu L-Dopa eingesetzte Medikament beeinflusst nicht nur die motorischen Fluktuationen, relevante Dyskinesien und die gesamte Motorik, es kann auch Stimmung und Depression der Patienten anhaltend verbessern.

In der Phase-III-Studie 016 und ihrer Verlängerung 018 verringerten 100 mg/d Safinamid bei den Patienten mit motorischen Fluktuationen die tägliche Off-Zeit gegenüber Placebo signifikant. Depressive bzw. mit Antidepressiva behandelte Patienten waren bei der Rekrutierung initial ausgeschlossen worden.

Die aktuelle post-hoc-Analyse der 016/018-Daten befasste sich mit den Effekten auf die affektiven Symptome anhand dreier Parameter: „Emotionales Wohlbefinden" des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) und der Depressivität nach der GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAMD) sowie dem Anteil an Patienten, die im Studienzeitraum eine Depression (als ein unerwünschtes Ereignis) berichteten.

Im Vergleich mit Placebo verbesserte Safinamid den PDQ-39-Score des „Emotional wellbeing" signifikant – dies war schon nach sechs Monaten (-3,77; $p = 0{,}0067$) und auch nach zwei Jahren (-4,66; $p = 0{,}0006$) der Fall.

Zudem gingen die depressiven Symptome unter Safinamid nach GRID-HAMD zu beiden Zeitpunkten signifikant stärker zurück als unter Placebo ($p = 0{,}0408$ bzw. $p = 0{,}0027$).

Die positiven Effekte wurden dadurch bestätigt, dass in den Safinamid-Gruppen auch signifikant weniger Patienten unter einer Depression litten als in den Placebo-Gruppen: Nach sechs Monaten waren es 1,8% vs. 5,4% ($p = 0{,}0444$) und nach zwei Jahren mit noch größerem Unterschied 1,7% vs. 8,0% ($p = 0{,}0057$).

Eine wachsende Evidenz besagt, dass Störungen des glutamatergen Transmittersystems direkt zu den affektiven NMS beitragen, so die Autoren. Daher lassen sich die klinisch relevanten Zusatzeffekte von Safinamid auf Stimmung und Depression nicht allein durch die Besserung des Wearing off und der Motorik, sondern auch durch die Modulation der glutamatergen Hyperaktivität erklären: Die selektive und reversible Hemmung der Monoaminooxidase-B (MAO-B) durch das Medikament verstärkt die dopaminerge Wirkung und verringert darüber hinaus die exzessive Glutamat-Freisetzung durch die spannungsabhängige Blockade von Natriumkanälen.

Andere Studienauswertungen zeigen, dass das dual wirkende Safinamid darüber hinaus auch den Schmerz verringern und die Lebensqualität der Parkinson-Patienten insgesamt erhöhen kann. **JL**

R Cattaneo C et al.: Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2017; 7(4): 629-34

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180379

Safinamid: Xadago®

EMA-Umzug hakt

29-01-2018: Der aufgrund des Brexits erfolgende Umzug der EMA nach Amsterdam ist auf den 30. März 2019 terminiert. Mehr als 80% der 900 Mitarbeiter in London wollen umziehen. Jetzt bekundet EMA-Direktor *Guido Rasi* Probleme. U. a. wird das neue EMA-Gebäude nicht rechtzeitig fertig werden, so dass eine provisorische Unterbringung notwendig wird. Dies wird nicht nur weitere Mittel verschlingen, sondern vermutlich auch die Arbeit der Agentur, möglicherweise auch die Zulassung neuer Medikamente, beeinträchtigen.

Mangelernährung in Nordkorea

30-01-2018: Nach einer UNICEF-Meldung könnten die jüngsten Ausweitungen der Sanktionen gegen Nordkorea zur akuten Mangelernährung bei bis zu 60 000 Kindern führen. Aktuell vorgesehene Mittel in Millionenhöhe können nicht im erforderlichen Umfang eingesetzt werden. In den 90er Jahren sind in Nordkorea geschätzte drei Mio. Menschen verhungert, aktuell gilt in Nordkorea jedes dritte Kind unter fünf Jahren als chronisch mangelernährt und in seiner Entwicklung zurückgeblieben.

Gegen Genitalverstümmelung

05-02-2018: Der 6. Feb. 2018 war der Internationale Tag gegen Genitalverstümmelung. 200 Mio. Frauen sind weltweit, ca. 58 000 in in Deutschland betroffen – und etwa 13 000 Mädchen und junge Frauen hierzulande gefährdet, so „Terre des Femmes". Das Problem werde mit der wachsenden Zahl von Geflüchteten zunehmen, sagte der BÄK-Menschenrechtsbeauftragte *Ulrich Clever*. Er hob hervor, dass Deutsche Ärztetage wiederholt eine weltweite Ächtung und Abschaffung der weiblichen Genitalverstümmelung gefordert hatten.

CARE-Pakete für US-Bürger

13-02-2018: Im Rahmen des Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP) werden mehr als 40 Mio. bedürftige US-Amerikaner unterstützt. U. a. können sie mit einer Art Kreditkarte Nahrungsmittel ihrer Wahl kaufen. Jetzt will Präsident *Trump* die Unterstützung auf standardisiwrte Care-Pakete (Cornflakes, H-Milch, Erdnussbutter, Nudeln, Dosengemüse etc.) umstellen. Die Verteilung soll durch das Landwirtschaftsministerium über eine eigene, erst aufzubauende Logistik erfolgen und – zusammen mit ähnlichen Sparprojekten – in zehn Jahren mehr als 200 Mill. Dollar einsparen. Hilfsorganisationen in den USA protestieren.

Bevölkerungsbasierte Längsschnittstudie

Therapie und Ressourcennutzung bei therapierefraktärer Epilepsie

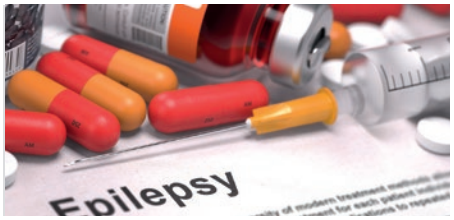
Die Beeinträchtigungen der Patienten durch eine mehrfach therapierefraktäre Epilepsie sind enorm. Anhand deutscher Versicherungsdaten wurden jetzt retrospektiv über drei Jahre Morbidität und Mortalität dokumentiert sowie die Ressourcennutzung und die Kosten erfasst.

