19. Jahrgang, 19. September 2016

9/2016

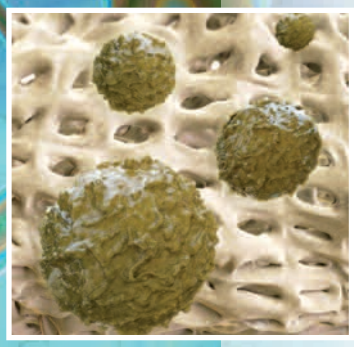
Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

20. MDS-Kongress Berlin

Zum 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) kamen mehr als 5000 Fachbesucher. Hier einige Highlights zu Morbus Parkinson, RLS, Dystonie und Co.

Kongressbericht **Seite 16**



Hochrisikotherapie: MS nahezu gestoppt

Phänomenale Wirkungen über bis zu 13 Jahre zeigt eine Phase-II-Studie zur autologen Stammzelltransplantation.

Lancet **Seite 23**

Affektive Erkrankungen

COBRA-Studie zur Depression: Simple Verhaltensaktivierung als CBT-Alternative?

Lancet **Seite 8**

ADHS

In der Kindheit nicht erkrankt: Gibt es eine Late-onset-ADHS Erwachsener?

JAMA Psychiatry **Seite 11**

Morbus Parkinson

Kognitive Beeinträchtigungen: Exekutive Funktionen besonders gestört.

J Neurol Neurosurg Psychiatry **Seite 18**

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. gg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. 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.:** 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. FI. 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. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, tox. epiderm. Nekrolyse) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. 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. **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. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Infekt. einschl. Sepsis. *Blut, Lymphsyst.*: Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). *Immunsyst.*: Häufig leichte allerg. Reakt. Häufigkeit 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.*: Sehr selten interstit. Lungenerkrankg. (basierend auf Leflunomid-Daten). *GIT*: Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrech., Zahnschm. Häufigkeit nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. *Haut, Unterhautzellgew.*: Sehr häufig Alopezie. Häufig Exanthem, Akne. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Hautreakt. *Skelettmskl., Bindegew., Knochen*: Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. *Niere, Harnwege*: Häufig Pollakisurie. *Geschlechtsorg., Brustdrüse*: Häufig Menorrhagie. *Allgemein*: Häufig Schmerz. *Untersuch.*: Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, 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:** Oktober 2015 (GZDE.AUBA.16.03.0333)

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

1601_AUB_A – GZDE.AUBA.16.04.0415

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

Kongress-Herbst und CME

Liebe Leserin, lieber Leser,

mit dem September beginnt die heiße Phase der medizinischen Kongresse und Jahrestagungen. Eben fand mit dem ECTRIMS der weltweit wichtigste Fachkongress zur Multiplen Sklerose in London statt, nun steht für Interessierte und Fortbildungswillige der DGN-Kongress in Mannheim auf der Agenda. Wie seit vielen Jahren wird auch in diesem Herbst die Neuro-Depesche (mit dieser Ausgabe) dort ausliegen. Außerdem werden wir in den kommenden „ND"-Ausgaben von beiden Kongressen berichten – so wie in diesem Heft vom 20. Kongress der Movement Disorder Society (MDS) in Berlin (S. 16) und der 2. Jahrestagung der noch jungen European Academy of Neurology (EAN) in Kopenhagen (S. 24)

Ebenfalls im Zeichen der Continuing Medical Education möchten wir Sie mit unseren Studienreferaten auf dem Laufenden halten (und Ihnen die Möglichkeit zum Erwerb von CME-Punkten bieten). Dabei hoffen wir natürlich, Ihnen neben Einblicken in eher spezielle Fragestellungen (z. B. Psilocybin bei therapierefraktärer Depression, S. 10) Nützliches für Ihren Behandlungsalltag zu berichten, z. B. mit dem Antipsychotika-Vergleich in der „Real World" (S. 32).

Andere Beiträge greifen aktuelle Diskussionen auf (Gibt es eine Late-onset-ADHS Erwachsener? S. 11), die sich vielleicht erst in der Zukunft auf die Therapiepraxis auswirken werden, aber Anstöße zur Überprüfung etablierter Annahmen und der eigenen Erfahrungen geben. Eine „Perle" stellt die COBRA-Studie zur Depression dar, nach der eine einfache, von angelernten Kräften durchführbare Verhaltensaktivierung der evidenzbasiert effektiven, aber nur begrenzt verfügbaren CBT in der Wirksamkeit nicht nachsteht (S. 8). Wenn dem auch in der Praxis so wäre, ergäben sich wahrlich neue Perspektiven ...

Wie immer hofft das Team der Neuro-Depesche, Ihnen mit unserer aktuellen Themenwahl im September eine abwechslungsreiche und kurzweilige Lektüre zu bieten.

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.

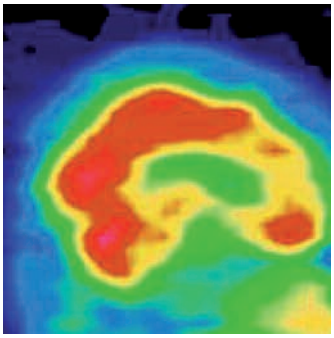
Hier registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter

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

In einer sog. Machbarkeitsstudie prüften britische Forscher die Wirkung des Halluzinogens Psilocybin bei Patienten mit hartnäckiger therapieresistenter Depression.

Seite 10

Carhart-Harris RL et al.: Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry 2016; 3(7): 619-27



In einer Phase-II-Studie wurde untersucht, inwieweit die Fornix-Stimulation bei leichter Alzheimer-Demenz kognitive Funktionen und Hirnstoffwechsel beeinflusst.

Seite 30

Lozano AM et al.: A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2016; [Epub 18. Juli; doi: 10.3233/JAD-160017]

DIE DRITTE SEITE

Spielt die Stellung der Frau eine Rolle? Mädchen-Suizide in der östlichen Türkei 6

Sunshine Act in den USA: Ärzte mit Industrie-Honoraren verschreiben deutlich mehr 6

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

▶ **CME:** COBRA-Studie zur Depression: Simple Verhaltensaktivierung als CBT-Alternative? 8

Depression und Körpergewicht: Entscheidend ist die eigene Unzufriedenheit 8

Aus der Mottenkiste geholt: Psycholyse mit Psilocybin bei Depression 10

Major Depression: Milnacipran schließt eine Therapielücke in Deutschland 10

ADHS

▶ **CME:** ADHS bei Erwachsenen: Nicht unbedingt die gleiche Krankheit wie bei Kindern 11

Detaillierte Analyse: ADHS-Symptome und Substanzmissbrauch 11

EPILEPSIE

▶ **CME:** Epilepsie in der Kindheit: Viele Patienten entwickeln eine ADHS 14

KONGRESS

20. MDS-Kongress in Berlin
Neues zu Parkinson, RLS, Dystonie und Co. 16

2. Jahrestreffen der EAN in Kopenhagen
Das interessierte die europäische Neurologen-Community 24

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Gleichgewicht und Haltungsstabilität: Physiotherapie bessert Beschwerden 18

▶ **CME:** MCI bei Parkinson-Patienten: Exekutive Funktionen besonders gestört 18

MULTIPLE SKLEROSE

Patient, Neurologe und MS-Nurse: Positives Urteil zu Teriflunomid 23

Autologe Stammzelltransplantation: MS mit Hochrisikotherapie nahezu gestoppt 23

„Aggressive Onset"-MS: Vorschläge für Definition und Therapie 26

MS keine rein T-Zell-getriggerte Erkrankung: Die B-Zelle als therapeutisches Ziel 26

„Dissemination im Raum" bei KIS-Patienten: Soll zur früheren Diagnose jede Läsion zählen? 27

Spastische Beschwerden der Beine: THC/CBD verbessert den Gang deutlich 27

10 Jahre Natalizumab: NEDA ist ein realistisches Therapieziel 28

DEMENZIELLE SYNDROME

▶ **CME:** Kognition und Hirn-Metabolismus geprüft: THS nun auch bei Alzheimer-Demenz? 30

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

Titelbilder: ©mauritius images,©fotoliaxrender – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

In einer großen kanadischen Beobachtungsstudie wurden atypische und typische Antipsychotika unter „Real World"-Bedingungen miteinander verglichen.

Seite 32

Vanasse A et al.: Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. Acta Psychiatr Scand 2016; [Epub 12. Juli; doi: 10.1111/acps.12621]

SCHIZOPHRENIE

▶ **CME:** Wirksamkeit und Verträglichkeit: Antipsychotika-Vergleich in der „Real World" **32**

KOPFSCHMERZEN

Migräne bei Frauen: Hirn und Herz massiv gefährdet **33**

SUCHT

Krebs durch Alkohol: Sieben Malignom-Arten sind bei erhöhtem Konsum deutlich häufiger **34**

Substitutionstherapie: Mit retardiertem Morphin zurück ins normale Leben **34**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** Post-stroke-Depression: Risikofaktor Vitamin-D-Mangel? **36**

Neue AAN-Empfehlungen zum rezidivierenden Schlaganfall: Foramen ovale verschließen oder nicht? **36**

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

▶ **CME:** Update der RLS-Guidelines: Aktuelle Empfehlungen zur Augmentation **37**

STENO **14**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **28**

SITE-SEEING **30**

BESTELLCOUPON **33**

IM FOKUS **32**

IMPRESSUM **37**

MED-INFO **38**

▶ **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen **39**

Fotos auf den Seiten 4 und 5: ®Dmitriy Sladkov – Fotolia.com, ®mauritius images, ®freshidea – Fotolia.com

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

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Datum, Unterschrift _____

Fax-Coupon: oder online:

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

Spielt die Stellung der Frau eine Rolle?

Mädchen-Suizide in der östlichen Türkei

In einer kleinen deskriptiven Studie beschreibt eine Gruppe türkischer Forensiker die näheren Umständen von – zumeist sehr jungen – Frauen bzw. Mädchen in einer Stadt im östlichen Anatolien. Sie befassen sich mit zugrundeliegenden psychischen Störungen wie Depressionen, weisen aber explizit auf den Einfluss der geringen gesellschaftlichen Stellung der Frau und die Verheiratungspraktiken in den traditionellen Strukturen hin.

Die 1 035 418 Einwohner der ostanatolischen Stadt Van leben überwiegend bäuerlich und in ausgeprägt patriarchalischen Strukturen. Im Gegensatz zu anderen Gemeinden in der Türkei kommen Suizide in Van häufiger bei weiblichen als bei männlichen Personen vor wie schon Untersuchungen der Van Women's Association (VAKAD) ergeben haben.

Retrospektiv wurden nun die Autopsiebefunde (2005–2011) ausgewertet. Es fanden sich 66 Suizide von Frauen, zwei Drittel (n = 44; 66,7%) hatte sich erhängt, ein Viertel erschossen (n = 17; 25,8%).

Die Hochzeiten werden in dieser Region oft von den Familien ohne Mitbestimmung der Mädchen/jungen Frauen arrangiert. So waren hier 59% der 66 Frauen verheiratet – entweder in einer religiösen Zeremonie als Zweitfrau („Kuma") angenommen oder durch einen Brautleute-Tausch („Berdel"). 90% waren „Hausfrauen" und 10% Schüler, 90% waren finanziell schlecht gestellt.

Das durchschnittliche Alter der weiblichen Suizidopfer betrug 22,64 Jahre (SD: 10,09 Jahre). Dabei war die Mehrzahl zwischen 16 und 20 Jahren alt (n = 30; 45,45%), und 13 (13,6%) sogar jünger als 15 Jahre. Die externe Untersuchung von 12 Opfern ergab verschiedene alte Verletzungszeichen wie Ekchymosen, Lazerationen und Hämatome, die auf eine Gewaltanwendung hindeuten. Unter diesen 12 waren die Traumazeichen in vier Fällen frisch.

Fünf weibliche Suizidopfer (7,6%) befanden sich wegen einer Depression in Behandlung, 12 (18,2 %) hatten schon zuvor mindestens einmal versucht, sich umzubringen. **JL**

KOMMENTAR

In ihren pointierten Schlussfolgerungen gehen die Autoren auf die kulturelle Unterdrückung der Frauen in der patriarchalen Gesellschaft ein. Die fehlenden Entfaltungsmöglichkeiten der Mädchen und die arrangierten Heiraten bewerteten die Forensiker als Risikofaktor für die gehäuften Suizide. Sie fordern daher u. a. die konsequente juristische Verfolgung der Minderjährigen-Verheiratung und häuslicher Gewalt. Davon unabhängig empfehlen sie ein regelmäßiges psychiatrisches Screening auf Risikopersonen sowie eine konsequente Behandlung und Nachbeobachtung, um die Zahl an Suiziden bzw. Suizidversuchen zu verringern.

S Hekimoglu Y et al.: A descriptive study of female suicide deaths from 2005 to 2011 in Van city, Turkey. BMC Womens Health 2016; 16: 20 [Epub: 23. April; doi: 10.1186/s12905-016-0299-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161184

Sunshine Act in den USA

Ärzte mit Industrie-Honoraren verschreiben deutlich mehr

In den USA wird besonders kritisch auf die Kooperation zwischen Ärzten und Industrie geachtet. Nun zeigt eine Studie, dass Ärzte mehr Medikamente verschreiben, wenn sie Zahlungen von der Industrie erhalten. Neurologen rangieren dabei an der Spitze.

Nach den „Physician Financial Transparency Reports" oder „Sunshine Act" müssen Ärzte Geld oder Sachzuwendungen von der Pharma- oder Medizingeräte-Industrie offenlegen (Vortrags- und Beratungshonorare, keine Forschungsgelder). Jetzt wurde erstmals in größerem Rahmen untersucht, ob Zusammenhänge mit den Verordnungspraktiken bestehen. Dazu erfolgte ein Abgleich der Verschreibungsdaten eines speziellen Segments (Medicare Part D) mit den Sunshine Act-Daten des Jahres 2013.

341 644 von 725 169 Ärzten (47,1%) erhielten Zahlungen. Deren Summe betrug durchschnittlich $1750. In allen 12 ausgewerteten Fachrichtungen wurde ein „Dose-Response-Effekt" festgestellt: Je mehr Geld die Ärzte von der Industrie bekamen, desto höher fielen die Verschreibungskosten pro Patient aus. Allerdings zeigte sich, dass die größten Summen von relativ wenigen Ärzten eingenommen worden waren.

Eine auf verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Praxisgröße, Region etc. adjustierte Regressionsanalyse ergab eine inkrementelle Zunahme der Verschreibungskosten: In der obersten Zuwendungs-Quintile (19%, n = 39 836, durchschnittlich $6341) reichten diese von $27 für Allgemeinchirurgen bis hin zu $2931 für Neurologen. Internisten, Familienärzte und Kardiologen befanden sich eher im unteren, Hämatologen/Onkologen eher im oberen Segment. Ganz ähnliche Zusammenhänge fanden sich, wenn die Rate an Verschreibungen von Original-Präparaten (vs. Generika) betrachtet wurde. **JL**

S Perlis RH, Perlis CS: Physician payments from industry are associated with greater Medicare Part D prescribing costs. PLoS One 2016; 11(5): e0155474. [Epub: 16. Mai; doi: 10.1371/journal.pone.0155474]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161185

KOMMENTAR

Mit sehr großen Unterschieden in Region, Zuwendungshöhe, Fachgebiet und den Individuen ließ sich doch ein klares Muster erkennen: Ärzte mit Industriezuwendungen verschreiben mehr Medikamente und verordnen dabei häufiger Originalpräparate. Wie die Autoren einräumen, können sie die – naheliegende – Kausalität nicht belegen, dennoch schlagen sie vor, Interventionen zur Kostensenkung auf die Gruppe der bestbezahltesten Ärzte auszurichten.

Foto: ®mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

Bezeichnung: Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml / Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 8,8 Mikrogramm / Rebif® 22 Mikrogramm / Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Wirkstoff: Interferon beta-1a. **Pharm. Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. Vertrieb in Deutschland: Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** *Fertigspritzen:* Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 bzw. 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 Mikrogramm bzw. 44 Mikrogramm Interferon beta-1a. *Patronen:* Jede Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml / Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). *Fertigpen:* Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 22 bzw. 44 Mikrogramm (6 bzw. 12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (z. Anpassung d. pH-Werts), Natriumhydroxid (z. Anpassung d. pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Schubförmige Multiple Sklerose. Rebif® 44 Mikrogramm. 8,8 Mikrogramm / 22 Mikrogramm (Starterpackung) *zusätzlich:* einzelnes demyelinisierendes Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden u. hohes Risiko für Entwicklung einer klinisch manifesten Multiplen Sklerose besteht. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen natürl. od. rekombinantes Interferon beta od. gegen einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, akute schwere Depression u./o. Suizidgedanken, Auftreten von Gelbsucht od. anderer klinischer Symptome einer Leberfunktionsstörung während der Behandlung. **Nebenwirkungen:** Interferon-typisches grippeähnliches Syndrom bei ca. 70 % der mit Rebif® behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate. Bei 30 % der Patienten treten Reaktionen a.d. Injektionsstelle auf. Häufig asymptomatischer Anstieg der Leberenzymwerte u. Verminderung der Leukozytenzahl. Die beobachteten Nebenwirkungen verlaufen mehrheitlich leicht u. reversibel u. sprechen gut auf Dosisreduzierung an. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100; selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000; sehr selten: < 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): *Sehr häufig:* Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Entzündungen / Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, asymptomatischer Anstieg der Transaminasen. *Häufig:* Depression, Insomnie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erythematöser / makulopapulöser Ausschlag, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber, schwerwiegende Transaminasenerhöhungen. *Gelegentlich:* Schilddrüsendysfunktion (meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose), Abszess / Nekrose / Schwellung / Infektionen an der Injektionsstelle, vermehrtes Schwitzen, Hepatitis mit u. ohne Ikterus, Krampfanfälle, vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde u. Verschluss einer retinalen Vene od. Arterie), thromboembolische Ereignisse, Dyspnoe, Urtikaria. *Selten:* Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel), Panzytopenie, anaphylakt. Reaktion, Leberversagen, Autoimmunhepatitis, Suizidversuch, Quincke-Ödem (Angioödem), Erythema multiforme, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Zellulitis an der Injektionsstelle. *Häufigkeit nicht bekannt:* Vorübergehende neurolog. Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können, Pulmonale arterielle Hypertonie (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte). Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie u. Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen. Begrenzte Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendl. im Alter von 2 – 17 Jahren, die Rebif® 22 oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentl. erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähneln. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. *Injektionslösung in einer Fertigspritze/einem Fertigpen:* Nur zur Einmaldosierung. **Verschreibungspflichtig.** **Stand:** Juli 2015.

Merck Serono GmbH | Alsfelder Straße 17 | D-64289 Darmstadt | Merck Serono ist eine Sparte von Merck
Tel.: 0800-7 32 43 44 | Fax: 0800-1 00 51 76 | www.merckserono.de | info@merckserono-servicecenter.de

Merck Serono

Merck Serono ist eine Sparte von Merck

MERCK

COBRA-Studie zur Depression

Simple Verhaltensaktivierung als CBT-Alternative?

Viele depressive Erkrankungen lassen sich gut psychotherapeutisch behandeln, doch die Möglichkeiten sind vielerorts begrenzt. Ob eine einfache, von angelernten Kräften durchführbare Verhaltensaktivierung (Behavioural activation, BA) der evidenzbasierten, aber ressourcenfordernden Cognitive behavioural therapy (CBT) unterlegen ist, untersuchten jetzt Psychiater in einer kombinierten „Non-inferiority"- und Kosteneffizienz-Studie.

In die randomisierte, kontrollierte Studie COBRA wurden 440 Erwachsene mit einer Major Depression (nach DSM IV) ohne wesentliche Komorbidität eingeschlossen.

Stratifiziert nach Depressionsschwere (Patient Health Questionnaire 9 [PHQ-9]: < 19 vs. ≥ 19 Punkte) und Antidepressiva-Einnahme wurden die Teilnehmer 1 : 1 zu zwei Gruppen randomisiert: Die manualbasierte BA (n = 221) zu Coping-Strategien, Trigger-Vermeidung etc. war mit 20 60-minütigen Einzelsitzungen über 16 Wochen mit der Option weiterer vier Booster Sessions geplant und wurde von einer lediglich fünf Tage trainierten medizinischen Hilfskraft durchgeführt, die klassische CBT (n = 219) von einem therapieerfahrenen Psychologen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren die verblindet erhobenen Veränderungen der Depressivität nach PHQ-9 nach zwölf Monaten – einmal in einer modifizierten Intention-to-treat (mITT])-Analyse (n = 175 bzw. 189) und einmal in einer Per-protocol (PP)-Auswertung (n = 135 bzw. 151). Die „Nichtunterlegenheits"-Grenze wurde bei einer Differenz von 1,9 PHQ-9-Punkten gesetzt.

Die BA mit durchschnittlich 11,5 Sitzungen war der CBT mit durchschnittlich 12,5 Sitzungen in der mITT-Analyse keineswegs unterlegen: Beide erreichten 8,4 PHQ-9-Punkte, der durchschnittliche Unterschied von 0,0 Punkten (95%-KI: -1,3 – 1,5) war nicht-signifikant ($p = 0,89$). Auch in der PP-Analyse mit PHQ-9-Werten von 7,9 für die CBT und 7,8 für die BA ergab sich keine Unterlegenheit, der durchschnittliche Unterschied lag bei 0,1 (-1,5 – 1,6) PHQ-9-Punkten ($p = 0,99$). Die weiteren Parameter wie Remissions- und Responseraten 61–70% der Teilnehmer), Zahl depressionsfreier Tage, Reduktion von Angst und die Lebensqualität fielen ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen aus.

Je ein Todesfall in jeder Gruppe wurde nicht der Therapieintervention zugeordnet. Es ergab sich bei Kosten von £1841·vs. £2282 eine Ersparnis von £440 pro Patient (21%) zugunsten der BA. **JL**

K Richards DA et al.: Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016; pii: S0140-6736(16)31140-0 [Epub 22. Juli; doi: 10.1016/S0140-6736(16)31140-022]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161169

KOMMENTAR

In der vom National Institute for Health geförderten Studie COBRA war die simple BA, die keine ausgebildete Therapeuten erfordert, gleich wirksam wie die CBT. Die resultierenden Kosteneinsparungen haben das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bewogen, die BA in klinischen Guidelines als kosteneffiziente first-line-Therapie einzustufen. Gerade für Länder mit niedrigen Einkommen könnte sich die BA vorteilhaft auf die gesamte Therapiesituation auswirken.

Zertifizierungsfrage 1: Die BA war der CBT in der klinischen Wirksamkeit (nach mITT)

- ☐ **A** signifikant überlegen
- ☐ **B** tendenziell überlegen
- ☐ **C** praktisch gleichwertig
- ☐ **D** tendenziell unterlegen
- ☐ **E** signifikant unterlegen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Depression und Körpergewicht

Entscheidend ist die eigene Unzufriedenheit

Die als sicher angenommene Relation zwischen Übergewicht/Adipositas und Mortalität besteht möglicherweise so nicht. Dies könnte auch auf die Assoziation von erhöhtem Gewicht und Depression zutreffen. Offensichtlich prädiziert nicht der Body Mass Index (BMI) die Depression, sondern die Unzufriedenheit des Betroffenen mit dem Gewicht.

Ausgewertet wurden die Daten von 15 975 Männern und Frauen (je ca. 50%) des Swiss Health Survey 2012. In der Querschnittsstudie wurde nach der Zufriedenheit mit dem Gewicht gefragt. Eine Major Depression wurde mittels Patient Health Questionnaire (PHQ-9) erfasst. Nach BMI waren 3% unter-, 56% normal-, 31,3% übergewichtig und 9,7 adipös. Die Zusammenhänge zwischen Depression (6% der Teilnehmer) und Unzufriedenheit mit dem Gewicht (24%) sowie der Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI wurden in einer Regressionsanalyse ermittelt.

Unabhängig vom BMI ging eine Unzufriedenheit mit dem Gewicht mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Depression einher – sowohl im Gesamtkollektiv (Odds Ratio: 2,04; 95%-KI: 1,66–2,50) als auch bei den Männern (OR: 1,85; 95%-KI: 1,34–2,56) und Frauen (OR: 2,25, 95%-KI: 1,71–2,96). Die BMI-unabhängige Rolle der Unzufriedenheit wurde auch in allen nach dem Alter stratifizierten Patientengruppen bestätigt: Die entsprechende signifikante Erhöhung lag bei 78% (OR: 1,78, 18–29 Jahre), 110% (OR: 2,10; 30–59 Jahre) und 134% (OR: 2,34; ≥ 60 Jahre). Auch wurde der Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit und Depression in allen BMI-Gruppen nachgewiesen, bei den Normal- (OR: 1,89), Unter- (OR: 5,2) und Übergewichtigen (OR: 2,0) sowie den adipösen Personen (OR: 1,97). **HL**

S Richard A et al.: Is body weight dissatisfaction a predictor of depression independent of body mass index, sex and age? Results of a cross-sectional study. BMC Public Health 2016; 16(1): 863 [Epub: 24. Aug.; doi: 10.1186/s12889-016-3497-8]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161170

Foto: ®Photographee.eu – Fotolia.de

©GFI. Der Medizin-Verlag

Bei fortschreitender Multipler Sklerose: Wann geht die nächste Verbindung verloren?

Weitere Informationen erhalten Sie unter licht-an-fuer-ms.de.

© 2016 F. Hoffmann-La Roche LTD Januar 2016

Roche

Aus der Mottenkiste geholt

Psycholyse mit Psilocybin bei Depression

In einer sog. Machbarkeits (Feasibility)-Studie prüften britische Forscher, ob die Verabreichung des Halluzinogens Psilocybin (in einem Setting mit intensiver psychologischer Unterstützung) bei Patienten mit einer bislang hartnäckig therapieresistenten Depression etwas ausrichten kann – und ob die Einnahme verträglich und sicher ist.

Sechs Männer und sechs Frauen mit mittelschwerer bis schwerer therapieresistenter Major Depression (HAM-D ≥ 17) hatten zuvor auf mindestens zwei adäquate Antidepressiva-Behandlungen nicht ausreichend angesprochen. In einem unterstützenden Setting (mit psychologischer Begleitung vor, während und nach der Einnahme) erhielten sie jetzt im Abstand von sieben Tagen zwei orale Dosen Psilocybin (niedriger mit 10 mg und höher mit 25 mg).

Der akute psychedelische Effekt begann der Selbstbeurteilung zufolge 30–60 Minuten nach der Einnahme, hatte nach 2–3 Stunden seinen Höhepunkt erreicht und war nach 6 Stunden weitgehend verschwunden. Die durchschnittliche Intensität (0-1-Skala) betrug 0,51 unter 10 mg und 0,75 unter 25 mg Psilocybin.

Gegenüber Baseline zeigte sich in dem 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) als primärer Endpunkt eine deutliche Reduktion der depressiven Symptome nach der zweiten Einnahme (der höheren Dosis) – sowohl nach einer Woche (-11,8 Punkte, $p = 0{,}002$) als auch nach drei Monaten (-9,2; $p = 0{,}003$) Darüber hinaus wurde eine deutliche und anhaltende Verringerung der Angst (nach dem STAI-T) und der Anhedonie (nach SHAPS) beobachtet ($p = 0{,}002$ bzw. 0,004).

Das Halluzinogen wurde von allen Patienten gut vertragen. Mit Einsetzen der Wirkung wurden alle Teilnehmer vorübergehend etwas ängstlich. Neun zeigten eine transiente Verwirrung oder Denkstörung und je vier vorübergehend eine leichte Übelkeit oder Kopfschmerzen. Es traten keine schweren und unerwarteten Nebenwirkungen auf. Nur ein Patient entwickelte vorübergehend paranoide Gedanken. **HL**

S Carhart-Harris RL et al.: Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry 2016; 3(7): 619-27

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161187

KOMMENTAR

Psilocybin ist seit den 50er Jahren bekannt. Der in „Magic Mushrooms" vorkommende Serotoninrezeptor (5-HT_{2A})-Agonist hat in der Vergangenheit bei verschiedenen Zuständen wie Zwangsstörung, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit, Angst am Lebensende etc. Hinweise auf ein therapeutisches Potenzial gezeigt. Dass es in diesem kleinen Pilotprojekt bei guter Verträglichkeit nach nur zwei Sitzungen zu einer deutlichen Reduktion der zuvor refraktären Depression kam, ermutigt zu größeren, kontrollierten Studien.

Major Depression

Milnacipran schließt eine Therapielücke in Deutschland

Antidepressiva führen oft zu Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen. Eine positive Ausnahme bildet hier, im Hinblick auf Wechselwirkungen, der Wirkstoff Milnacipran. Im Gegensatz zu den anderen SSNRI beeinflusst die Substanz den Abbau anderer Pharmaka nicht und wird nicht über CYP-Enzyme metabolisiert. Auf einem Pressegespräch in München wurde Milnacipran vorgestellt.

Milnacipran, in Ländern wie Österreich und Frankreich längst etabliert, ist nun auch in Deutschland zugelassen, berichtete *Prof. Siegfried Kasper*, Wien, in München. Er setzt dieses Antidepressivum seit 1997 regelmäßig ein, besonders bei multimorbiden Patienten mit z. B. Leberproblemen, Übergewicht, sexuellen Funktionsstörungen, Herzproblemen oder generalisierten Angststörungen. Milnacipran gehört zu den sogenannten selektiven serotonergen und noradrenergen Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) wie Venlafaxin und Duloxetin und wirkt gerade bei der Major Depression erfahrungsgemäß genauso gut wie diese beiden Substanzen. Es hemmt die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in ungefähr dem gleichen Ausmaß.

Jedoch besitzt die Substanz eine einzigartige pharmakokinetische Interaktionstauglichkeit: Es wird nicht – wie beispielsweise Duloxetin – über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt und ausgeschieden, sondern zu 90% renal. Daher beeinflusst es nicht den Metabolismus und die Elimination anderer Medikamente, besitzt keine inhibitorischen oder induzierenden Eigenschaften. Pharmakokinetische Interaktionen können deshalb ausgeschlossen werden. Milnacipran passt also fast zu jeder anderen Medikation, so *Dr. Gabriel Eckermann*, Kaufbeuren.

Wie für alle serotonergen Arzneimittel besteht auch für Milnacipran das Risiko eines lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms, wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen (z. B. irreversible oder selektive MAO-Hemmer, Johanniskraut, Pethidin, Tramadol sowie die meisten Antidepressiva). Entwickelt ein Patient einen Ikterus oder sonstige Zeichen einer Leberfunktionsstörung, sollte Milnacipran abgesetzt werden. Bei niereninsuffizienten Patienten ist wegen der renalen Ausscheidung je nach Kreatinin-Clearance eine Dosisanpassung erforderlich. In den USA ist der Wirkstoff Milnacipran auch zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen.

Die Produkteinführung von Milnacipran in Deutschland erfolgte am 1. August 2016. **hv**

PRESSEGESPRÄCH

„MILNAneuraX®: Neues starkes Antidepressivum schließt Therapielücke in Deutschland", München, 23. Juni 2016. Veranstalter: Neuraxpharm

Milnacipran: MILNAneuraX®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160760

Foto: ®Dmitriy Sladkov – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

ADHS bei Erwachsenen

Nicht unbedingt die gleiche Krankheit wie bei Kindern

Bei Erwachsenen kann eine ADHS-Diagnose bislang nur gestellt werden, wenn die Symptomatik bereits im Kindesalter bestand. Daten der Pelotas Birth Cohort Study weisen nun darauf hin, dass dieses Kernkriterium vielleicht unzulässig ist – und möglicherweise auch eine Late-onset-ADHS existiert.

Von 5249 Personen der 1993er Geburtskohorte im brasilianischen Pelotas konnten 81,3% bis zum Lebensalter von bis zu 18 bis 19 Jahren nachverfolgt werden. Auf eine ADHS wurde im Alter von elf Jahren mit der Hyperactivity-Subskala des Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) gescreent und die ADHS-Diagnose nach DSM-IV ggf. anhand klinischer Interviews mit den Eltern (nach dem Development and Well-Being Assessment) gestellt. Im Alter von 18 bis 19 Jahren wurde eine ADHS dann nach DSM-5-Kriterien (ohne das Kriterium Beginn in der Kindheit!) diagnostiziert.