Unter vier Millionen gesetzlich versicherten Deutschen mit Epilepsie-Diagnose (ICD-10: G40) und Antiepileptika (AED)-Einnahme wurde – anhand der Verschreibung von ≥ 4 verschiedenen AED über mindestens 18 Monate (2008–2013) – bei 769 Patienten eine schwere therapierefraktäre Epilepsie konstatiert. Sie wurden mit 15 380 nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen ohne Epilepsie-Diagnose verglichen. Der Beobachtungszeitraum betrug drei Jahre.

Die 769 Patienten mit refraktärer Epilepsie (Durchschnittsalter 42,3 Jahre, 45,4% weiblich, 19% Kinder und Jugendliche; 19,8% ≥ 65 Jahre) erhielten im ersten Follow-up-Jahr durchschnittlich 2,7 AED und über die gesamten drei Jahre 5,3 AED. Am häufigsten waren Levetiracetam (56,6%), Lamotrigin (44,6%), Valproat (43,4%), Lacosamid (25,4%) und Topiramat (19,1%).

Während der dreijährigen Nachbeobachtung lag die jährliche Hospitalisierungsrate bei 42,7% bis 55%. Diese war signifikant höher als bei den Kontrollen aus der Bevölkerung (11,6% bis 12,8%; $p < 0{,}001$). Die Epilepsie-bedingten Krankenhausaufnahmen rangierten zwischen 1,7 und 1,9 pro Jahr und dauerten durchschnittlich 10 bis 11,1 Tage. Bei den Kontrollen waren es 1,97 Aufnahmen mit einer durchschnittlichen Länge von 7,5 Tagen.

Gegenüber den Kontrollen war die Anzahl komorbider Erkrankungen bei den therapierefraktären Patienten signifikant höher. Dies betraf u. a. Depressionen (28% vs. 10%) und vaskuläre Krankheiten (22% vs. 5%) sowie Verletzungen (Kopf: 16% vs. 3%, Rumpf und Gliedmaßen: 16% vs. 8%) und gastrointestinale Krankheiten (26% vs. 13%; $p < 0{,}001$).



Die Dreijahressterblichkeit der refraktären Patienten war mit 14% vs. 2,1% fast siebenmal höher als bei den Kontrollen ($p < 0{,}001$). Am höchsten war die Mortalität im ersten Nachbeobachtungsjahr (7,8%).

Die anhand der DRG's (Diagnosis Related Groups) kalkulierten Epilepsie-bedingten Kosten betrugen im Patientenkollektiv € 12 925 bis € 14 639 pro Jahr. Davon entfielen auf die Krankenhauskosten € 4880 bis € 6110 (37% bis 42% der gesamten direkten Kosten) und auf die Medikamente € 4565 bis € 5294 (35% bis 38% der gesamten direkten Kosten). Die durchschnittlichen Kosten aller Krankenversicherten in Deutschland betragen € 3011 pro Person und Jahr. **JL**

S Strzelczyk A et al.: The burden of severely drug-refractory epilepsy: a comparative longitudinal evaluation of mortality, morbidity, resource use, and cost using German health insurance data. Front Neurol 2017; 8: 712 [Epub 22. Dez.; doi: 10.3389/fneur.2017.00712]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180323

KOMMENTAR

Diese Versichertendaten bestätigen die hohe Morbidität, Sterblichkeit und Ressourcennutzung bei schwerer Therapieresistenz. In Übereinstimmung mit früheren Erhebungen (2003–2011) werden (leitliniengemäß) offenbar vermehrt „neuere" Antiepileptika wie Levetiracetam und Lamotrigin eingesetzt, während die Verschreibung älterer (enzyminduzierender, interaktions- und nebenwirkungsreicher) Mittel wie Carbamazepin und Phenytoin auch bei diesen Patienten zurückgeht.

Frage 7: Die Dreijahresmortalität der therapierefraktären Patienten betrug

- ☐ **A** 2,1%
- ☐ **B** 11,6%
- ☐ **C** 12,8%
- ☐ **D** 14%
- ☐ **E** 28%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: tashatuvango – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

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

US-Leitline veröffentlicht

Neues zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Die American Heart Association (AHA) und die American Stroke Association (ASA) haben 2018 neue Guidelines zur Frühtherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls erarbeitet. Diese umfasst bildgebende Verfahren, Blutdrucksenkung, Thrombektomie, Thrombolyse, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzien sowie alle anderen (sofort oder) innerhalb von zwei Wochen erfolgenden therapeutischen und sekundärprophylaktischen Maßnahmen.

Aus den sehr umfangreichen und detaillierten Empfehlungen zum akuten ischämischen Schlaganfall (AIS) hier eine Auswahl zur Thrombolyse. Standard ist dafür die i.v.-Gabe von i.v.-Alteplase (0,9 mg/kg Körpergewicht [max. 90 mg] über 60 Min., wobei 10% der gewählten Gesamtdosis initial als Bolus über 1 Min. infundiert werden). Der Erfolg der Lyse ist stark von ihrem frühen Einsatz abhängig und sollte daher so früh wie möglich erfolgen.

i.v.-Alteplase wird empfohlen für ...

(1) ausgewählte Patienten mit Auftreten der AIS-Symptome (oder dem letzten bekannten Wohlergehen) in den letzten 3 h. Ärzte sollten dafür die näher spezifizierten Einschlusskriterien beachten (Tabelle 6 in den Guidelines).

(2) Patienten mit gleichen Bedingungen wie unter (1), aber mit einem Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 h.

... und kann sinnvoll sein für

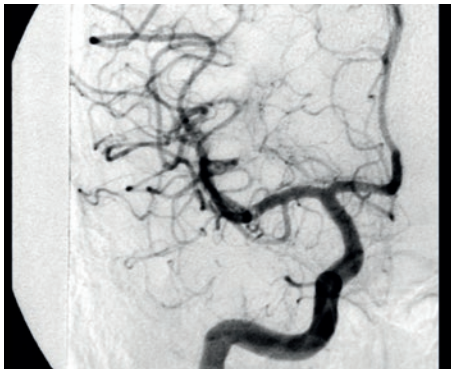
(3) ansonsten geeignete Patienten mit leichtem AIS im Zeitfenster zw. 3 und 4,5 h unter Abwägung von Therapierisiken und -nutzen.

(4) ansonsten geeignete Patienten, die im MRT lediglich 1–10 zerebrale Mikroblutungen (CMB) aufweisen.