Im Lebensalter von elf Jahren lag eine kindliche ADHS (kADHD) bei 393 Personen (8,9%) vor, doch im Alter von 18 bis 19 Jahren erfüllten 492 Personen (12,2%) die DSM-5-Kriterien für eine erwachsene ADHS (eADHS).

Interessanterweise überwog bei der kADHS signifikant das männliche Geschlecht (63,9% vs. 47,9%; $p < 0{,}001$), nicht aber bei der eADHS, bei der sogar das weibliche Geschlecht deutlich häufiger vertreten war (50,4% vs. 39,0%; $p < 0{,}001$). Der IQ war in beiden ADHS-Gruppen deutlich niedriger als bei den Nicht-Erkrankten, in der kADHS-Gruppe noch etwas geringer als in der eADHS- Gruppe (97,2 vs. 96,7).

Die personenbezogene Auswertung ergab, dass sich eine ADHS nur bei 60 Kindern (17,2%) in das Erwachsenenalter fortsetzte. Und nur 60 junge Erwachsene (12,6%) mit einer ADHS wiesen schon in der Kindheit diese Störung auf.

Gemessen anhand von Verkehrsunfällen, kriminellem Verhalten, Teenager-Schwangerschaften, Haftstrafen, Suizidversuchen und komorbiden Erkrankungen lag in beiden Gruppen gegenüber Personen ohne ADHS ein stark erhöhtes Niveau an krankheitsbedingten psychosozialen Beeinträchtigungen vor. **JL**

KOMMENTAR

Dem Autorenteam zufolge widersprechen die Resultate der etablierten Annahme, dass eine Erwachsenen-ADHS notwendigerweise in der Kindheit beginnen müsse. Sie vermuten die Existenz zweier ADHS-Syndrome mit unterschiedlichen Entwicklungslinien. Somit könnten vielleicht auch Therapieresponse und Prognose unterschiedlich ausfallen.

S Caye A et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. JAMA Psychiatry 2016; 73(7): 705-12
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161171

Zertifizierungsfrage 2:
Das Geschlechterverhältnis (männlich/weiblich) bei eADHS betrug

- ☐ **A** 50,4% vs. 39,0%
- ☐ **B** 39,0% vs. 50,4%
- ☐ **C** 63,9% vs. 47,9%
- ☐ **D** 47,9% vs. 63,9%
- ☐ **E** 39,0% vs. 47,9%

Zertifizierungsfrage 3:
Wie viele eADHS-Patienten hatten schon eine ADHS in der Kindheit?

- ☐ **A** 8,9%
- ☐ **B** 12,2%
- ☐ **C** 12,6
- ☐ **D** 17,2%
- ☐ **E** keine Angabe stimmt

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Detaillierte Analyse

ADHS-Symptome und Substanzmissbrauch

In einer repräsentativen Studie in Kanada wurde bei undiagnostizierten Erwachsenen die Bedeutung von ADHS-Symptomprofilen für das Suchtverhalten analysiert. Im Fokus standen geschlechtsspezifische Unterschiede.

Eingeschlossen waren 3014 Frauen und 2066 Männer (Durchschnittsalter 54,4 Jahre), mit dem Adult ADHD Self-Report Version 1.1 Screener positiv gescreent auf ADHS-Symptome Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität. Frauen zeigten häufiger den Cluster Unaufmerksamkeit (3,1%) und Impulsivität (2,7%) als Männer (2,8% bzw. 2,4%). Hyperaktivität war dagegen gleich häufig (je 2,1%). Nach dem Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) und der Cannabis-Subskala des Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) pflegten Männer einen riskanteren Umgang mit Alkohol und Cannabis (AUDIT: 17,7% vs. 6,0%; ASSIST: 6,1% vs. 2,7%).

Bei Männern war Impulsivität stärker mit einem Alkoholmissbrauch assoziiert (OR: 1,091 vs. 1,021; $p = 0{,}000$ bzw. $p = 0{,}555$), während bei den Frauen der Konsum von Alkohol (und auch Cannabis) stärker in Relation zur Unaufmerksamkeit stand als bei den Männern (OR: 1,060 vs. 1,029; $p = 0{,}000$ bzw. OR: 1,129 vs. 1,002; $p = 0{,}937$). Eine Hyperaktivität war bei Männern enger zu einem riskanteren Cannabiskonsum bezogen als bei hyperaktiven Frauen (OR: 1,083; $p = 0{,}017$ vs. OR: 1,060; $p = 0{,}162$). Vermehrt zur Flasche griffen bei Hyperaktivität dagegen Frauen und Männer (OR: 1,132; $p = 0{,}000$ vs. OR: 1,073; $p = 0{,}003$).

Bei Männern wie Frauen waren externalisierende Störungen für jeden Substanzmissbrauch der stärkste unabhängige Prädiktor. Sowohl ein übermäßiger Cannabis- als auch ein problematischer Alkoholkonsum waren negativ mit dem Alter korreliert. **NW**

S Kolla NJ et al.: Adult attention deficit hyperactivity disorder symptom profiles and concurrent problems with alcohol and cannabis: sex differences in a representative, population survey. BMC Psychiatry 2016; 16: 50 [Epub 27. Feb.: doi 10.1186/s12888-016-0746-4]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161172

Foto: ®BillionPhotos.com – Fotolia.com

Bewährtes Valproat in Retardform

Ab sofort: Strikter Substitutionsausschluss für Ergenyl® Chrono

Inwieweit ein Austausch von Originalpräpraten gegen Generika die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie gefährdet, wird anhaltend diskutiert. Die Substitution ist insbesondere bei den Antiepileptika höchst umstritten. Die besondere Ergenyl®-Chrono-Galenik des bewährten Valproat (VPA) in Retardform wurde am 1. August 2016 auf die Substitutionsausschlussliste gesetzt.[1] Damit darf nun in der Apotheke definitiv kein Austausch mehr stattfinden: Wenn die Verordnung auf dieses Präparat lautet, erhalten die Patienten mit rechtlicher Bindung das bewährte Original.

Viele Studien belegen die Wirksamkeit von VPA bei Patienten jeden Alters.

VPA: Belegte Wirksamkeit - bei Patienten mit IGE erste Wahl

VPA ist „als ‚Breitspektrumantiepileptikum' bei allen Epilepsiesyndromen wirksam", so die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) in einer Stellungnahme.[2] Während es heute in der Therapie fokaler Epilepsien bei Frauen in gebärfähigem Alter wegen etlicher Alternativen häufig verzichtbar ist, „gilt dies nicht für die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE)". Zur Mono- und Zusatztherapie der IGE sind nur wenige Substanzen zugelassen – teils off-label eingesetzt werden u. a. Lamotrigin (LTG), Topiramat (TPM) und Levetiracetam (LEV).

In ihren Leitlinien (2012)[3] empfiehlt auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien weiterhin VPA als Mittel der ersten Wahl. Bei diesen Patienten war VPA in der großen Studie SANAD[4] im Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofil TPM und LTG überlegen, wobei der Unterschied zu TPM in der besseren Verträglichkeit besteht. Die DGfE empfiehlt allgemein, VPA – so niedrig wie möglich dosiert – in retardierter Form anzuwenden.[2] Laut DGN-Leitlinie zeigen kleine Studien, dass VPA auch bei Älteren gut einsetzbar ist. Es besitzt – im Gegensatz zu vielen Antiepileptika (z. B. Carbamazepin) – ein geringes Interaktionspotenzial und lässt sich daher auch bei multimorbiden, mehrfach medikamentös behandelten Patienten gut anwenden.[5] Bei Älteren gilt für die VPA-Dosis der Grundsatz „low and slow".

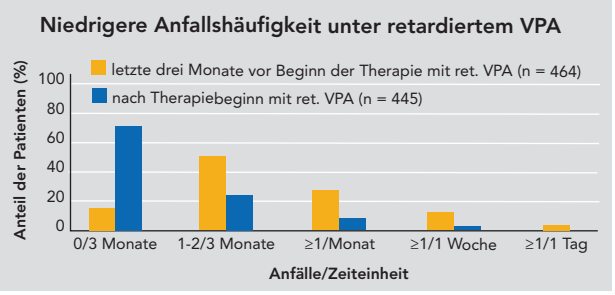


Abb. 1 Eine prospektive Beobachtungsstudie an 465 älteren, überwiegend multimorbiden Epilepsie-Patienten zeigt, dass sich 71,4% der Teilnehmer sechs Monate nach der Umstellung auf ein retardiertes VPA-Medikament (gegenüber den drei Monaten zuvor) um eine Kategorie der Anfallskontrolle verbessert hatten. In der besten Kategorie „Anfallsfrei" stieg der Anteil von 18,2% auf 71,8% der Patienten. Mod. nach [9]

Das Verträglichkeitsprofil

Nebenwirkungen (NW) von VPA umfassen u. a. Appetit- und Gewichtszunahme, vorübergehenden Haarausfall, Schläfrigkeit, Tremor, endokrine Störungen und Parästhesien. Eine ältere Auswertung von 13 Studien ergab eine NW-inzidenz zwischen 9% und 25%, wobei die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate nur 2% betrug.[6] Für eine vollständige Liste der NW siehe die Fachinformation zu Ergenyl®-Chrono.[7]

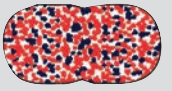
Kurzinfo Ergenyl® Chrono

Ergenyl® Chrono (300 mg/500 mg) enthält zu einem Drittel Valproinsäure und zu zwei Drittel Natriumvalproat in einer speziellen Retardtablette.

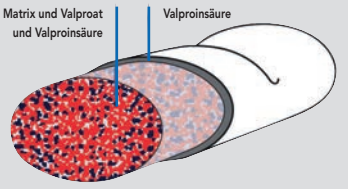
Spezielle Galenik

Die teilbaren Filmtabletten besitzen eine Matrixstruktur *(s. Abb. unten)*. Die Valproinsäure wird anfänglich rasch und das Natriumvalproat danach verzögert freigesetzt. Die Eliminationshalbwertszeit ist doppelt so lang wie unter Standardtabletten. So werden stabilere Plasmakonzentrationen erzielt, die bei einmal täglicher Einnahme einen sicheren Anfallsschutz über 24 Stunden sowie eine bessere Verträglichkeit gegenüber sofort freisetzenden Präparaten bieten.

Der doppelte Retardeffekt von Ergenyl® Chrono



1. **Valproinsäure** besitzt aufgrund ihres Fettsäure-Charakters einen natürlichen Retard-Effekt und wird im Duodenum langsam resorbiert.[7,8]
2. Das Na-Valproat ist an eine **Matrix** gebunden, weshalb nur ein geringer Teil im Magen und der Großteil im Duodenum resorbiert wird.[8]



Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Eintreten einer Schwangerschaft bestehen unter VPA deutlich erhöhte Risiken für Entwicklungsstörungen und Missbildungen des Kindes, so dass bei der Einnahme durch Frauen in gebärfähigem Alter besondere Sicherheitsvorkehrungen zu treffen sind. Diese werden ausführlich im Textkasten *(S.2 oben)* dargestellt.

Im Hinblick auf den Anfallsschutz bedarf es allerdings stets der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere wenn Frauen unter VPA lange Zeit anfallsfrei

©GFI. Der Medizin-Verlag

waren. Der Vergleich verschiedener Antiepileptika im Schwangerschaftsregister EURAP[10] ergab für VPA die beste Anfallskontrolle: So wurden 76,2% der unter VPA schwanger gewordenen Frauen (mit verschiedenen Epilepsiesyndromen) komplett anfallsfrei, aber nur ca. 56,7% unter LTG und 41,5% unter Oxcarbazepin (OXC).

Da die Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) als häufigstes IGE-Syndrom nach Absetzen der Medikation ein Rückfallrisiko von > 90% aufweist, ergibt sich nach den DGfE-Ausführungen[2] für viele unter VPA anfallsfreie JME-Patientinnen eine besonders komplizierte Risikoabwägung. Angesichts der dosisabhängigen Teratogenität von VPA könnten laut DGfE wahrscheinlich viele Frauen mit einer niedrigen VPA-Dosis anfallsfrei bleiben: In der schon erwähnten SANAD-Studie[4] lag die mittlere VPA-Dosis bei anfallsfreien Patienten z. B. nur bei 944 mg/d. Die DGfE empfiehlt eindeutig, bei Frauen eine VPA-Therapie < 1000 mg/d und in retardierter Form anzustreben.[2]

Bessere Adhärenz, Verträglichkeit und Wirksamkeit unter ret. VPA

Die besondere Chrono-Galenik hat gegenüber der Standardzubereitung mit sofort freisetzendem Wirkstoff erhebliche, in zahlreichen Studien belegte Vorteile, wie

Therapiesicherheit:

→ Die 24-Stunden-Abdeckung ermöglicht die Einmalgabe[8,11,12]

Vermeidung von Spitzenkonzentrationen im Blut:

→ Reduktion der dosisabhängigen Nebenwirkungen[12]

Teilbare VPA-Retardtablette:

→ Mehr therapeutische Möglichkeiten, höhere Adhärenz und damit verbesserte Anfallskontrolle[8,11]

Die Umstellung von einer magensaftresistenten VPA-Standard- auf die Retard-Zubereitung führte in einer Adhärenzstudie[14] (n = 1960) nach drei Monaten zu einer signifikanten Zunahme der Patienten, die eine vollständige Einnahme aller Tabletten berichteten, von 40% auf 71% ($p < 0,01$). Zugleich stieg nach der Umstellung auf Ergenyl®-Chrono der Anteil an Patienten, die mit ihrem Medikament (sehr bis ziemlich) zufrieden waren, von 40% auf 91%. Es kam außerdem zu einer signifikanten Zunahme an Patienten, die eine vollständige Anfallskontrolle berichteten (von 46% auf 69%). Zudem traten signifikant weniger Nebenwirkungen auf ($p < 0,01$), dies betraf insbesondere Müdigkeit, Nervosität, Agitation, Kopfschmerz sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen.

Eine weitere, kleine Studie[15] (n = 18) bestätigt, dass die posturale Tremoraktivität unter retardiertem gegenüber nicht-retardiertem VPA deutlich reduziert ist *(Abb. 2)*. Wie u. a. eine größere deutsche Beobachtungsstudie[9] (n = 465) aufzeigt, kommt es bei älteren Epilepsie-Patienten nach der Umstellung zu einer Verbesserung der Anfallsaktivität *(Abb. 1, S. 1)*.

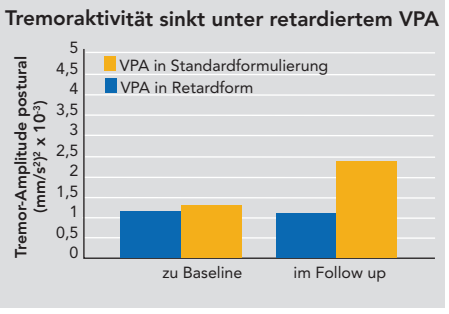


Abb. 2 Nach der Umstellung auf retardiertes Valproat (VPA) nahm die posturale Tremoraktivität deutlich ab. Mod. nach [15]

Fazit: VPA-Therapie nun sicherer

Retardiertes VPA ist der unretardierten Form klar überlegen. Der Substitutionsausschluss des G-BA für Ergenyl® Chrono stellt somit einen Meilenstein für die Erhöhung der Therapiesicherheit dar.

▼Wichtige Sicherheitsinformationen: Valproat bei Frauen

Bei der Therapie weiblicher Patienten mit Valproat-Zubereitungen sind verschiedene Sicherheitsaspekte dringend zu beachten:

- Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40 % der Fälle) und/oder angeborene Missbildungen (in ca. 10 % der Fälle).
- Valproat sollte Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Die Behandlung mit Valproat muss von einer Ärztin/einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die/der in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung hat.

Für alle Ärztinnen/Ärzte gilt deshalb:

- Wägen Sie bei der ersten Verordnung, bei Routineüberprüfungen der Behandlung, wenn ein Mädchen in die Pubertät kommt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig den Nutzen einer Behandlung mit Valproat gegen die Risiken ab.
- Sie müssen sicherstellen, dass alle Patientinnen über Folgendes informiert sind und den Inhalt verstehen:
  - die mit Valproat während der Schwangerschaft verbundenen Risiken
  - die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütung
  - die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung
  - die Notwendigkeit einer sofortigen Beratung, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird.

Literatur:

[1] G-BA-Entscheidung 21.04.2016; www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2564
[2] DGfE (2010) siehe www.DGfE.de unter Stellungnahmen: „VPA_Stellungnahme.pdf"
[3] DGN 2012 www.dgn.org/.../2302-ll-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter; AWMF-Reg.Nr. 030/041
[4] Marson AG et al., Lancet 2007; 369(9566): 1016-26
[5] Trinka E: Acta Neurol Scand 2003; 180(Suppl.): 33-6
[6] Korinthenberg R et al., Z Epileptol 2005; 18: 7-14
[7] Fachinformation Ergenyl® chrono (Dez. 2015)
[8] Möller H, Valproat/Valproinsäure-haltige Arzneimittel im Test. PZ online 26/2002
[9] Pohlmann-Eden B; Poster 79. DGN 2006 / Mannheim
[10] EURAP Study Group, Neurology 2006; 66: 354-60
[11] Bialer M, Clin Pharmacokinet 1992; 22(1): 11-21
[12] Barré J et al., Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium series 1989; 152: 178-84
[13] Despland PA, Epilepsia 1994; 35(Suppl.5): 99-100
[14] Doughty J, Epilep & Behav 2003; 4: 710-16
[15] Rinnerthaler M: Epilepsie 2005; 46; 320-3

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

15 Jahre 9/11: PTBS hält an

01-09-2016: Kurz vor dem 15. Jahrestag von „Nine/Eleven" veröffentlicht, zeigt eine Studie an 7695 erwachsenen Überlebenden des Anschlags auf das World Trade Center, dass psychische Erkrankungen wie die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) immer noch anhalten. Dabei wiesen die Personen, die sich in den Gebäuden aufgehalten haben und verletzt wurden, die größten Risiken auf (versus Augenzeugen auf den Straßen). Im Übrigen leiden auch heute noch viele Rettungskräfte unter gesundheitlichen Problemen, die sich aus dem Einsatz ergeben haben.

Stigmatisierung psychisch Kranker

05-09-2016: Am „World Mind Matters Day" wurde ein von der World Psychiatric Association (WPA) unterstützter Bericht zur weltweit anhaltenden Stigmatisierung psychisch kranker Menschen veröffentlicht. Beispielsweise ist die Heirat von Personen mit psychischen Erkrankungen noch in 37% der 193 UN-Mitgliedsstaaten verboten. Die WPA fordert die Einhaltung der neuen Bill of Rights for Individuals With Mental Illness (siehe dazu http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540261.2016.1210580).

ICD-10-Modifikationen Kapitel F

07-09-2016: Ab dem 1. Oktober werden die Modifikationen der Diagnose-Codes im International Classification of Diseases, Tenth Edition, Clinical Modification (ICD-10) wirksam. Viele Diagnosen im Kapitel F für psychische Erkrankungen sind, wie jetzt die American Psychiatric Association (APA) meldet, dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) angeglichen oder wurden neu geschaffen.

50 Millionen Kinder entwurzelt

07-09-2016: Dem ersten globalen UNICEF-Bericht „Uprooted" zu Flucht und Migration von Kindern zufolge sind nahezu 50 Millionen Kinder und Jugendliche aufgrund von Kriegswirren und Gewalt entwurzelt. Die unter 18-Jährigen stellen heute nur rund ein Drittel der Weltbevölkerung, aber etwa die Hälfte der Flüchtlinge. Rund 45% aller Flüchtlingskinder unter dem Mandat des Flüchtlingskommissariats der United Nations (UNHCR) kamen 2015 aus Syrien und Afghanistan. Kurz vor den beiden Weltgipfeln zu Flucht und Migration am 19. und 20. September bei den Vereinten Nationen in New York fordert UNICEF die Regierungen jetzt auf, die elementaren Rechte der vielen betroffenen Mädchen und Jungen stärker zu vertreten.

Epilepsie in der Kindheit

Viele Patienten entwickeln eine ADHS

Verschiedene Studien legen genetisch und exogen bedingte Zusammenhänge zwischen Epilepsie und ADHS nahe. Eine dänisch-norwegische Gruppe untersuchte in einer großen prospektiven Längsschnitt-Kohortenstudie die Zusammenhänge zwischen Epilepsie (bzw. Fieberanfällen) in der Kindheit und dem Risiko, später eine ADHS zu entwickeln.

Alle zwischen 1990 und 2007 in Dänemark geborenen Kinder wurden bis zum Jahre 2012 beobachtet. Die Risiken für eine ADHS (als Inzidenz-Verhältnisrate = Incidence Rate Ratio, IRR) wurden per Regressionsanalyse auf verschiedene ADHS-relevante sozioökonomische und perinatale Risikofaktoren sowie neurologische und psychiatrische Erkrankungen in der Familie adjustiert.

Von den 906 379 Personen, die über bis zu 22 Jahre beobachtet worden waren (knapp 10 Mio. Personenjahre, PJ), hatten 13 573 (1,5%) unter epileptischen und 33 947 (3,8%) unter febrilen Krämpfen gelitten. In der Gesamtkohorte entwickelten 21 079 Individuen (74% männlich) eine ADHS, mit einer Spitze bei den Jungen im Alter von 8–9 und einer Doppelspitze bei den Mädchen im Alter von 9 bzw. 16 Jahren.

Der Studienhypothese entsprechend war die ADHS-Inzidenzrate bei vorheriger Epilepsie gegenüber den nicht-erkrankten Kindern (204/100 000 PJ) deutlich erhöht (752/100 000 PJ) und bei febrilen Krämpfen (303/100 000 PJ) noch leicht erhöht. So wiesen die Personen mit Epilepsie in der Kindheit (gegenüber jenen ohne Epilepsie) nach Volladjustierung auf mögliche Einflussfaktoren eine ADHS-IRR von 2,72 (95%-KI: 2,53–2,91) auf. In der gleichen Richtung, doch schwächer ausgeprägt, hatten die Kinder mit Fieberkrämpfen (gegenüber Kindern ohne febrile Krämpfe) ein erhöhtes Risiko, später eine ADHS zu entwickeln: Die adjustierte IRR betrug in dieser Personengruppe 1,28 (95%-KI: 1,20–1,35). Bei Menschen, die im Kindesalter sowohl

epileptische Anfälle als auch Fieberkrämpfe erlitten hatten, war das ADHS-Risiko mit einer adj. IRR von 3,22 (95%-KI: 2,72–3,83) in der Gesamtkohorte gegenüber Nicht-Betroffenen noch einmal deutlich höher. Die IRR für eine ADHS war in der Epilepsie-Gruppe für Mädchen signifikant höher als für Jungen (3,01 vs. 2,60; $p < 0,05$).

Unter Ausschluss von 94 761 Kindern mit geringem Geburtsgewicht (< 2500 g; n = 24 957), vor der 37. Gestationswoche Geborenen (n = 34 606) oder einem Apgar-Score (5 Min.) < 10 (n = 57 928) war das ADHS-Risiko bei Epilepsie in der Kindheit in der Sensitivitätsanalyse noch einmal leicht erhöht (IRR: 3,12), bei febrilen Krämpfen praktisch unverändert (IRR: 1,27). Bei Ausschluss zerebraler Ereignisse und angeborener Missbildungen lagen die IRR bei 3,59 (Epilepsie), 1,38 (Fieberkrämpfe) und 5,01 (bei beidem). **JL**

K Bertelsen EN et al.: Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. Pediatrics 2016; 138(2); pii: e20154654 [Epub 13. Juli; doi: 10.1542/peds.2015-4654]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161173

KOMMENTAR

Diese prospektiv (!) erhobenen Resultate sprechen für einen maßgeblichen Einfluss einer Epilepsie in der Kindheit mit einem um fast das Dreifache erhöhten ADHS-Risiko im weiteren Verlauf (und einer Risikoerhöhung bei Fieberkrämpfen um etwa 30%). Kinder mit einem hohen ADHS-Risiko frühzeitig zu erkennen, kann dazu beitragen, die vielen negativen Konsequenzen, z. B. hinsichtlich des erhöhten Risikos für Verletzungen, Suchterkrankungen, Kriminalität, Psychose und frühem Tod, zu verringern.

Zertifizierungsfrage 4:
In der Gesamtkohorte lag die ADHS-IRR bei epileptischen plus(!) febrilen Anfällen in der Kindheit bei

- ☐ **A** 1,28
- ☐ **B** 2,72
- ☐ **C** 3,22
- ☐ **D** 3,56
- ☐ **E** 5,01

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ®mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

COPAXONE® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Glatirameracetat. **Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enth. 40 mg Glatirameracetat*, entspr. 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. *Das durchschnittl. Molekulargewicht der Glatirameracetat-Mischung liegt im Bereich von 5.000 bis 9.000 Dalton. **Sonst. Bestandt.:** Mannitol (Ph.Eur.) Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandl. der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestand., Schwangerschaft. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Kontraind. währ. der Schwangerschaft. Vorsicht bei Gabe an stillende Mütter. **Nebenwirkungen:** Infektionen, Influenza, Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina, Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis. Benignes Hautneoplasma, Neoplasma, Hautkrebs. Lymphadenopathie, Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie. Überempfindlichkeitsreaktionen. Struma, Hyperthyreose. Anorexie, Gewichtszunahme, Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin. Angst, Depression, Nervosität, abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstör., Suizidversuch. Kopfschmerzen, Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstör., Synkope, Tremor, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Stör., Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Stör., Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstör. Diplopie, Funktionsstör. der Augen, Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie. Funktionsstör. der Ohren. Palpitationen, Tachykardie, Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie. Vasodilatation, Krampfadern. Dyspnoe, Husten, saisonale Rhinitis, Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstör. der Lunge, Gefühl des Erstickens. Übelkeit, anorektale Funktionsstör., Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen, Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung d. Speicheldrüse. Abnormer Leberfunktionstest, Cholelithiasis, Hepatomegalie. Rash, Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Stör. d Haut, Urtikaria, Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen. Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis. Harndrang, Pollakisurie, Harnretention, Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie. Abort, Brustschwellung, Erektionsstör., Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstör. d. Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Stör. d. Testis, Vaginalblutung, Stör. d. Vulva u. d. Vagina. Asthenie, Brustschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerz, Schüttelfrost, Gesichtsödem, Atrophie an der Injektionsstelle einschl. lokalisierter Lipodystrophie , lokale Reaktionen, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie. Zyste, Katergefühl, allg. Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an d. Injektionsstelle, Schleimhautstör. Post-Impfungs-Syndrom. Seltene Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei m. Copaxone behandelten MS-Pat. stammen aus nicht kontrollierten klin. Studien u. aus d. Erfahrungen nach Markteinführung. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte d. Fachinformation. **Dosierung:** Erw.: 40 mg Glatirameracetat (entspr. einer Fertigspritze), angewendet als dreimal wöchentl. subkutane Injektion im Abstand von mind. 48 Std. Zur Anwend. von Copaxone bei Kdrn. und Jugendl. unter 18 J. liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwend. geben zu können. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Januar 2015. Zulassungsinhaber: Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm.

20. MDS-Kongress, 19. bis 23. Juni 2016 in Berlin

Neues zu Parkinson, RLS und Co.

Mehr als 5000 Besucher aus 86 Ländern kamen zum 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) nach Berlin, um sich mit den neuesten Forschungsergebnissen und dem State of the art der Behandlungen von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Dystonien und anderen Erkrankungen vertraut zu machen.

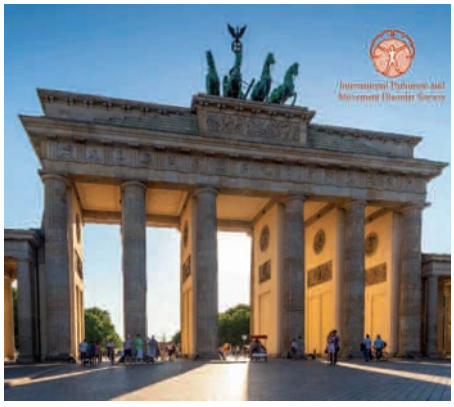
Zu den unterschiedlichsten Fragestellungen wurden mehr als 2200 wissenschaftliche Abstracts eingereicht. Unter den von der MDS hervorgehobenen Beiträgen hier eine Auswahl.

Parkinson und Pestizide

Nach Umwelteinflüssen auf die Entstehung eines Morbus Parkinson suchten französische Forscher in der Landwirtschaft: Bei einer Prävalenz von 136 011 Fällen (2010) und einer Inzidenz von 69 010 Fällen (2010–2012) in Frankreich fanden sie heraus, dass schon das Leben auf dem Lande mit einer signifikant erhöhten Parkinson-Rate einherging ($p < 0{,}001$). Bezirke mit einer höheren Dichte an Weingütern zeigten dabei die engsten unabhängigen Assoziationen mit der Prävalenz (relatives Risiko zwischen unterster und oberster Quartile: 1,07; $p = 0{,}002$) und Inzidenz (RR: 1,11; $p = 0{,}003$). Dies traf in ähnlicher Form auf Frauen wie Männer zu. Die Erkrankungshäufung geht nach Vermutung der Wissenschaftler auf die massive Belastung mit Pestitziden zurück, die im Weinanbau offenbar in größerem Umfang eingesetzt werden (bes. Insektizide und Fungizide) als in anderen landwirtschaftlichen Zweigen. *Prof. Caroline Tanner*, San Francisco, sprach die Hoffnung aus, dass diese Ergebnisse und die zukünftige Identifizierung spezifischer Pestizide dazu beitragen könnten, das Auftreten einer Parkinson-Erkrankung zu reduzieren.

SOD1-Aggregate in der S. nigra

Derzeit gilt die pathologische Aggregation von α-Synuclein in Lewy-Körpchen als primäre Ursachen des Verlusts von Nervenzellen. Einen Zusammenhang zwischen der Aggregation von Superoxiddismutase 1 (SOD1)-Proteinen und den degenerativen Neuronenverlust bei der Parkinson-Erkrankung fand jetzt ein australisch-französisches Forscherteam. In den Hirnen von Parkinson-Patienten fanden sich gegegenüber dem Hirngewebe altersgematchter Kontrollen deutlich häufiger SOD1-Aggregate. Diese fielen insbesondere in den Parkinson-relevanten Strukturen wie der Substantia nigra um mehr als das Fünffache und im Locus coeruleus um mehr als das Zweieinhalbfache höher aus. Dies war von



der Verteilung einer α-Synucleinopathie unabhängig. Zuvor war schon gezeigt worden, dass SOD1-Aggregate auch bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit Nervenzellverlusten einhergehen. Es bliebe zu zeigen, kommentierte *Prof. Jeffrey Kordower*, Chicago, ob dies ein primärer Pathomechanismus oder ein sekundäres Phänomen ist.

Eisen i.v. bei RLS?

Was bringt die immer wieder empfohlene Eisensubstitution bei RLS-Patienten im Hinblick auf die Symptomatik? In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie erhielten jetzt 110 nicht-anämische RLS-Patienten mit niedrigen Ferritin-Spiegeln bzw. niedriger Transferrin-Sättigung einmalig 1000 mg Eisen i.v. (Eisencarboxymaltose, FCM). Gegenüber Placebo fand sich auf der IRLS-Schweregradskala nach vier Wochen im Summenscore eine Reduktion um 7,7 vs. 5,2 Punkte, der Unterschied von 2,5 Punkten war nicht signifikant ($p = 0{,}163$). Doch nach 12 Wochen erwies sich FCM Placebo mit einer Differenz von 4,66 Punkte signifikant überlegen ($p = 0{,}021$), auch die Rate an Respondern fiel mit 37,3% vs. 19,6% ($p = 0{,}042$) deutlich höher aus. Zudem hatte sich jetzt die Krankheitsschwere nach Clinical Global Impression um 0,7 Punkte ($p = 0{,}013$) verbessert. Außerdem wurden die Tagesmüdigkeit und mehrere Aspekte der Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. Korrelationen zwischen IRLS-Score und den Ferritin-Spiegeln fanden sich im Übrigen nicht.