(5) ansonsten geeignete Patienten, die in einem vorherigen MRT zahlreiche CMB (> 10) aufwiesen und für die ein potenziell beträchtlichen Benefit der Lyse besteht. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung von i.v.-Alteplase – bei ungewissem Nutzen – mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische intrazerebrale Blutung (sICH) einhergehen.

Vorteilhaft kann i.v.-Alteplase sein

(6) für Erwachsene mit einem AIS, die unter einer bekannten Sichelzellen-Anämie leiden.



i.v.-Alteplase sollte NICHT angewendet werden

(7) zusammen mit dem (thrombozytenaggregationshemmenden) Abciximab

(8) bei Patienten, die in den letzten 24 h eine therapeutische Dosis eines niedermolekularen Heparins erhalten haben.

Weitere Aspekte der Therapie mit i.v.-Alteplase

(9) Die möglichen Risiken der Thrombolyse und eine Erweiterung der Anwendungskriterien sollten diskutiert und gegen den erwarteten Nutzen abgewogen werden.

(10) Nachdem das Risiko für eine niedrige Thrombozytenzahl in der Bevölkerung extrem gering ist, erscheint es sinnvoll, die dringende Alteplase-Therapie nicht zu verzögern, um die Ergebnisse von Blut- oder Gerinnungstests abzuwarten (es sei denn, es bestünde der Verdacht auf patholgische Werte).

(11) Die behandelnden Ärzte sollten sich darüber bewusst sein, dass die Symptome von Hypo- und Hyperglykämien einem AIS ähneln können. Vor Beginn der i.v.-Alteplase-Therapie sollten die Glukoses-Spiegel bestimmt werden.

(12) Wegen des überragenden Einflusses der Zeitspanne zwischen Auftreten der Schlaganfallsymptome und der Lyse sollte die i.v.-Alteplase-Therapie nicht hinausgezögert werden, um symptomatische Besserungen monitoren zu können.

(13) Bei Patienten mit fibrinolytischer Therapie sollten Ärzte darauf vorbereitet sein, mögliche Nebenwirkungen einschließlich Blutungskomplikationen und Angioödeme, die die Atemwege teilweise verlegen können, notfallmäßig zu behandeln.

(14) Mindestens über die ersten 24 h nach der i.v.-Alteplase-Therapie sollte der Blutdruck auf Werte < 180/105 mmHg eingestellt sein.

(15) Das Risiko einer innerhalb der ersten 24 h nach der Alteplase-Therapie (mit oder ohne endovaskulärem Eingriff) begonnenen antithrombotischen Behandlung ist ungewiss. Ihre Anwendung kann erwogen werden, wenn gleichzeitig Bedingungen vorliegen, die bei ihrem Einsatz bei Patienten ohne Alteplase-Therapie einen beträchtlichen Nutzen vermuten lassen oder wenn ihr Nicht-Einsatz mit erheblichen Risiken einhergehen könnte.

Andere i.v.-Thrombolytika und Sonothrombolyse

(1) Der Nutzen anderer defibrinogenierender und fibrinolytischer Medikamente als Alteplase und Tenecteplase ist nicht nachgewiesen, daher wird ihre Anwendung außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen.

(2) Für Tenecteplase (0,4 g/kg KG als i.v. Einzelbolus) wurde gegenüber Alteplase weder eine Über- noch eine Unterlegenheit belegt. Tenecteplase kann als Alternative zu Alteplase bei Patienten mit geringen neurologischen Beeinträchtigungen und ohne größeren intrakranialen Gefäßverschluss erwogen werden.

(3) Der Einsatz der Sonothrombolyse als Zusatztherapie zu einer i.v.-Thrombolyse wird nicht empfohlen.

Zeitfenster für die Thrombektomie

In der nächsten Neuro-Depesche werden die AHS/ASA-Empfehlungen zur endovaskulären mechanischen Thrombektomie skizziert. U. a. wird nun bei gewissen Patienten ein Zeitfenster bis zu 24 h *(s.a. S. 29 re.)* eingeräumt. **HL**

S Powers WJ et al. für das American Heart Association Stroke Council: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49 [Epub 24. Jan; doi: 10.1161/STR.0000000000000158]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180325

Foto: mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

RUN DMC über neun Jahre

Klare Progression der zerebralen Mikroangiopathie

In der Studie Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Imaging Cohort wurden die Progressions- und Remissionsraten der Mikroangiopathie über neun Jahre untersucht. Es zeigte sich eine klinisch relevante nicht-lineare Dynamik.

Die 276 Studienteilnehmer wurden im Lauf von neun Jahren zu drei Zeitpunkten mittels 1,5T MRT untersucht. Im Mittelpunkt standen die Volumina hyperintenser Läsionen der weißen Substanz (WMH) nach den STRIVE-Kriterien sowie Lakunen und Mikroblutungen. Nach der modifiziertren Fazekas-Skala waren die WMH zu Baseline leicht (n = 211), mittelschwer (n = 33) und schwer (n = 20).

Während des Follow-up kam es zu einer durchschnittlichen Zunahme der WMH-Volumina um 4,7 ml (0,54 ml/Jahr), wobei sich die Geschwindigkeit der WMH-Progression erhöhte (von 5,8 über 7,4 bis 10,5 ml). Das Alter war ein großer Risikofaktor: In der Regressionsanalyse ging jedes Lebensjahr mit einer zusätzlichen WMH-Zunahme von 0,10% einher.

Eine WMH-Abnahme zeigte sich im ersten Beobachtungsintervall (nach ca. 5,4 Jahren) dagegen lediglich bei 9,4% der Teilnehmer, und nur bei einem Patienten (0,4%) war dies über die gesamte Follow-up-Dauer der Fall.

Etwa jeder fünfte Patient (20,3%) entwickelte im Beobachtungszeitraum neue Lakunen (pro Jahr 2,3%) und knapp jeder Fünfte (18,9%) neue Mikroblutungen (pro Jahr 2,2%). Diese verschwanden wieder bei 3,6% bzw. 5,7% .