ZD: Anticholinergikum moduliert die Hirnaktivität

Wie wirkt das zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit zervikaler Dystonie (ZD) eingesetzte Anticholinergikum Trihexyphenidyl? An der University of Florida, Gainesville, untersuchten Wissenschaftler nun mittels funktioneller MRT-Aufnahmen die Hirnaktivierung nach dessen Verabreichung. So fand sich während einer Motorik-Aufgabe (Steigerung der Hand-Griffstärke) bei den 16 ZD-Patienten gegenüber 16 gesunden Kontrollen in verschiedenen Hirnarealen eine reduzierte Aktivität (so in kontralateralen primär motorischen und somatosensorischen Kortizes, Gyrus frontalis und der Insula) bzw. eine erhöhte Aktivität (im ipsilateralen prä-supplementären Motor-Areal, im oberen Parietallappen etc.). Zwei Stunden nach der Einnahme von Trihexyphenidyl kam es bei den Patienten zu einem signifikanten Anstieg Motorik-bezogener Aktivität bilateral im primären somatosensorischen Kortex und im kontralateralen mittleren Gyrus frontalis. Offenbar kann das Anticholinergikum die Störungen somatosensorischer Prozesse mit einem positiven klinischen Effekt modulieren.

„MDSGene" ist online

Eine von *Christine Klein*, Lübeck, und *Connie Marras*, Toronto, geleitete MDS Task Force zur genetischen Nomenklatur von Bewegungsstörungen hat mit „MDSGene" eine Online-Datenbank konstruiert, die einen umfassenden Überblick zu klinisch/phänotypisch definierten Bewegungsstörungen (einschl. Morbus Parkinson) und den vermutlich ursächlichen Genen bzw. Genmutationen gibt. Mit dieser innovativen Datenbank, die auch als klinisches Forschungs- und Diagnose-Tool nutzbar ist, lassen sich, lobte *José A. Obeso*, Pamplona, nicht zuletzt viele neue Studien zu genetisch bedingten Bewegungserkrankungen leichter durchführen. Die öffentlich zugängliche Datenbank findet sich unter *www.mdsgene.org*.

Weitere Kongressthemen betrafen z. B. die effektive Linderung L-Dopa-induzierter Dyskinesien durch retardiertes Amantadin (ADS-5102) und die (überwiegend anhaltende) Wirksamkeit und Sicherheit einer Pallidus-Stimulation bei segmentaler Dystonie über zehn Jahre. **JL**

©GFI. Der Medizin-Verlag

GRÜNENTHAL – IHR PARTNER IN DER PARKINSON-THERAPIE

Ab 1. Juli 2016 stellt Ihnen Grünenthal die APO-GO® PUMPE und den APO-GO® PEN in Deutschland und Österreich zur Verfügung.

APO go®

GRÜNENTHAL

APO-go® Ampullen 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, APO-go® PEN 10 mg/ml Injektionslösung, APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze, Verschreibungspflichtig.

Wirkstoff: Apomorphinhydrochlorid. **Zusammensetzung: Apo-go® Ampullen:** Arzneil. wirksamer Bestandteil: 1 ml enth.: 10 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.). Sonst. Bestandt.: Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223); Salzsäure, konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts); Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts); Wasser für Injektionszwecke. **Apo-go® Pen:**Arzneil. wirksamer Bestandteil: 1 ml enth.: 10 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.). Sonst. Bestandt.: Natriumhydrogensulfit (E 222); Salzsäure (37 %), konzentriert (zur Einstellung auf einen pH-Wert von 3,0-4,0); Wasser für Injektionszwecke. **Apo-go® Fertigspritze:** Arzneil. wirksamer Bestandteil: 1 ml enth.: 5 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.). Sonst. Bestandt.: Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223); Salzsäure (37 %), konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts); Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Parkinson'schen Krankheit zur Verkürzung von „OFF"-Phasen od. Zuständen der Bewegungsunfähigkeit bei Patienten, die zuvor mit Levodopa u./od. anderen Dopamin-Agonisten behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Kinder u. Jugendliche <18 J.; Atemschwierigkeiten od. Asthma; Demenz od. Alzheimer; psychische Erkrankungen mit Symptomen wie Sinnestäuschungen (Halluzinationen), Wahnvorstellungen, Verwirrtheitszuständen, Realitätsverlust; Lebererkrankungen; schwere Dyskinesien (unwillkürlichen Bewegungen) od. schwere Dystonien (Bewegungsunfähigkeit), die durch die Behandlung mit Levodopa hervorgerufen wurden (im Sinne der Kennzeichen einer „ON"-Reaktion); Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Apomorphin od. einen der sonst. Bestandt. von APO-go®; ein auffälliges Elektrokardiogramm (EKG), welches als „Long-QT-Syndrom" bezeichnet wird, beim Patienten oder einem Familienangehörigen. **Warnhinweise:** Bitte informieren Sie Ihren Arzt, Ihr Pflegepersonal od. Ihren Apotheker wenn Sie unter einer Nieren-/Lungen- od. Herzerkrankung od. niedrigem Blutdruck leiden od. beim abrupten Aufstehen ohnmächtig werden od. sich schwindlig fühlen; wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen; wenn Sie unter Übelkeit od. Erbrechen leiden; wenn Ihre Parkinson'sche Erkrankung psychischen Störungen wie Halluzinationen u. Verwirrtheitszustände hervorruft; wenn Sie älter od. geschwächt sind. Informieren Sie Ihren Arzt beim Auftreten von Impulskontrollstörungen, d.h. dem Auftreten von Verhaltensweisen wie z.B. Spielsucht, übermäßiges Essen od. Geldausgeben, einem abnorm starken Sexualtrieb od. einer Zunahme sexueller Gedanken od. Gefühle. APO-go® kann Schläfrigkeit u. ein starkes Verlangen zu schlafen hervorrufen. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge od. Maschinen bedienen, wenn APO-go® Sie in dieser Weise beeinträchtigt. Fragen Sie vor Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie Arzneimittel anwenden, die bekanntlich Ihren Herzschlag beeinflussen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Knotenbildungen unter der Haut am Injektionsort, die schmerzhaft, störend u. mit Rötungen und Juckreiz verbunden sein können (Injektionsort beim Injizieren jedes Mal wechseln); Halluzinationen (Sehen, Hören od. Fühlen von Dingen, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind). *Häufig:* Übelkeit u. Erbrechen besonders zu Beginn der Behandlung (teilen Sie dies Ihrem Arzt oder Pflegepersonal mit); Müdigkeit od. übermäßige Schläfrigkeit; Verwirrtheitszustände u. Sinnestäuschungen; Gähnen; Schwindel od. Benommenheit beim Aufstehen. *Gelegentlich:* Vermehrtes Auftreten von unkontrollierten Bewegungen od. Gangunsicherheit in „ON"-Phasen; hämolytische Anämie; Plötzliches Einschlafen; Hautausschläge; Atemschwierigkeiten; Geschwüre an der Injektionsstelle; Verminderte Anzahl an roten Blutzellen, dies kann zu gelblich verfärbter Haut und Schwächegefühl od. Atemnot führen; Verminderte Anzahl an Blutplättchen, dies erhöht das Risiko von Blutungen oder Blutergüssen. *Selten:* Allergische Reaktionen (Atemschwierigkeiten od. Engegefühl in der Brust; geschwollene Augenlider, Gesicht od. Lippen; Anschwellen od. Rötung der Zunge); Eosinophilie. Nicht bekannt: Schwellung der Beine, Füße od. Finger; Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb od. der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen selbst oder anderen schaden können; dazu gehören Spielsucht, verändertes od. vermehrtes sexuelles Interesse u. Verhalten, unkontrolliertes maßloses Einkaufen od. Geldausgeben; Essattacken; Ohnmacht. **Anwendungshinweise:** Zur subkutanen Anwendung nach Anweisung des Arztes. Nicht intravenös anwenden. Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Lösung vor Verwendung visuell prüfen; nur klare, farblose bis fast farblose u. partikelfreie Lösungen verwenden. Nicht über 25°C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lösung nicht auf Kleidung oder Haushaltsoberflächen u. – textilien spritzen, denn es könnte grüne Flecken geben. Bevor Sie APO-go® anwenden, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass das Arzneimittel u. ein gleichzeitig anzuwendendes Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen (Antiemetikum) für Sie verträglich sind, ein EKG (Elektrokardiogramm) durchführen u. Sie um eine Liste aller sonstigen Medikamente bitten, die Sie anwenden. Wenn Sie Symptome feststellen, die vom Herzen herrühren können, z.B. Herzklopfen, Ohnmacht od. Beinahe-Ohnmacht, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt melden. Auch wenn Sie Durchfall bekommen od. mit der Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen. **APO-go® Ampullen:** Nach dem Öffnen muss die Ampulle sofort verwendet werden. Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen Inhalt unverzüglich entnehmen und die Ampulle verwerfen. **APO-go® PEN:** Den Pen 48 Stunden nach der ersten Injektion entsorgen. **APO-go® Fertigspritze:** Nach dem Öffnen muss die Fertigspritze sofort verwendet werden. Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benutzte Lösung ist zu verwerfen. **Packungsbeilage beachten! Stand der Information: 07/2016**

Pharmazeutischer Unternehmer: Britannia Pharmaceuticals Ltd.- Berkshire RG2 6GP - Vereinigtes Königreich
Mitvertrieb: Grünenthal GmbH, 52099 Aachen

Gleichgewicht und Haltungsstabilität

Physiotherapie bessert Beschwerden

Wie wirken physiotherapeutische Interventionen auf Gleichgewichtsstörungen und Haltungsinstabilität von Parkinson-Patienten? Dies wurde in einer Metaanalyse untersucht.

Identifiziert wurden randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 2005 bis (Juni) 2015, in denen verschiedene konventionelle Physiotherapien zur Verbesserung von Gleichgewicht und Haltungsstabilität eingesetzt worden waren. Von acht Studien mit insgesamt 483 Teilnehmern lieferten fünf metaanalytisch auswertbare Daten. Das durchschnittliche Alter der heterogenen Patienten betrug 63,3 bis 75,7 Jahre in den Interventions- (n = 248) und 65,3 bis 75,7 Jahre in den Kontrollgruppen (n = 235).

Die Physiotherapie bis zu 24 Wochen wirkte sich insgesamt auf die untersuchten Parameter positiv aus. So zeigte die gepoolte Analyse nach den Übungen gegenüber keiner oder einer Scheinbehandlung eine signifikante stärkere Besserung auf der Berg Balance Scale (BBS) (5,98 Punkte; $p = 0,001$). Dabei wurden mit Physiotherapie-Übungen, die spezifisch auf die Gleichgewichtsstörungen gerichtet waren, mit einer mittelgroßen Effektgröße die größten Therapieerwirkungen erzielt. Dagegen fielen die spezifischen Effekte auf die Falls Efficacy Scale (FES) als zweitem Primäparameter im klinischen Sinne eher klein und nur tendenziell (-6,73 Punkte; $p = 0,07$) aus. **HL**

M Yitayeh A, Teshome A: The effectiveness of physiotherapy treatment on balance dysfunction and postural instability in persons with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Sports Sci Med Rehabil 2016; 8: 17 [Epub 6. Juni; doi: 10.1186/s13102-016-0042-0]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161174

KOMMENTAR

Die hier untersuchten Physiotherapie-Maßnahmen tragen essenziell dazu bei, die Behinderungen zu verringern. Ein Gleichgewichtstraining, kombiniert mit Muskelstärkung, Ausweitung der Bewegungsexkursionen und Gehübungen, kann das Gleichgewicht von Parkinson-Patienten stärker bessern als Gleichgewichtsübungen allein.

Zertifizierungsfrage 5:
Die Therapieeffekte der Physiotherapie erwiesen sich

- ☐ **A** auf keiner der Skalen als signifikant
- ☐ **B** auf der BBS nur als tendenziell
- ☐ **C** nur auf der FES als signifikant
- ☐ **D** nur auf der BBS als signifikant
- ☐ **E** auf BBS und FES als signifikant

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

MCI bei Parkinson-Patienten

Exekutive Funktionen besonders gestört

Eine Mild Cognitive Impairment (MCI) tritt bei etwa 25% der Parkinson-Patienten auf und kann funktionelle Fähigkeiten und Lebensqualität der Betroffenen massiv beeinträchtigen. Bei Teilnehmern der Beobachtungsstudien DEMPARK/LANDSCAPE untersuchten Neurologen in einer großen Kohorte betroffener Patienten die kognitiven Profile.

Die 26 Parkinson-Patienten mit MCI (68% männlich) waren durchschnittlich 67,8 (± 7,4) Jahre alt und wiesen einen UPDRS-III-Wert (Motorik) von 23,2 (± 11,6) Punkten auf.

Die Anwendung der umfangreichen neuropsychologische Testbatterie ergab, dass Modified Card Sorting Test, Digit span backwards und Word list learning - direct recall die sensitivsten Tests zum Nachweis kognitiver Dysfunktionen waren. Unter Letzteren erwiesen sich die exekutiven Funktionen der Patienten am häufigsten als beeinträchtigt (65,3%), gefolgt von den visuospatialen Fähigkeiten (36,3%), Gedächtnis (33,5%), Aufmerksamkeit (25,8%) und Sprache (6,5%). Dies stimmt mit der Parkinson-typischen dopaminergen Transmitterstörung in frontostriatalen Schaltkreisen überein.

Anders als bei Alzheimer-Patienten war eine nicht-amnestische MCI (naMCI) in diesem Kollektiv häufiger als eine amnestische (aMCI): Unter dem naMCI-Subtyp mit einer einzelnen gestörten Domäne (sD) bzw. mehreren gestörten Domänen (mD) litten 39,4% bzw. 23,4%. Einen aMCI-Subtyp mit sD bzw. mD wiesen nur 6,7% bzw. 30,5% auf. Das häufigste Muster bestand in einer naMCI-sD mit exekutiven Dysfunktionen (23,4%), es folgten eine naMCI-sD mit visuospatialen Problemen (9,7%) und eine naMCI-sD mit kombinierten exekutiven/visuospatialen Dysfunktionen (10%).

Im Weiteren wurde der MCI-Subtyp mit soziodemographischen, klinischen und neuropsychologischen Merkmalen in Relation gesetzt. U. a. war die globale Kognition (nach MMST und/oder Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, PANDA) bei Patienten mit aMCI-mD signifikant stärker gestört als bei den beiden naMCI-Formen.

Laut Regressionsanalyse wurde der MCI-Subtyp durch die PANDA-Werte zu globaler Kognition, Alter und Geschlecht prädiziert, nicht aber durch Bildungsstand und Krankheitsvariablen wie UPDRS-III-Wert, Krankheitsdauer, L-Dopa-Äquivalenz-Tagesdosis und die Werte der Geriatric Depression Scale. Weibliches Geschlecht war hier ein Prädiktor für die aMCI-mD. **JL**

KOMMENTAR

Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie geben weitere Einblicke in die kognitiven Profile von Parkinson-Patienten mit MCI. Anhand von Längsschnittdaten muss die Hypothese geprüft werden, dass die spezifischen kognitiven Profile das Risiko für eine Demenzentwicklung in unterschiedlichem Maße beeinflussen.

K Kalbe E et al.: Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; pii: jnnp-2016-313838 [Epub 8. Juli; doi: 10.1136/jnnp-2016-313838]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161175

Zertifizierungsfrage 6:
Welche Aussage stimmt nicht(!)?:

- ☐ **A** naMCI häufiger als aMCI
- ☐ **B** exekutive Funktionen besonders oft gestört
- ☐ **C** häufigstes MCI-Muster: aMCI-sD mit exekutiven Dysfunktionen
- ☐ **D** Alter, Geschlecht und globale Kognition prädizieren den MCI-Typ
- ☐ **E** Weibliche Geschlecht prädizierte die aMCI-mD

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

©GFI. Der Medizin-Verlag

Dual wirkendes Safinamid als Add-on

On-Zeit verlängert, Schmerzen reduziert

Neben den motorischen Beeinträchtigungen belasten auch nicht-motorische Symptome wie Schmerz, Schlafstörungen und Depressionen die Patienten mit Morbus Parkinson erheblich. Nun zeigen neue Daten, dass das dopaminerg und antiglutamaterg wirkende orale Safinamid (Xadago®) nicht nur Fluktuationen wie die tägliche Off-Zeit, sondern auch die Schmerzen deutlich verringern und die Lebensqualität verbessern kann, ohne Dyskinesien zu verschlechtern. Dies berichteten internationale Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon beim 20. MDS-Kongress in Berlin.

Die aktuellen Therapieoptionen beim Parkinson-Syndrom und die Studienlage zu Safinamid einschließlich neuer Post-hoc-Auswertungen wurden in Berlin auf einem Symposium unter dem Vorsitz von *Prof. Wolfgang Jost*, Wolfach, und *Prof. C. Warren Olanow*, New York, vorgestellt.

Die Therapie mit L-Dopa

Während die Parkinson-Symptome in frühen Stadien gut kontrolliert werden können, wird die Therapie mit Fortschreiten der degenerativen Veränderungen komplizierter. Die meisten Patienten bedürfen früher oder später L-Dopa bzw. einer Medikamentenkombination unter Einschluss dieses Wirkstoffs.

L-Dopa ist nach wie vor das wirksamste und am besten verträgliche Parkinson-Medikament und damit der Goldstandard der Behandlung, erklärte *Jost*. Allerdings führt die Behandlung bei dessen kurzer Halbwertszeit und einem kleiner werdenden therapeutischen Fenster zur Pulsatilität der Rezeptorstimulation. Dadurch kommt es nach relativ kurzer L-Dopa-Behandlung zu motorischen Komplikationen wie belastende Off-Zeiten und On-Off-Fluktuationen sowie – besonders unter hohen Tagesdosen des Medikamentes (> 400 mg/d) – zu L-Dopa-induzierten Dyskinesien (LID).

Erweiterter Therapieansatz

Traditionell ist die symptomatische Parkinson-Therapie auf die Verstärkung der dopaminergen Übertragung gerichtet, doch es mehren sich die Hinweise, dass eine zusätzliche Fokussierung auf die nicht-dopaminergen Systeme die Symptomkontrolle insgesamt und insbesondere Komplikationen wie Wearing Off und Dyskinesien verbessern kann. Neben der pulsatilen Stimulation der Dopamin-Rezeptoren gilt die verstärkte Freisetzung des erregenden Neurotransmitters Glutamat (GLU) bzw. die Sensitivitätssteigerung von zentralen GLU-Rezeptoren (an striatalen Neuronen) als mitverantwortlich für das Auftreten von Komplikationen. Zur Pathophysiologie des glutamatergen Systems und seiner therapeutischen Beeinflussung durch Safinamid liegen neue Erkenntnisse und Studienergebnisse vor *(siehe S. 4)*.

Parkinson Disease Questionnaire (PDQ) 39	Rückgang Punktwert ± Standardabweichung (SE) Placebo	Xadago® 100 mg/d	*p*-Wert
Frage 37 (Muskelschmerz und Muskelkrämpfe)	-0,07 ± 0,04 (n = 483)	-0,26 ± 0,04 (n = 484)	0,0009

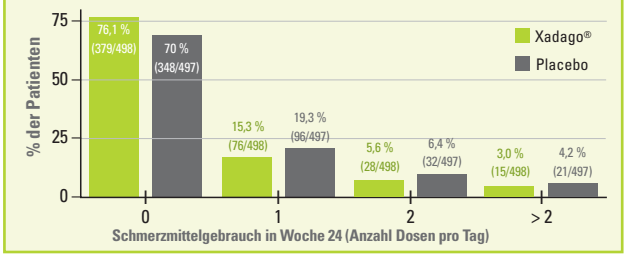


Abb. 1: Unter der Add-on-Therapie mit Safinamid kam es in der SETTLE-Studie über 24 Wochen gegenüber Placebo zu einer signifikanten Abnahme von Muskelschmerzen nach dem Parkinson Disease Questionaire (PDQ-39) und zu einem deutlichen Rückgang des Schmerzmittelgebrauchs der Patienten. Mod. nach [1].

Kassenärztliche Erstattung

Seit dem 1. Juni 2016 gilt für Xadago® (Safinamid) ein neuer Erstattungsbetrag, auf den sich die Firma Zambon und der GKV-Spitzenverband geeinigt haben. Damit ist also auch zukünftig die Verordnungsfähigkeit dieses Parkinson-Medikaments im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung sichergestellt.
Xadago® ist seit Mai 2015 zugelassen zur Add-on-Therapie zu L-Dopa (ohne oder mit anderen Parkinson-Medikamenten) bei Patienten in mittleren bis späten Parkinson-Stadien mit Fluktuationen.

Dual wirkendes Safinamid

Der Ansatz, zugleich dopaminerge und nicht-dopaminerge Systeme zu beeinflussen, kann derzeit nur mit Safinamid realisiert werden: Mit seinem einzigartigen dualen Wirkmechanismus hemmt es auf der einen Seite selektiv und reversibel die Monoaminooxidase B (MAO-B) und verlängert so die dopaminerge Wirkung. Andererseits verringert es – über eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle und die Regulation der Kalziumkanäle – die bei Parkinson-Patienten (absolut und auch relativ zu Dopamin) unphysiologisch erhöhte GLU-Ausschüttung.

Auch der Schmerz wird verringert

Mit diesem innovativen Wirkansatz bietet Safinamid einem breiten Spektrum von Parkinson-Patienten eine anhaltend wirksame und dabei gut verträgliche, interaktionsarme Therapieoption, wie die umfangreiche Studienlage zeigt *(siehe S. 2)*. Seine Therapieeffekte umfassen aber nicht nur die Motorik, auch nicht-motorische Symptome wie Schmerzen und Depression können verringert werden, berichtete *Jost*. So zeigt eine Post-hoc-Analyse[1] der SETTLE-Studie[2] u. a., dass Patienten unter 100 mg/d Safinamid eine signifikant stärkere Reduktion von z. B. Muskelschmerz und -krämpfen erreichten und auch weniger Schmerzmittel einnehmen mussten bzw. ganz auf diese verzichten konnten als Patienten in der Placebo-Gruppe dieser Studie *(Abb. 1)*.

Safinamid: Anhaltender klinischer Nutzen

Die Studienlage zu Safinamid als Add-on bei fluktuierenden Patienten belegt seinen starken und anhaltenden klinischen Nutzen auf die traditionellen Outcome-Parameter wie motorische Symptome und Komplikationen sowie eine Zunahme der Lebensqualität.

Die anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Safinamid (50 oder 100 mg/d) wurden in Placebo-kontrollierten Studien und über zwei Jahre dokumentiert. So in den beiden 24-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien 016[3] (n = 669) und SETTLE[2] (n = 549) sowie in der offenen 016-Verlängerungsstudie 018[4] (n = 544) über weitere 18 Monate.

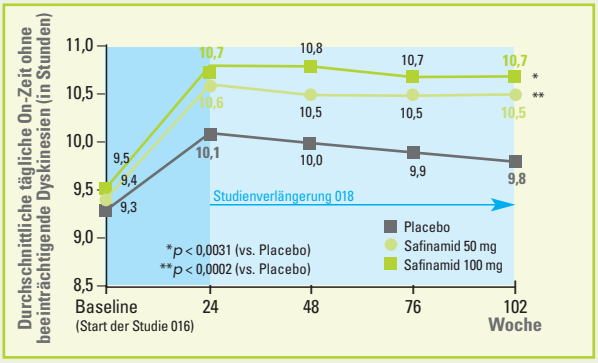


Abb. 2: Über zwei Jahre anhaltend verlängerte Safinamid als Add-on in den Studien 016/018 die tägliche On-Zeit der Parkinson-Patienten signifikant. Mod. nach [5].

Mehr On-Zeit gewonnen ...

Die Wirksamkeit von Safinamid „ist exzellent", sagte *Jost* in Berlin. In der 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie SETTLE an Patienten mit Wirkfluktuationen (täglich > 1,5 h im Off) waren > 95% der Teilnehmer nach 14 Tagen von der Initialdosis (50 mg/d) auf 100 mg/d Safinamid umgestellt worden. Die Zusatztherapie führte im primären Endpunkt, der täglichen On-Zeit ohne oder ohne beeinträchtigende Dyskinesien, zu einer Verlängerung von 9,3 auf 10,7 Stunden. Die zusätzliche Stunde mit guter Beweglichkeit wird von den Patienten als ein deutlicher Gewinn an Lebensqualität empfunden, hob *Jost* in Berlin besonders hervor. Zugleich wurde die Motorik der Patienten nach den UPDRS-III-Werten signifikant gebessert ($p = 0{,}003$).

... und Dyskinesien reduziert

Zusätzlich können Patienten mit klinisch relevanten Dyskinesien durch Safinamid eine Besserung dieser Bewegungsstörung erreichen, betonte *Jost*. In den Studien 016/018 kam es unter der Add-on-Therapie mit 100 mg/d Safinamid bei jenen 36% der Patienten, die bereits zu Studienbeginn unter moderaten bis schweren Dyskinesien litten, zu einer signifikanten Abnahme auf der Dyskinesia Rating Scale (DRS) um 1,22 Punkte (Placebo: -0,73; Differenz: $p = 0{,}003$).[3,4]

Anhaltende Wirkung

Dass die Wirksamkeit von Safinamid über einen langen Zeitraum anhält, zeigt die gemeinsame Auswertung[5] der Studien 016 und 018: Über die zwei Jahre nahm die tägliche On-Zeit unter 100 mg/d um etwa 1,2 h zu *(Abb. 2)*. Darüber hinaus zeigte sich nicht nur eine entsprechende Abnahme der täglichen Off-Zeit, auch die motorischen Funktionen und Aktivitäten des täglichen Lebens (nach UPDRS Teil III bzw. II) sowie die Lebensqualität (nach dem Parkinson Disease Questionnaire, PDQ-39) fielen signifikant zugunsten von 100 mg/d Safinamid aus.

Sehr breite Einsetzbarkeit

Eine neue Post-hoc-Analyse[6] der beiden Studien 016 und SETTLE (insgesamt n = 971) zeigt, dass Safinamid bei einem breiten Spektrum von Patienten wirkungsvoll eingesetzt werden kann. Zusätzlich zu einer optimierten, stabilen L-Dopa-Dosis und ggf. zu weiteren Parkinson-Medikamenten verringerte 100 mg/d Safinamid die motorischen Fluktuationen: So kam es im gepoolten Kollektiv zu einer hoch signifikanten Zunahme der durchschnittlichen täglichen On-Zeit um 1,42 h. Gegenüber Placebo (+0,58 h) betrug der Unterschied ebenfalls hoch signifikante 0,84 h ($p < 0{,}0001$). Analog dazu verringerte Safinamid die durchschnittliche tägliche Off-Zeit gegenüber Baseline um 1,49 h, der Unterschied vs. Placebo (-0,63 h) von 0,86 h war erneut hoch signifikant ($p < 0{,}0001$).

Unabhängiger Effekt auf die Off-Zeit

Eine deutliche Überlegenheit fand sich in dieser Analyse auch in den Subgruppen. So bei den 86 Patienten, bei denen Safinamid (bzw. Placebo) die erste L-Dopa-Zusatzmedikation war: sowohl in der Verlängerung der täglichen On-Zeit (1,49 h vs. 0,33 h; $p = 0{,}0206$) als auch der Reduktion der täglichen Off-Zeit (-1,59 h vs. -0,23 h; $p = 0{,}0024$).

Dieses Muster setzte sich auch in allen übrigen, zahlenmäßig jeweils größeren Subgruppen fort: Ob die Patienten eine weitere Therapie mit Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer oder Amantadin erhielten oder nicht, ob sie nur unter leichten (Off-Zeit: ≤ 4h/d) oder nicht-leichten motorischen Fluktuationen litten, stets fiel der Unterschied gegenüber Placebo signifikant zugunsten von Safinamid aus *(Abb. 3)*.

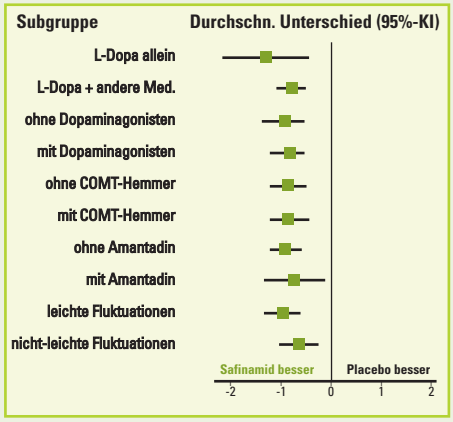


Abb. 3: Subgruppenanalysen (Forest Plot der Off-Zeiten) der gepoolten Daten der Studien 016 und SETTLE zeigen, dass 100 mg/d Safinamid als Add-on die Motorik in allen geprüften Patienten-Untergruppen gegenüber Placebo signifikant verbessert. Mod. nach [6].

©GFI. Der Medizin-Verlag

▶ *Fortsetzung von S.1*

NMS verschlechtern die Lebensqualität

Wie häufig und stark gerade die nichtmotorischen Symptome (NMS) der Erkrankung als belastend empfunden werden, erläuterte auf dem Satellitensymposium *Prof. Paolo Barone*, Salerno/Italien. Dies legte der Experte u. a. anhand der Studie PRIAMO[7] und einer Befragung[8] von 173 Parkinson-Patienten in mittleren bis fortgeschrittenen Erkrankungsstadien dar. Auf die Lebensqualität, wie sie mit dem Parkinson's Disease Questionnaire mit 39 Items (PDQ-39) erfasst wird, hatten nichtmotorischen Beschwerden einen maßgeblichen Einfluss. Nach *Barone's* Worten zählen Schmerzen zu den häufigsten NMS.

Glutamat und Schmerzen

Die Ursachen von Schmerzen sind vielfältig, sie umfassen sowohl Fehlhaltungen infolge der gestörten Motorik als auch eine Minderung der physiologischen Schmerzhemmung, bei der eine Dysbalance der Neurotransmitter Dopamin und Glutamat eine wichtige Rolle spielt, so *Barone*. Dopamin- und Glutamat-Sezernation interagieren miteinander, betonte der Experte. Schmerz wird auch durch das glutamaterge System kontrolliert. „NMDA-Rezeptoren sind an der nozizeptiven Hypersensitivät beteiligt", sagte er in Berlin.

PDQ-39-Schmerz-Scores wurden reduziert

„Dass Safinamid neben der Motorik und der Lebensqualität auch die Schmerzen von Parkinson-Kranken signifikant verbessern kann", belegte *Barone* anhand der oben erwähnten aktuellen Post-hoc-Analyse[1] der 016- und SETTLE-Studien (n = 995). Hier waren die Veränderungen von Muskelschmerzen, Krämpfen und Spasmen sowie die Lebensqualität mit dem PDQ-39 erfasst worden. Wie *Barone* schilderte, konnte Safinamid die Lebensqualität der Patienten in fünf Domänen des PDQ-39 und in dessen Gesamtscore versus Placebo signifikant bessern *(Tab 1.)*.

Zu Studienende nach 24 Wochen hatten die mit 100 mg Safinamid behandelten Patienten eine signifikant stärkere Abnahme der beiden Items 37 und 39 erreicht, ebenso im Summenwert aller drei PDQ-39-Items (37, 38, 39), die für körperliche Missempfindungen stehen.

PDQ-39 Domäne	Safinamid (100 mg/d) LS means ± SE (n = 482-484)	Placebo LS means ± SE (n = 482-483)	*p*-Wert
Beweglichkeit	-5,52 ± 0,73	-2,13 ± 0,73	0,0011
Alltagsaktivitäten	-5,34 ± 0,74	-1,75 ± 0,74	0,0007
Emotionales Wohlbefinden	-4,04 ± 0,64	-1,13 ± 0,64	0,0014
Stigma	-3,65 ± 0,81	-2,52 ± 0,81	0,3649
Soziale Unterstützung	-0,78 ± 0,70	-0,50 ± 0,71	0,7767
Kognition	-0,93 ± 0,59	-0,72 ± 0,59	0,8068
Kommunikation	-2,28 ± 0,70	-0,28 ± 0,70	0,0452
Körperliches Unbehagen	-5,28 ± 0,76	-1,59 ± 0,76	0,0007

Tab. 1: 100 mg/d Safinamid als Add-on besserte über 24 Wochen den Summenwert und fünf der acht Domänen des PDQ-39 vs. Placebo signifikant. Mod. nach [1].