Die Progression der Mikroangiopathie war bei den 53 Patienten mit initial mittelschwerer bis schwerer WMH-Belastung deutlich stärker als bei den restlichen Patienten (Odds Ratio: 35,5; $p < 0{,}001$). Dies betraf auch die Inzidenz von Lakunen (OR: 5,7; $p < 0{,}001$) und Mikroblutungen (OR: 2,9; $p = 0{,}003$). In der mittelschwer bis schwer betroffenen Gruppe war der MMST anfangs niedriger (27,7 vs. 28,4; $p = 0{,}001$) und nahm anschließend – mit der zunehmenden WMH-Progression – steiler ab. **JL**

KOMMENTAR

Die u. a. altersabhängige Dynamik der zerebralen Mikroangiopathie bei Patienten mit mittelschweren bis schweren WM-Veränderungen ist keineswegs linear, sondern progressiv. Dass dafür in der Studie außerdem kein „Deckeneffekt" zu existieren scheint, legt ein möglichst frühzeitiges therapeutisches Eingreifen nahe – nicht zuletzt um einen kognitiven Abbau zu bremsen.

S van Leijsen EMC et al.: Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: The RUN DMC study. Neurology 2017; 89(15): 1569-77
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180324

Frage 8: Bei wie viel Prozent der Patienten kam es über die gesamten neun Jahre zu einer WMH-Remission?

- ☐ **A** 0,1%
- ☐ **B** 0,4%
- ☐ **C** 2,2%
- ☐ **D** 5,7%
- ☐ **E** 9,4%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Thrombektomie bei Schlaganfall

Zeitfenster bis zu 24 Stunden?

Profitieren Patienten mit schweren klinischen Ausfällen trotz relativ kleiner Infarktgröße auch jenseits des evidenzbasierten Zeitfensters von 6 h von der endovaskulären Thrombektomie? Dies wurde in der prospektiven Studie DAWN untersucht.

In die Studie eingeschlossen wurden 206 Patienten mit Verschluss der (intrakranialen) A. carotis interna oder der proximalen A. cerebri media, der mind. 6, max. 24 h zurücklag. In allen Fällen bestand (altersadjustiert: < 80 vs. ≥ 80 Jahre) ein Missverhältnis zwischen relativ schwerer klinisch-neurologischer Symptomatik und relativ geringem Infarktvolumen.

107 Patienten wurden zur Thrombektomie und 99 zur Kontrollgruppe (Standardbehandlung ohne Intervention) randomisiert. Kombinierter primärer Endpunkt war die Behinderung nach dem Score einer „utility-weighted" modifizierten Rankin Skala (0–10) und nach der Rate an Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit nach 90 Tagen (mRS-Score 0, 1 oder 2 von insgesamt 6 Punkten)

Aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse 31 Monate nach Beginn wurde die Studie wegen eindeutiger Überlegenheit der Thrombektomie vorzeitig gestoppt: Der durchschnittliche Score der „utility-weighted" mRS nach 90 Tagen betrug in der Thrombektomie-Gruppe 5,5 gegenüber nur 3,4 in der Kontrollgruppe. Die auf verschiedene Variablen adjustierte Differenz lag bei 2,0 Punkten. Der Anteil an Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit nach 90 Tagen lag bei 49% vs. 13%; hier betrug die adjustierte Differenz 33%. Akute neurologische Verschlechterungen waren unter der Intervention seltener (14% vs. 26%). Darüber hinaus unterschieden sich weder die Rate an symptomatischen Hirnblutungen zwischen den beiden Gruppen signifikant (6% vs. 3%) noch die 90-Tages-Mortalität (19% vs. 18%). **JL**

KOMMENTAR

Diese Resultate sprechen für ein „Gewebefenster" statt eines „Zeitfensters" für die Intervention. In den US-Guidelines (S. 28), ist die 6-h-Regelung schon modifiziert.

R Nogueira RG et al. für die DAWN Trial Investigators: Thrombectomy 6 to 24 hours ... N Engl J Med 2018; 378(1): 11-21
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180325

Frage 9: Welches Ergebnis hatte die DAWN-Studie (Thrombektomie vs. Kontrollkondition) nicht(!)?

- ☐ **A** „utility-weighted" mRS-Score: 5,5 vs. 3,4
- ☐ **B** Rate funktioneller Unabhängigkeit 49% vs. 13%
- ☐ **C** Rate symptomatischer Hirnblutungen: 3% vs. 6%
- ☐ **D** Rate akuter neurologischer Verschlechterungen: 14% vs. 26%
- ☐ **E** 90-Tages-Mortalität: 19% vs. 18%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Antidepressiver PDE4-Hemmer

FCPR03 ist ein neuer selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase 4 (PDE4), der anders als früher erprobte Substanzen keine schweren GI-Symptome (Übelkeit und Erbrechen) auslöst. Die PDE4-Hemmung durch FCPR03 verringert jetzt bei Mäusen das – durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierte – depressionsartige Verhalten signifikant. Dies betraf den Schwanzhängetest (Tail-Suspension-Test), den forcierten Schwimmtest und den Sucrose-Präferenztest. Zusätzlich wurden die LPS-bedingte Downregulation des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) aufgehoben und der erhöhte Kortisol-Plasmaspiegel verringert. Dies spricht für eine hohes Potenzial von FCPR03 zur Prävention oder Behandlung der Depression.

Yu H et al.: Inhibition of phosphodiesterase 4 by FCPR03 alleviates lipopolysaccharide-.... Int J Mol Sci 2018;19(2): pii: E513. [Epub 8. Feb.; doi: 10.3390/ijms19020513]

Neue Indol-Derivate verringern Anfallssuszeptibilität

Zwei neue heterozyklische Indol-Derivate hatten zuvor schon im Tiermodell eine gute antiepileptische Wirkung mit geringerer Neurotoxizität als Phenytoin gezeigt. Jetzt wurden ihre Effekte auf die Konzentrationen biogener Amine im Gehirn der Wistar-Ratte nach Elektroschock-Induzierung von Krampfanfällen geprüft. Wie postuliert, führte die Verabreichung von 100 mg/kg KG der Substanzen zu einer signifikanten Anhebung der zuvor verringerten Konzentrationen an Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Diese Effekte könnten die Verringerung der Anfallsbereitschaft erklären.

Swathi K, Sarangapani M: Evaluation of anti-epileptic effect of new indole derivatives by estimation of biogenic amines .... Adv Exp Med Biol 2017; 988: 39-48

Neuartiger NMDAR-Agonist

Der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor (R) beeinflusst die synaptische Plastizität und das Lernen. Das neue NMDAR-agonistische NYX-2925, ein spirozyklisches-βLactam, zeigte in in-vivo- und ex-vivo-Modellen vorteilhafte Eigenschaften. U. a. verbesserten jetzt 0,01–1 mg/kg KG signifikant die Lernleistung in der Objekterkennung – und die Effekte wurden durch einen NMDAR-Antagonisten geblockt. NYX-2925 bewirkte bei den Tieren keine Sedierung, Ataxie oder Abhängigkeit. Er stellt daher einen Kandidaten für die Therapie von Krankheiten wie Depression, Demenz, Angst, Schizophrenie, neuropathischer Schmerz dar.

Khan MA et al.: NYX-2925 is a novel NMDA receptor-specific spirocyclic βlactam that ... Int J Neuropsychopharmacol 2017 [Epub 1. Nov.; doi: 10.1093/ijnp/pyx096]

Prävalenz und Korrelationen

Schwere Depressionen und Schlafprobleme bei RLS-Patienten

Ein RLS geht mit einer erhöhten Prävalenz psychischer Störungen und oft mit erheblichen Beeinträchtigungen des Nachtschlafs einher. In einer südkoreanischen Kohortenstudie wurde jetzt nach Zusammenhängen zwischen RLS, depressiven Symptomen und der Schlafqualität der Patienten gesucht. Es ergaben sich klare Bezüge.

In die Studie wurden 142 Patienten mit einem RLS eingeschlossen und mit einer Kontrollpopulation (n = 2884) verglichen. Nach etablierten Grenzwerten des Beck Depression Inventory (BDI) wurden die Patienten eingeteilt in jene mit leichter (≥ 10 Punkte), mittelschwerer (≥ 16 Punkte) und schwerer Depression (≥ 24 Punkte).

Die RLS-Patienten waren zu einem signifikant größeren Anteil weiblich als die Kontrollen (56,3% vs. 45,0%) und im Durchschnitt auch etwas älter (54,13 vs. 52,47 Jahre). Nach dem BDI-Summenwert waren sie signifikant depressiver (15,36 vs. 7,37 Punkte; $p < 0{,}001$).

Die BDI-Schweregrad-Unterteilung ergab folgendes Bild: Gegenüber den Kontrollen hatten die RLS-Patienten eine jeweils deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für eine mindestens leichte Depression (Odds Ratio: 1,95, $p < 0{,}001$), für eine mindestens mittelschwere Depression (OR: 6,15; $p < 0{,}001$) und für eine schwere Depression (OR: 56,54; $p < 0{,}001$).

Während die Verteilung der Depressionsschweregrade in der Kontrollpopulation mit ansteigender Schwere abnahm (18,4%, 9,85% bzw. < 2%) zeigte sich bei den RLS-Patienten ein umgekehrtes Muster (1,41%, 0% bzw. 43,7%). Tatsächlich entfielen nahezu alle schwer depressiven Fälle (97%) auf die RLS-Gruppe.

Im dichotomen Vergleich fielen auch die Schlafparameter bei den schwer depressiven vs. den nicht schwer depressiven Patienten (BDI-Score ≥ 24 vs. < 24 Punkte) deutlich ungünstiger aus. So ergab sich eine jeweils signifikant erhöhte Prävalenz von Einschlafstörungen (61,3% vs. 16,3%; OR: 8,16, $p < 0{,}001$), Durchschlafstörungen (69,4% vs. 16,3%; OR: 11,66; $p = 0{,}001$) und frühmorgendlichem Erwachen (54,8% vs. 12,5%; OR: 8,5, $p < 0{,}001$). Die Zahl der Naps am Tage unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, allerdings waren die schwer depressiven RLS-Patienten tagsüber deutlich schläfriger (EDSS-Summenscore: 6,77 vs. 4,95; $p = 0{,}005$) und litten vor allem deutlich häufiger unter ausgeprägter Tagesmüdigkeit (EDSS ≥ 10: 22,6% vs. 8,8%; OR: 3,04, $p = 0{,}031$). Unter den Blutwerten fielen bei den schwer Depressiven nur die durchschnittlichen Erythrozyten-Konzentrationen signifikant niedriger aus (4,32 vs. 4,48; $p = 0{,}041$), nicht aber Hb-Werte oder Anämie-Rate. **JL**

K Cho CH et al.: Individuals with restless legs syndrome tend to have severe depressive symptoms: ... Psychiatry Investig 2017; 14(6): 887-93

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180326

KOMMENTAR

Schwere depressive Symptome waren in der RLS-Gruppe exorbitant häufiger als bei den Personen ohne ein RLS. Die Kausalität ist unklar, doch angesichts der klaren Relationen zwischen schweren Depressionen und gravierenden Schlafproblemen sollten Stimmung und Schlafqualität bei RLS Patienten routinemäßig geprüft werden. Bei klinisch depressiven RLS-Patienten ist zu beachten, dass Antidepressiva die RLS-Symptome verschlimmern können.

Frage 10: Welcher Schlafparameter unterschied sich zwischen den schwer depressiven und den nicht schwer depressiven Patienten nicht(!)?

- ☐ **A** Einschlafstörungen
- ☐ **B** Durchschlafstörungen
- ☐ **C** frühmorgendliches Erwachen
- ☐ **D** Zahl der Naps am Tage
- ☐ **E** Tagesmüdigkeit

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Foto: Tracy King – Fotolia.com

®GFI. Der Medizin-Verlag

Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

Rund 150.000 Studienzusammenfassungen und die aktuellen CME-Fortbildungen der Neuro-Depesche stellen wir Ihnen ab sofort zusätzlich tagesaktuell und kostenlos in unserer Wissensdatenbank* mit weiterführenden Links zur Verfügung:

www.neuro-depesche.de

*Um alle Texte und weiterführende, kostenlose Links nutzen zu können, registrieren Sie sich bitte.