Signifikant weniger Analgetika

Dem entsprechend wurden unter Safinamid häufiger keine Schmerzmittel eingenommen als unter Placebo; mehr Safinamid-Behandelte konnten vollständig auf Analgetika verzichten *(Tab. 2 /Abb. 1, S.1)*.

Wie eine sog. Pfadanalyse ergab, hatte Safinamid mit einem Anteil von 79,7% einen ganz überwiegend direkten Effekt auf den Schmerz, lediglich der verbleibende Prozentsatz wurde als indirekte, d. h. durch andere Therapiewirkungen

	Begleitende Schmerzbehandlung	Safinamid 100 mg/d % der Pat. (n)	Placebo % der Pat. (n)	*p*-Wert
Baseline	Nein Ja	95,2 (474/498) 4,8 (24/498)	98,2 (488/497) 1,8 (9/497)	
Woche 24	Nein Ja	76,1 (379/498) 23,9 (119/498)	70,0 (348/497) 30,0 (149/497)	0,0305

	Begleitende Schmerzbehandlungen	Safinamid 100 mg/d % der Pat. (n)	Placebo % der Pat. (n)
Baseline	0 1 2	95,2 (474/498) 3,8 (19/498) 1,0 (5/498)	98,2 (488/497) 1,6 (9/497) 0,2 (1/497)
Woche 24	0 1 2 >2	76,1 (379/498) 15,3 (76/498) 5,6 (28/498) 3,0 (15/498)	70,0 (348/497) 19,3 (96/497) 6,4 (32/497) 4,2 (21/497)

Tab. 2: Der Schmerzmittelkonsum fiel unter 100 mg/d Safinamid nach 24 Wochen ebenfalls signifikant geringer aus als in der gepoolten Placebo-Gruppe. Mod. nach [1].

mitverursachte Effekte angesehen, betonte *Barone*. Somit sah er in Berlin für die Safinamid-Wirkung auf nicht-motorische Symptome „klare Signale".

„Sollten sich diese ersten Daten in der Folge bestätigen, stellt dies ein interessantes Ergebnis dar", erläuterte *Jost*. „Die Möglichkeit, Analgetika zu reduzieren bzw. ganz darauf zu verzichten, ist sehr zu begrüßen", so der erfahrene Neurologe, „da diese Präparate zu Neben- bzw. Wechselwirkungen führen sowie im Fall von Opiaten das Sturzrisiko von Parkinson-Patienten weiter erhöhen können."

Depressive Symptome verringert

Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression stellen eine häufige Komorbidität bei Parkinson-Patienten dar. Wie eine weitere, beim MDS 2016 in Berlin vorgestellte Post-Hoc-Analyse[9] (der Studien 016/018) zeigt, kann 100 mg/d Safinamid als Add-on auch die bei Parkinson-Patienten häufigen depressiven Symptome, das emotionale Wohlbefinden sowie die Lebensqualität signifikant und über zwei Jahre anhaltend bessern. Auch dieser Effekt wird der Modulation der glutamatergen Hyperaktivität zugeschrieben.

Risiken bei älteren und bei komorbiden Patienten

Die in der Regel älteren Patienten weisen eine hohe Prävalenz neuropsychiatrischer Syndrome wie Psychose, Demenz und Depression sowie häufig zahlreiche Begleiterkrankungen auf, die die Einnahme weiterer Medikamente notwendig machen. Hinzu kommt, dass andere gängige Parkinson-Medikamente nicht selten mit verschiedenen Nebenwirkungen wie Ödemen, orthostatische Dysregulation, Tagesmüdigkeit sowie der Induktion von Psychosen und Impulskontrollstörungen einhergehen. Das erschwert die medikamentöse Parkinson-Therapie oft sehr.

Gut verträgliches Safinamid

Wie *Jost* in Berlin hervorhob, weist das breit einsetzbare Safinamid ein gutes Verträglichkeitsprofil und keine bedeutsamen

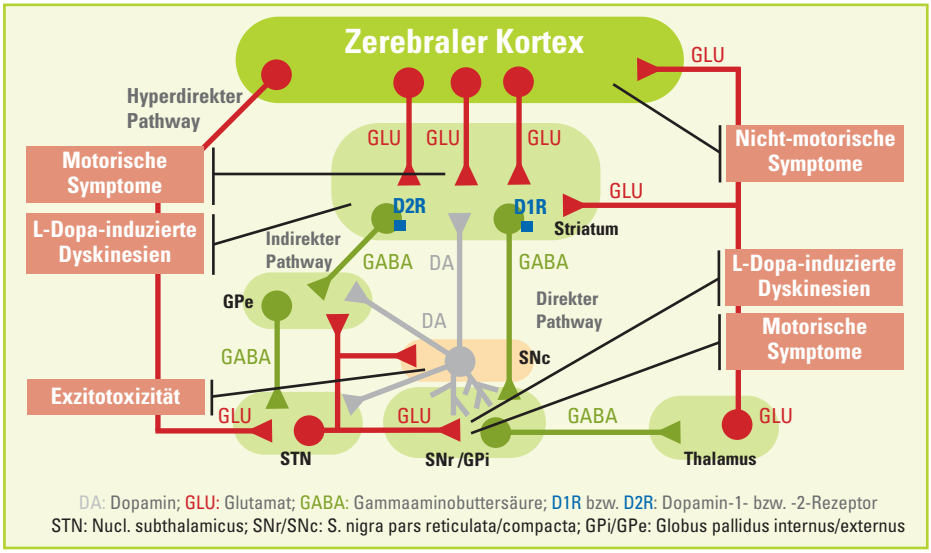


Abb. 4: Die beim Morbus Parkinson unphysiologisch hohe Freisetzung von Glutamat (GLU) spielt in mehreren relevanten Pathways eine maßgebliche Rolle für die Entstehung motorischer Symptome und Komplikationen sowie nicht-motorischer Symptome. Mod. nach Morari, 20.6.16, Berlin.

Im Fokus: Die glutamaterge Modulation

Prof. *Michele Morari*, Ferrara/Italien, stellte in Berlin den Kenntnisstand zur glutamatergen Transmission bei der „Multitransmitter-Erkrankung" Parkinson vor.

Folgen der GLU-Dysregulation

Bis zu 70% der zentralen Synapsen bedienen sich des erregenden Transmitters Glutamat (GLU). Der Verlust dopaminerger Zellen mit Dopamin-Depletion erhöht die GLU-Ausschüttung innerhalb und außerhalb der Basalganglien. So führt die Überaktivierung von GLU-Rezeptoren (hauptsächlich NMDA-Rezeptoren) zum Ca^{++}-Einstrom in die Zellen, zu freien Radikalen (ROS) und Mitochondrien-Schädigung. Diese „Exzitotoxizität" spielt offenbar bei vielen Krankheiten wie Epilepsie, Schlaganfall und Alzheimer wie auch bei depressiven Erkrankungen eine Rolle.

Glutamaterge Hyperaktivität

Beim Morbus Parkinson wirkt sich die GLU-Dysregulation – über zahlreiche komplexe Mechanismen – auf die motorischen und nicht-motorischen Symptome (Depression, Schmerz) und auf L-Dopa-assoziierte Komplikationen aus, so *Morari (Abb. 4)*. Entscheidend scheint die Lokalisation des NMDA-Rezeptors (NMDA-R) zu sein: Während synaptische NMDA-R neuroprotektiv wirken, vermitteln extrasynaptische NMDA-R (GluN2B-Subtyp) die Exzitotoxizität. Damit harmonierend bessert z. B. die Dämpfung der GLU-Überaktivität im Nucl. subthalamicus (STN) Parkinson-Symptome, wie die experimentelle STN-Läsionierung und die Erfolge der STN-Stimulation nahelegen. Wirkstoffe, die die übermäßige GLU-Freisetzung normalisieren, ohne die physiologische Transmission zu beeinträchtigen, könnten bei Parkinson-Patienten helfen. „Und eine dieser Substanzen", so *Morari*, „ist Safinamid".

Antiglutamaterges Safinamid

Die Mikrodialyse[11] zeigt, dass die Veratridin-induzierte GLU-Freisetzung durch vorab verabreichtes Safinamid im Globus pallidus, STN, in der Substantia nigra reticulata und am stärksten im Hippokampus in vivo verringert wird, teils um 60%–70%. Der antiglutamaterge Effekt im Hippokampus „bewirkt meiner Meinung nach die vorteilhaften Effekte von Safinamid auf die nicht-motorischen Symptome", sagte der Experte. Er betonte weiter, dass Safinamid nur auf zu häufig feuernde, nicht auf normal arbeitende Neuronen wirkt.

▶ *Fortsetzung von S.3*

Arzneimittelwechselwirkungen auf. So sind beispielsweise Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT-Intervalls im EKG (QTc-Zeit), die durch viele Medikamente verursacht werden, „in der Praxis ein Riesenproblem", sagte *Jost*. Unter Safinamid bestehen, betonte er, weder erhöhte kardiovaskuläre noch psychiatrische Risiken.

Aufgrund seiner hohen MAO-B/MAO-A-Selektivität müssen im Übrigen auch keine diätetischen Einschränkungen beachtet werden, insbesondere ist unter Safinamid keine Restriktion der Tyramin-Aufnahme (Rotwein, Käse etc.) erforderlich.

Fazit: Umfassende Therapie mit Safinamid

Safinamid bewirkt eine ausgewogene Kontrolle motorischer Symptome und Komplikationen, die auch langfristig (in Studien über zwei Jahre) anhält, ohne das Risiko für Dyskinesien zu erhöhen. Zudem werden neben der Lebensqualität durch den einzigartigen dualen Wirkansatz auch langfristig nicht-motorische Symptome der Patienten wie Schmerz und Depression verbessert. Bei guter Verträglichkeit eignet sich das leicht handhabbare, interaktionsarme Medikament auch für ältere und multimorbide Patienten.

Literatur

[1] Barone P et al., Poster P. 2240; 1st Congress of European Academy of Neurology (EAN), 2015, Berlin
[2] Schapira AH et al., Poster N.424; 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) 2013, Sydney/Australien
[3] Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 229-37
[4] Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 1273-80
[5] Anand R et al., Abstract P05.287, 63rd AAN 2011, Honolulu/USA
[6] Cattaneo C et al., J Park Dis 2016; 6: 165-73
[7] Barone P et al., Mov Disord 2009; 24(11): 1641-9
[8] Politis M et al., Mov Disord 2010; 25(11): 1646-51
[9] Cattaneo C et al., Poster P.280; 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS), 2016, Berlin

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Autor: Jörg Lellwitz, Polling
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: Corporate Therapeutic Symposium „Safinamide – A dual effect to improve the management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease", 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS), 20. Juni 2016, Berlin
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2016 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH, Berlin

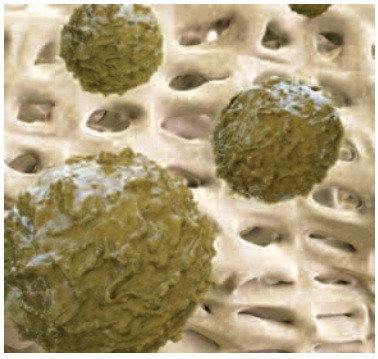
Artikelnummer 114037

©GFI. Der Medizin-Verlag

Autologe Stammzelltransplantation

MS mit Hochrisikotherapie nahezu gestoppt

Das immunologische Gedächtnis zu löschen, das Immunsystem „neu zu starten“ und damit die Patienten vor Rezidiven zu bewahren ist das Prinzip der autologen Stammzelltransplantation. Dazu eine hochinteressante kanadische Studie.



Mit der Methode behandelte ein Team der Universität von Ottawa zwischen 2001 und 2009 24 Patienten (18 bis 50 Jahre alt, intakte Funktion aller Organe) mit schubförmiger oder sekundär progredienter MS mit rascher Progredienz und schlechter Prognose: Trotz Basistherapie hatten sie in den letzten fünf Jahren einen EDSS von 3 bis 6 erreicht.

Das Vorgehen ist vierzeitig: Bei der zehntägigen Mobilisierung des Knochenmarks wurden die hämatopoetischen Stammzellen mittels Filgastrin vermehrt und durch Cyclophosphamid aus dem Knochenmark ins Blut gelockt. Danach wurden sie mit Hilfe einer Leukopherese isoliert und das Transplantat mithilfe von CD34-Antikörpern von reifen Immunzellen befreit. Bei der anschließenden Konditionierung wurde das alte Immunsystem über vier Tage mit hochdosiertem Busulfan, Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulin ausgelöscht. Dann wurden die Stammzellen reinfundiert.

Den primären Endpunkt NEDA (Freiheit von Schüben, EDSS-Progression, neue oder Gd-anreichernde MRT-Läsionen) drei Jahre nach Transplantation erreichten 69,6% der Patienten (95%-KI: 46,6–84,2). Seit nunmehr bis zu 13, median 6,7 Jahren (179 Patientenjahre) ist bei keinem der so behandelten Patienten ein MS-Schub aufgetreten. Vor der Therapie wurden 167 klinische Rezidive über 140 Patientenjahre verzeichnet. Ebenso zeigten sich in den 314 kranialen MRT-Aufnahmen keine neuen Herde. Vor der Therapie waren es dagegen 188 Läsionen auf 48 Scans gewesen. Besonders erwähnenswert: Bis jetzt nimmt kein Patient ein MS-Medikament ein.

Die Progredienz der MS wurde bei 16 Teilnehmern vollständig gestoppt, und 35% der Behandelten zeigten eine anhaltende Verbesserung vorbestehender Behinderungen. Nur bei sieben wurde ein EDSS-Progress beobachtet.

Schließlich wurde auch die Hirnatrophie-Zunahme gebremst: Bei allen Patienten erreichte die Atrophierate wieder das Niveau der normalen Alterung. Außerdem berichteten 40% eine dauerhafte Verbesserung von Sehschärfe, Muskelstärke oder Gleichgewichtsproblemen.

Die Kehrseite der phänomenalen Wirksamkeit: Ein Patient (mit Klebsiella-Sepsis) verstarb 62 Tage nach der Transplantation – bei Verschlusses der Lebervenen – an einer massiven Lebernekrose. Ein weiterer überstand ein sinusoidales Obstruktionssyndrom nur wegen intensivmedizinischer Maßnahmen. **GS**

KOMMENTAR

Diese Phase-II-Studie zeigt, dass die MS-Aktivität rigoros und langanhaltend gestoppt werden kann. Wegen der andererseits hohen Risiken für den einzelnen Patienten wäre diese Therapie – nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung – nur für einen kleinen Patientenkreis mit sehr aggressiver MS geeignet. Menschen mit lange bestehender Behinderung würden wohl nicht profitieren.

5 Atkins HL et al.: Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. Lancet 2016; 388: 576-85

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161189

Patient, Neurologe, MS-Nurse

Positives Urteil zu Teriflunomid

Die einmal tägliche orale Therapie mit Teriflunomid bewirkt auch über 13 Jahre eine anhaltende niedrige Krankheitsaktivität. Mit seiner Wirksamkeit, Verträglichkeit und einfachen Anwendung erfüllt das Medikament die Anforderungen, die Patienten, Neurologen und auch die MS-Nurses an eine moderne MS-Therapie stellen. Dies wurde jüngst auf einer von Sanofi Genzyme ausgerichteten Pressekonferenz dargelegt.

Die Wirksamkeit von 14 mg Teriflunomid auf die wichtigsten MS-Parameter und die Verträglichkeit wurde in den Phase-III-Studien TEMSO und TOWER nachgewiesen, so *Prof. Dr. Ralf Linker*, Erlangen. Einer Post-hoc-Analyse gepoolter Daten und Subgruppenanalysen zufolge wurde die Rate an Schüben mit Residuen vs. Placebo signifikant um 53% reduziert. Bei jenen mit aktiverer MS (≥ 2 Schübe im Jahr vor Einschluss) wurde das relative Risiko für eine EDSS-Progression vs. Placebo signifikant um 46% verringert. Zudem konnten die Gd+-T1-Läsionen in TEMSO vs. Placebo um 80% reduziert werden.