Neueste Studienergebnisse tagesaktuell per E-Mail.
Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

Die für Sie relevanten Inhalte finden Sie im Handumdrehen:

1. Über die Volltextsuche im Suchschlitz
2. Über Eingabe des ICD-10-Codes in den Suchschlitz
3. Über das Auswahlmenü **INDIKATION**
4. Über den Direktlink in der Printausgabe, z.B.: **www.neuro-depesche.de/141080**

GFI.
Der Medizin-Verlag • Paul-Wassermann-Str. 15 • 81829 München
www.neuro-depesche.de

Neu bei Glioblastom

Mit TTF die Überlebenszeiten verlängert

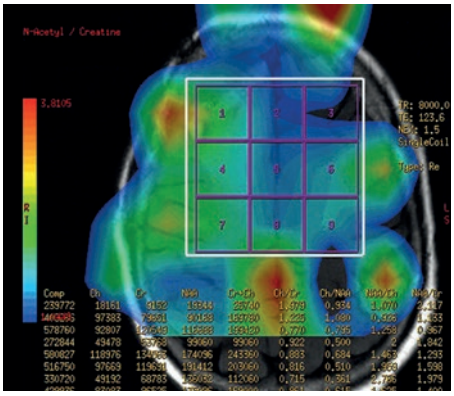
Patienten mit Glioblastom haben bekanntlich eine schlechte Prognose. Jetzt wurde eine neuartige Therapiemethode erfolgreich getestet. In einer offenen (aber randomisierten) Studie an fast 700 Patienten verlängerte die Tumorfeldtherapie (Tumor-Treating Fields, TTF) signifikant das Gesamtüberleben um etwa fünf Monate.

Bei der TTF werden über spezielle Kopfhauben mit vier Spulen Wechselströme geringer Intensität von 200 kHz durch die Schädeldecke appliziert. Die Tumortherapiefelder (TTF) sollen antimitotisch wirken und die Organellen von Glioblastom-Zellen beeinträchtigen. Die Kopfhaut muss rasiert sein und die Haube soll mindestens zu 18 h am Tag getragen werden.

695 Patienten mit einem (durchschnittlich 3,8 Monate zuvor neu diagnostizierten) Glioblastom aus 83 Krebszentren wurden in die Studie aufgenommen. Sie waren median 56 Jahre alt und zu 68% männlich. Die Standardtherapie aller bestand in einer operativen Tumorresektion mit anschließender kombinierter Strahlen- und Chemotherapie (6–12 Fünftageszyklen mit 150–200 mg/m² Temozolomid). Nach Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 trugen 466 Patienten zusätzlich an mind. 18 h/Tag die TTF-Haube. Nach dem Studienzeitraum 2009–2014, erfolgte die Abschlussuntersuchung im Dez. 2016. 637 Patienten (92%) beendeten die Studie regulär.

Der primäre Wirksamkeitsparameter wurde mit Signifikanz erreicht: Das progressionsfreie Überleben war mit median 6,7 vs. 4,0 Monaten unter der TTF signifikant länger (Hazard Ratio [HR]: 0,63; 95%-KI: 0,52–0,76; $p < 0{,}001$). Auch das Gesamtüberleben als Sekunärparameter fiel zugunsten der TTF-Gruppe aus. Die Patienten überlebten mit median 20,9 Monaten versus 16,0 Monaten durchschnittlich signifikant länger als die 229 Patienten unter Temozolomid allein (HR: 0,63; 95%-KI: 0,53–0,76; $p < 0{,}001$).

Systemische Nebenwirkungen wurden bei 48% der TTF- vs. 44% der Kontrollpatienten beobachtet. Häufigste Nebenwirkungen unter der TTF waren vor allem leichte bis mittelschwere Hautreizungen (52% vs. 0% in der Kontrollgruppe). **HL**



KOMMENTAR

Die positiven Effekte der TTF-Therapie haben offenbar bei vielen Glioblastom-Patienten (übertriebene) Hoffnungen geweckt. Die DGN hat daher zu dieser neuen – nicht zuletzt auch sehr kostspieligen – Behandlungsmethode eine kritische Pressemeldung herausgegeben (www.dgn.org).

S Stupp R et al Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318(23): 2306-16

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180381

Immunglobuline

Wirksame CIDP-Therapie mit IVIG – und bald auch mit SCIG?

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) kann mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) wie IgPro10 erfolgreich behandelt werden. Bereits zur Zulassung eingereicht ist das subkutane Immunglobulin-Präparat (SCIG) IgPro20. Die wichtigsten Aspekte der gegenwärtigen und zukünftigen Therapieoptionen wurden im Herbst auf einem Satellitensymposium von CSL Behring beim DGN-Kongress 2017 in Leipzig berichtet.

Wie *Dr. Korbinian Holzapfel*, Augsburg, anhand einer Kasuistik deutlich machte, kann die Diagnose CIDP durch Darstellung von Nervenverdickungen der Extremitätennerven sowie des Plexus brachialis im Ultraschall gelingen: Bei dem Mann, der über zunehmende Beinschwäche und Missempfindungen an den Fußsohlen klagte, wurden sonographische Veränderungen der Nerven anhand des UPSS-Score (Ultrasound Pattern Sum Score) quantifiziert und als Ursache der Nervenverdickungen eine chronische Immunneuropathie ausgewiesen. Unter den alle sechs Wochen verabreichten IVIG stabilisierte sich der klinische Verlauf des Patienten. Das 10%-ige IVIG IgPro10, das in der EU seit 2013 für die Initial- und Erhaltungstherapie der CIDP zur Verfügung steht, kann der Demyelinisierung bei CIDP entgegen wirken. Seine Wirksamkeit wurde in der zulassungsrelevanten PRIMA-Studie nachgewiesen (Ansprechrate 61%).

Bei der Behandlung mit IVIG werden für eine maximale Response meist zwei Behandlungszyklen und eine anschließende Erhaltungstherapie benötigt, erläuterte *PD Dr. Min-Sul Yoon*, Bochum. Eine alternative Möglichkeit, den Langzeitbedarf zu decken, besteht in der Umstellung auf eine subkutane Therapie mit dem 20p%-igen Immunglobulin IgPro20, das jetzt in Europa (und den USA) zur Zulassung für die Erhaltungstherapie der CIDP eingereicht wurde. In der Placebo-kontrollierten PATH-Studie hat sich IgPro20 in zwei Dosierungen (wöchentlich 0,2g/kg KG oder 0,4g/kg KG) bei der Stabilisierung von CIDP-Patienten als wirksam und sicher erwiesen. Dabei zeigte sich die höhere Dosis bei der Verhinderung von CIDP-Rezidiven vorteilhafter. Leichte unerwünschte lokale Reaktionen nahmen mit der Behandlungsdauer ab. Für einige Patienten könnte sich, so *Moon*, durch IgPro20 zukünftig die Möglichkeit einer Selbsttherapie zu Hause eröffnen. **DJB**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Herausforderung PNS – Patient im Fokus: Diagnostik, Fallbeispiele und ein neuer Therapieweg", 90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Leipzig, 22. Sept. 2017. Veranstalter: CSL Behring

IgPro10: Privigen®

IgPro20: Hizentra®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180382

Foto: mauritius images

Alkoholkonsum bei Jugendlichen

Hirnentwicklung signifikant gestört – besonders im Frontalkortex

Was geschieht mit dem sich entwickelnden Gehirn, wenn Jugendliche oder sogar Kinder beginnen, Alkohol zu konsumieren? Die schädigenden Wirkungen wurden jetzt in einer großen multizentrischen und prospektiven US-Studie anhand von MRT-Aufnahmen untersucht. Es stellten sich schwerere Konsequenzen als erwartet ein, besonders im Frontalkortex nahm die graue Substanz erheblich stärker ab.

In die Studie des National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence (NCANDA) wurden 483 Adoleszente (zwischen 12 und 21 Jahre) vor Beginn eines relevanten Alkoholkonsums aufgenommen und ein und zwei Jahre später nachuntersucht.

Nach zwei Jahren erfüllten noch 356 Teilnehmer die Studieneinschlusskriterien (kein oder nur geringer Alkoholkonsum). 65 hatten zwischenzeitlich nach dem „Cahalan-Score“ einen moderaten und 62 einen starken Alkoholkonsum entwickelt.

Zwischen den drei Gruppen wurde die mittels MRT bestimmten Volumina der grauen Substanz (GM) in zwölf kortikalen Arealen und der weißen Substanz (WM) verschiedener Hirnregionen und ihrer Projektionsbahnen verglichen. Deren prozentualen Veränderungen pro Jahr wurden als „Slopes“ ausgedrückt.

Bei den 365 fortgesetzt nicht oder wenig trinkenden Personen nahm das Volumen der GM über die Jugend hinweg ab, wobei sich dieser Prozess in der späten Adoleszenz in vielen Regionen verlangsamte. Parallel stieg das WM-Volumen in verschiedenen Regionen an. Dies entspricht der physiologischen Hirnreifung (s. Kommentar).

Die 65 Personen mit starkem Alkoholkonsum zeigten dagegen einen von der Norm abweichenden, signifikant beschleunigten Verlust der GM (Gesamt, im Zingulum und Frontalkortex) und zugleich eine deutlich flachere „Slopes“ für die WM-Zunahme, also eine langsamer wachsende WM.

Obwohl bei den 62 moderat trinkenden jungen Menschen die WM-GM-Veränderungen in dieselbe Richtung zeigten wie bei den stärker Trinkenden, waren diese in keiner Region signifikant. Daher nahm diese Gruppe eine Mittelstellung zwischen den nicht/gering und den stark trinkenden Teilnehmern ein, die für einen dosisabhängigen Effekt spricht.

Die Alkoholwirkungen auf den GM-Verlust wurden (vor allem parietal) durch die Höhe des Maximalkonsums im letzten Jahr beeinflusst. Dies war in etlichen kortikalen Strukturen auch durch einen Alkoholismus in der Familienanamnese der Fall, nicht aber durch begleitenden Marihuana-Konsum (definiert als lebenszeitlichen Konsum > 50 Joints). Auch die Hirnvolumina zu Baseline beeinflussten die Alkoholeffekte nicht signifikant. **HL**

KOMMENTAR

Bei der normalen Hirnreifung nimmt das kortikale GM-Volumen in der ersten Lebensdekade zu. Ab da verringert sich die GM kontinuierlich, begleitet von einem supratentoriellen WM-Anstieg, der sich erst in der dritten Dekade verlangsamt. Der deutlich stärkere GM-Verlust bei den stärker trinkenden Jugendlichen dieser Studie betraf vor allem den Frontalkortex, der zu den am spätesten reifenden Hirnregionen gehört. Frontale Dysfunktionen können bekanntlich alle Aspekte von Kognition und Verhalten stören. Die klinischen Implikationen liegen auf der Hand: Kein Alkohol für das reifende Gehirn, das beliebte Binge-drinking ist ganz besonders schädlich.

S Pfefferbaum A et al.: Altered brain developmental trajectories in adolescents after initiating drinking. Am J Psychiatry 2017 [Epub 31. Okt.; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040469]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180383

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:
Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München
Telefon: 089/43 66 30 - 0
Telefax: 089/43 66 30 - 210
E-Mail: info@gfi-online.de
Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung:
Michael Himmelstoß

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

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

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

Anzeigenpreisliste: 2018 vom 1. Okt. 2017

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a. € 69 zzgl. € 12,20 Inlandsporto; Auslandsporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2018

IVW LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

Foto: runzelkorn – Fotolia.com

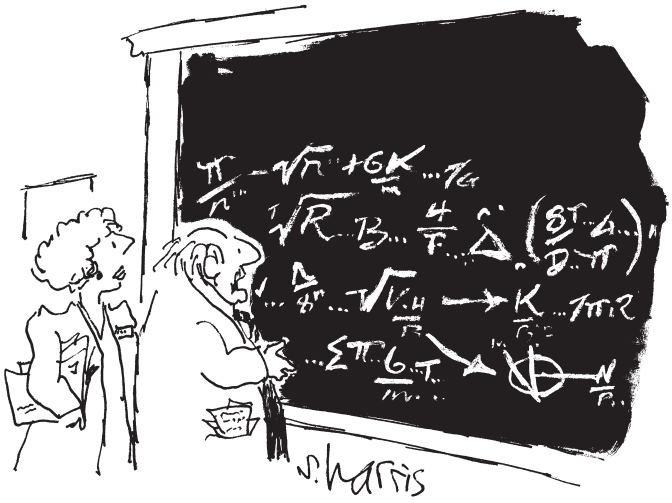
THERAPIEOPTION

Elvanse® auch jenseits des 18. Lebensjahres

Das Stimulans Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire) ist zugelassen zur Behandlung der ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Eine Weiterbehandlung über das vollendete 18. Lebensjahr ist zulassungskonform, wenn die folgenden drei Bedingungen erfüllt sind: 1. Die ADHS-Symptome bestehen im Erwachsenenalter fort. 2. Der/die Jugendliche hat von der Therapie mit Elvanse® eindeutig profitiert. 3. Elvanse® konnte nach Vollendung des 18. Lebensjahres nicht erfolgreich abgesetzt werden. Lisdexamfetamindimesilat ist mit einer Effektstärke von 1,8 hochwirksam auf die ADHS-Kernsymptomatik und wirkt bei einer Wirkdauer von 13 Stunden nach Einnahme über den gesamten Tag.
Außerdem ermöglichen die sechs Dosierungsstärken eine individuelle Einstellung durch feine Titrationsschritte.

deprexis®24 für Privatversicherte

Ab sofort steht das evidenzbasiert wirksame Online-Therapieprogramm deprexis®24 auch für privat versicherte Patienten zur Behandlung von leichten und mittelschweren Depressionen zur Verfügung. Die Servier Deutschland GmbH und die LM+ Leistungsmanagement GmbH geben ihre Kooperation bekannt. Das Unternehmen ist ein Joint Venture von vier privaten Krankenversicherungen (Barmenia, HALLESCHE, Signal Iduna und Gothaer) mit insgesamt etwa 4,5 Mio. Versicherten. deprexis®24 ist zeit- und ortsunabhängig zugänglich und entspricht selbstverständlich den strengen deutschen Datenschutzbestimmungen. Die Module decken kognitive Aspekte der Depression, Entspannung, körperliche Aktivität, soziale Kompetenz und andere Themen ab, die sich auch in der klassischen kognitiven Verhaltenstherapie finden. Seine antidepressive Wirksamkeit wurde in elf wissenschaftlichen Studien in Deutschland mit mehreren tausend Teilnehmern nachgewiesen. Alle weitere Informationen zum Online-Therapieprogramm unter *https://www.deprexis24.de*.



"THE RESULT OF ALL THIS IS THAT THE MEDICAL CENTER WANTS ME TO LEAVE THEM MY BRAIN."

Die nächste Neuro-Depesche

Monitoring der Krankheitsaktivität bei **Multipler Sklerose** mit Neurofilament light (NFL) im Serum?

CME: Morbus Parkinson: Krankheitsprogression durch aerobes Intensivtraining bremsen?

ADHS: Reduziertes subkortikales Hirnvolumen bei Mädchen und Jungen im Vorschulalter

Gelockerter Cannabis-Gebrauch: Dänische Daten zeige viele Substanz-induzierte **Psychosen**

Neue Therapieoption bei episodischer und chronischer **Migräne**: CGRP-Antikörper zur Prävention

CME: Alzheimer-Demenz: Verlangsamt die tiefe Hirnstimulation des Frontallappens das Fortschreiten der Erkrankung?

Postnatale **Depression** der Mutter – Verhaltensprobleme der Kinder

Epilepsie: Cannabidiol auch bei Kindern mit therapierefraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom wirksam?

CME: US-Guidelines zur Frühtherapie des ischämischen **Schlaganfalls:** Thrombektomie

NICE empfiehlt Mavenclad®

Die neuen Cladribin-Tabletten (Mavenclad®, Merck) stellen die erste orale Kurzzeittherapie der Multiplen Sklerose (MS) dar, die bei Verabreichung an maximal 20 Tagen eine bis zu vier Jahre anhaltende klinische Wirksamkeit erzielen kann, so die Studienlage. Das im August 2017 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassene Medikament wurde nun – innerhalb kürzester Zeit– von der britischen Gesundheitsbehörde NICE (National Institute for Health and Care Excellence) endgültig positiv bewertet („Final Appraisal Determination", FAD). NICE ist eine unabhängige Organisation, die als Vorreiter evidenzbasierter Handlungsempfehlungen für gesundheitliche und soziale Betreuung gilt. Die FAD spricht dafür, dass das NICE die Erweiterung des Behandlungsparadigmas durch die Cladribin-Tabletten würdigt.

SERVICE

Relaunch: www.schizophrenie24x7.de

Unter dem Motto „Schizophrenie ist nicht mein Leben – Meine Moves sind mein Leben!" bietet die überarbeitete Webseite www.schizophrenie24x7.de von Janssen Deutschland eine hilfreiche Anlaufstelle, um sich über die psychische Erkrankung zu informieren. Dort werden viele Fragen von Patienten, aber auch deren Angehörigen und Freunden beantwortet. So wird über Symptome, Ursachen, Diagnose und Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. U. a. erleichtert der Step-by-Step-Leitfaden „Bereit zum Gespräch?" den Betroffenen, sich konkret mit der eigenen Behandlung auseinanderzusetzen und sich auf den Arzttermin vorzubereiten. Das übergeordnete Ziel des Internetangebotes besteht in einer Stärkung des Patienten. Ihm (und seinen Angehörigen) soll die positive Sichtweise vermittelt werden, dass mit der richtigen Unterstützung „nicht mehr die Erkrankung, sondern der Patient bestimmt, was in seinem Leben wichtig ist".

®GFI. Der Medizin-Verlag

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

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

Neuro Depesche

Kennziffer: ND12018 VNR: 2760909007697820011 Einsendeschluss: 30.03.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Der Psychose-relevante Einzelfaktor...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Wie viele der acht ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Um wie viel war die ...**	S. 16	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**Um wie viel war das ...**	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Welche Trainingsart/en verringerte/n ...**	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Die kognitiven Testleistungen ...**	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**Die Dreijahresmortalität der ...**	S. 26	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Bei wie viel Prozent ...**	S. 29	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Welches Ergebnis hatte ...**	S. 29	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Welcher Schlafparameter unterschied ...**	S. 30	☐	☐	☐	☐	☐

F ☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

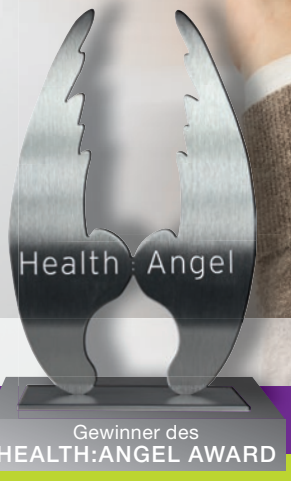
Tägliche Einmalgabe

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

XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant[2]
- **verbessert** motorische und nicht-motorische Funktionen signifikant[2,31]
- **kontrolliert** Dyskinesien signifikant[3]

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



Gewinner des HEALTH:ANGEL AWARD

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. **31.** Bonuccelli U. Effects of Safinamide on Motor Complications and Pain in Advancing Parkinson's disease – Post Hoc Analyses of Pivotal Trials. European Neurological Review 2015; 10(2):176–81.

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoff: Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid. Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstad. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrtheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythropsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatose, Ekchymose, lichenoide Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niederer Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Lietzenburger Str. 99, 10707 Berlin.