Die 13-Jahresergebnisse der vorangegangenen Phase-II-Studie, jüngst auf der 68. AAN-Jahrestagung vorgestellt, bestätigen die anhaltenden Effekte von Teriflunomid auf Schubrate und Behinderung sowie das konsistente Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Patienten erleiden im Mittel „nur einen Schub in zehn Jahren“, folgerte *Linker*. Das für ihn wichtigste Ergebnis ist die über 13 Jahre auf sehr niedrigem Niveau stabile Behinderung der Patienten: Der EDSS-Mittelwert „lag in jedem Jahr kontinuierlich zwischen 2 und 3“. Außerdem wurden bei Malignität und opportunistischen Infektionen „keine neuen Sicherheitssignale beobachtet“. „Insgesamt können wir den Patienten unter Teriflunomid“, so der Experte in Hamburg, „angesichts der konsistenten Daten aus allen drei Studien eine erhebliche Stabilität voraussagen“.

Die positive Einschätzung bestätigte *Dr. Stefan Ries*, Erbach, aus seinen praktischen Erfahrungen: „Wir haben mit Teriflunomid eine wirksame Therapie und erleben keine Überraschungen bei den Nebenwirkungen.“ Auch die hohe Patientenzufriedenheit, die die Head-to-Head-Studie TENERE (vs. 44 µg INFβ-1a s.c.) ergeben hatte, sieht der niedergelassene Neurologe gegeben. U. a. ist die einmal tägliche orale Einnahme leicht in den Alltag zu integrieren – z.B. auch für Patienten, die viel beruflich reisen. **JL**

PRESSEKONFERENZ

„Teriflunomid im Alltag – wirksame Therapie mit überzeugenden Langzeitdaten“, Hamburg, 17. Mai 2016. Veranstalter Sanofi Genzyme

Teriflunomid: Aubagio®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161186

Foto: ®fotoliaxrender – Fotolia.com

2. Jahrestreffen der EAN, 28. bis 31. Mai in Kopenhagen

Das interessierte die europäische Neurologen-Community

Der 2. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) fand Ende Mai 2016 in Kopenhagen statt. Mehr als 6000 Teilnehmer aus europäischen und auch nicht-europäischen Ländern kamen. Internationale Experten präsentierten wichtige Trends und Highlights der modernen neurologischen Forschung und Therapie. Wie immer wurden die Ergebnisse vieler aktueller Studien präsentiert.

Insgesamt 6555 Autoren beteiligten sich mit 1547 wissenschaftlichen Beiträgen, es fanden mehr als 90 wissenschaftliche Sitzungen statt. Hier einige, teils auf der Fachpressekonferenz der EAN (*siehe Photo*) diskutierte Themen.

Junge Männer mit MS

Nach Daten einer Untersuchung von 8947 MS-Patienten (1980–2005) und 44 735 gesunden Kontrollen weisen MS-Patienten ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie bzw. Psychosen und bipolare Erkrankungen auf. Dies betrift interessanterweise nicht den Zeitraum vor der MS-Diagnose, sondern nur die Zeit danach (Hazard Ratio vs. Kontrollen: 1,25; $p = 0{,}020$). Das erhöhte Risiko geht insbesondere auf die Männer (HR: 1,44; $p = 0{,}022$) und ein jüngeres Lebenalter (18–22 Jahre) zurück (HR: 1,37; $p = 0{,}017$).

Alzheimer-Schutz Kaffee

Finnische Forscher untersuchten mögliche Mechanismen, aufgrund derer ein regelmäßiger Kaffeekonsum das Risiko für eine Alzheimer-Demenz senken kann. So ergab sich aus den MRT-Aufnahmen von Teilnehmern der Langzeitstudie CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Ageing and Dementia), dass der Konsum von 4–5 Tassen Kaffee im mittleren Lebenalter (mit Jahren) mit einer geringeren Atrophie des medialen Temporallappens assoziiert ist als der Konsum von 0–3 Tassen – sowohl 21 Jahre später (relatives Risiko: 0,50) als auch – noch ausgeprägter – 28 Jahre später (RR: 0,14). Zu Läsionen der weißen Substanz oder dem Volumen der grauen Substanz fanden sich keine Assoziationen.

Polypharmazie bei Demenz

Eine Reihe von Studien zeigt, dass Demenz-Kranke mit neuropsychiatrischen Symptomen oft inadäquat behandelt werden, berichtete *Prof. Gundhild Waldemar*, Kopenhagen. Sie erhalten Antipsychotika und andere psychotrope Medikamente, obwohl deren Wirksamkeit nur eingeschränkt erwiesen ist und gerade ein Substanzcocktail gefährlich werden kann. Von rund 35 000 Demenz-Patienten bekam laut Registerdaten jeder Vierte (25,3%) mehr als zwei psychotrope Medikamente, so ein EAN-Poster. Unter den mit Antipsychotika Behandelten nahmen sogar 75,8% weitere Psychopharmaka ein. Diese Polypharmazie betraf eher jüngere bzw. weibliche Patienten und Pflegeheimbewohner.

Schlaganfall-Versorgung im Aufwind

Pro Jahr werden in Europa – bei stark steigender Tendenz – 600 000 Schlaganfälle registriert, berichtete *Prof. Franz Fazekas*, Graz. Inzwischen gibt es aber mehr gut belegte Therapieoptionen als je zuvor. Immer mehr Studien belegen die hohe Wirksamkeit der Thrombektomie, vor allem bei langen Gerinnseln und großen Verschlüssen der Hirnarterien. Mehr als 60% der so Behandelten tragen später keine oder nur geringe Behinderungen davon. Wie sehr der Aufbau spezialisierter Zentren die Schlaganfall-Mortalität senken kann, belegte *Fazekas* anhand einer aktuellen, beim EAN präsentierten Studie zu dänischen Registerdaten von mehr als 9500 Patienten. Die Reorganisation der Versorgung mit Transport der Schlaganfall-Verdachtsfälle in zwei spezialisierte Stroke Units hat u. a. zur erheblichen Zunahme der Thrombolysen innerhalb von einer Stunde nach Krankenhauskontakt geführt. Insgesamt konnte die 30-Tages-Sterblichkeit von 10,4% auf 8,2% gesenkt werden.

Antiepileptika nicht ohne Folsäure

Obwohl die Einnahme von Antiepileptika (AED) in der Schwangerschaft mit Risiken einhergeht, birgt ein Absetzen meist höhere Gefahren – für das Kind wie für die Mutter. Starke Anfälle können zur Hypoxämie beim Embryo führen. Es wird geschätzt, dass 5% aller Todesfälle Schwangerer Epilepsie-bedingt sind. Allerdings können Kinder mit AED-Exposition in utero relativ häufig autistische Züge entwickeln, berichtete *Marte Helene Bjørk*, Bergen/Norwegen. Die Gefahr scheint durch die Gabe von Folsäure eingedämmt zu werden, wie eine Studie an etwa 58 000 Dreijährigen nahelegt: Bei den Patientinnen mit AED ohne und mit Folsäure-Supplementierung wurden bei 11,9% vs. 3,3% der Kinder autistische Merkmale beobachtet ($p = 0{,}002$) (gesunde Mütter: 4,3%). Die AED-exponierten Kinder ohne Folsäure-Einnahme der Mütter entwickelten — adjustiert auf viele Variablen wie Depression, sozioökonomischer Status etc. – knapp sechsmal häufiger autistische Merkmale als die Kinder von Müttern mit AED plus Folsäure (Odds Ratio: 5,5) „Für Schwangere mit Epilepsie“, folgerte *Bjørk*, „ist die frühe Gabe von Folsäure-Präparaten ein Muss“.

Sexuelle Dysfunktionen ansprechen

Neurologische Krankheiten wie Epilepsie, Parkinson, MS etc. können die Sexualität und damit die Lebensqualität massiver beeinträchtigen als häufig angenommen, betonte *Prof. David B. Vodušek*, Ljubljana/Slowenien. Erektile Dysfunktion bei Männern und Orgasmusprobleme bei Frauen sind die häufigsten sexuellen Folgen neurologischer Defizite, z. B. bei Parkinson-Patienten. Die MS kann zu ähnlichen Problemen führen, oft verstärkt durch eine gestörten Sensorik in den Genitalien. Besonders Läsionen der Frontal- und Schläfenlappen (z. B. nach Schlaganfall oder bei Epilepsie) scheinen zu sexuellen Dysfunktionen führen zu können. *Vodušek*: „Ein engagierter Neurologe kann einfachere, krankheitstypische Sexualprobleme behandeln und zieht in jedem Fall einen Urologen hinzu, wenn die Problemstellungen komplexer und die sexuellen Störungen hartnäckig sind.“ Für viele Probleme lassen sich mit symptomatischen Maßnahmen Lösungen finden, so der Neurologe, der Arzt muss sich nur trauen, sie anzusprechen. **JL**

©GFI. Der Medizin-Verlag

Multiple Sklerose: Die Hälfte bis zwei Drittel der MS-Patienten leiden unter Spastik in den Beinen.[1]

Mobilität
bei MS-bedingter Spastik[2]

sativex®
De ta-9-Tetrahydrocannabinol / Cannabidiol
Moving forward

[1] Martin et al. Neuropsychiatr Dis Treatment 2014; 10: 111-122
[2] Novotna. A. et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European J. of Neurology, 2010, 10.1111

Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel. Zusammensetzung: 1 ml Spray zur Anwend. in d. Mundhöhle enth. 38-44 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore THC-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 27 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) u. 35-42 mg Dickextrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore CBD-Chemotyp (Cannabisblätter u. -blüte) entspr. 25 mg Cannabidiol (CBD). Auszugsmittel: Flüssiges Kohlendioxid. 100 µl Spray (entspr. einem Sprühstoß) enth. 2,7 mg THC u. 2,5 mg CBD. Sonst. Bestandt.: Ethanol, Propylenglykol, Pfefferminzöl. **Anwendungsgebiete:** Zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Symptomverbesserung in einem Anfangstherapieversuch aufzeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der sonstigen Bestandteile; bekannte oder vermutete Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder anderer psychotischer Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder anderer erheblicher psychiatrischer Störung mit Ausnahme von einer Depression aufgrund von MS; Stillzeit. **Schwangerschaft:** Nur bei strenger Indikationsstellung. Für Männer und gebärfähige Frauen Einsatz verlässlicher Verhütungsmethoden während der Therapie und bis drei Monate nach Beendigung der Therapie. **Stillzeit:** Kontraindiziert. **Warnhinweise:** Enthält 50% V/V Ethanol, Propylenglykol und Pfefferminzöl. Das Produkt ist entflammbar. Nach Anwendung verschließen. Spray nicht in die Augen gelangen lassen. Zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Fachinformation beachten! **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Schwindelanfälle, Müdigkeit. Häufig: Anorexie (einschließlich reduzierter Appetit), erhöhter Appetit, Depression, Desorientierung, Dissoziation, euphorische Stimmung, Amnesie, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit, Verschwommenes Sehen, Vertigo, Konstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundschleimhautaphthen, Nausea, Unbehagen und Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen, Schmerzen an der Verwendungsstelle, Asthenie, Unbehagen, Trunkenheitsgefühl, Indisposition, Sturz. Gelegentlich: Rachenkatarrh, Halluzination (unbestimmt, auditiv, visuell), Sinnestäuschungen, Paranoia, Suizidgedanken Wahnvorstellungen, Synkope, Palpitationen, Tachykardie, Hypertonie, Hustenreiz, Abdominalschmerz (oben), Mundschleimhautverfärbung, Mundschleimhautstörung, Mundschleimhautexfoliation, Stomatitis, Zahnverfärbung, Reizung an der Verwendungsstelle. **Stand der Information:** März 2015, Almirall Hermal GmbH • 21462 Reinbek, www.almirall.de – email: info@almirall.de

DESAT1132

Almirall
Lösungen wie für Sie gemacht

www.almirall.de
www.almirallmed.de

„Aggressive Onset"-MS

Vorschläge für Definition und Therapie

Ein kleiner, bisher wenig beachteter Prozentsatz von Patienten mit MS erleidet einen von Anfang an äußerst rasch fortschreitenden „aggressiven" Verlauf. Bei dieser „Aggressive Onset Multiple Sclerosis" (AOMS) besteht offenbar ein ausgesprochen kleines Fenster, um die früh einsetzenden, irreversiblen Behinderungen zu reduzieren. Jetzt wurden Verläufe und das Outcome berichtet.

Definiert wurde die AOMS wie folgt: Innerhalb des ersten Erkrankungsjahres entweder 1) zwei oder mehr Schübe oder 2) ein Schub, der eine anhaltenden EDSS-Verschlechterung von 3 Punkten zur Folge hat – jeweils begleitet von zwei oder mehr Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsionen im kranialen MRT. Dies traf auf 58 der 783 Patienten (7,4%) der Weill-Cornell Medical College MS-Datenbank zu.

Bei 43 auswertbaren Patienten (medianes Alter 33 Jahre, 70% Frauen, 65% kaukasischer Abstammung) betrug der Nachbeobachtungszeitraum durchschnittlich 54 Monate. Das Outcome-Kriterium NEDA war definiert als keine Schübe, keine EDSS-Progression und keine neuen oder reaktivierten T2- oder Gd-anreichernden Läsionen.

35 der 43 Patienten (81%) erhielten zunächst ein Basistherapeutikum (Interferon-beta oder Glatirameracetat). Nur zwei dieser 35 (5,7%) erfüllten im weiteren Verlauf die NEDA-Kriterien.

Acht der 43 AOMS-Patienten erhielten von Anfang an ein immunmodulierendes bzw. immunsupprimierendes MS-Therapeutikum mit höherer Wirksamkeit (Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab, Cyclophosphamid). Von ihnen erreichten sieben (87,5%) den NEDA-Status.

22 Patienten wechselten infolge anhaltender klinischer (n = 15) oder radiologischer (n = 7) Krankheitsaktivität nach 2–43, median 9,5 Monaten zu den stärker wirksamen MS-Medikamenten. Unter ihnen wurde NEDA bei 21 Patienten (97,5%) festgestellt.

KOMMENTAR

Nach diesen Daten hatte die AOMS eine Prävalenz von 7,4%. Die aggressive Verlaufsform erfordert offenbar stärker wirksame Therapien, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren. Um das frühe therapeutische Fenster nutzen zu können, schlagen die Autoren einfache, schon im ersten Krankheitsjahr anzuwendende Diagnosekriterien vor. Allerdings fehlen bisher valide Kriterien und Empfehlungen aus Guidelines für den Einsatz der MS-Präparate mit höherer Wirksamkeit im Einzelfall. Dies betrifft nicht zuletzt auch die Abwägung gegenüber ggf. höheren Risiken für schwere Nebenwirkungen.

Von den bei insgesamt 30 Patienten eingesetzten stärker wirksamen MS-Medikamenten (Follow-up-Dauer 12–85, durchschnittlich 32,4 Monate) profitierten mit Erreichen von NEDA also 28 Patienten, immerhin fast 90%.

Weitere Ergebnisse betrafen eine deutlich niedrigere jährliche Schubrate unter den stärker wirksamen als unter den Basistherapien (0,025 vs. 0,45). Mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erreichten die initial mit Medikamenten höherer Wirksamkeit Behandelten eine Verbesserung des Behinderungsrades als jene unter Basistherapien (Odds Ratio: 3,5; 95%-KI: 0,49–23,97). **BZ**

S Kaunzner UW et al.: A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 1907-12
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161156

MS keine rein T-Zell-getriggerte Erkrankung

Die B-Zelle als therapeutisches Ziel

Der Antikörper Ocrelizumab bewirkt eine Depletion CD20-positiver B-Zellen und scheint damit Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) deutlich besser vor einer Krankheitsprogression zu schützen als z. B. hoch dosiertes Interferon beta. Dies berichteten Experten auf einem von Roche unterstützten Satellitensymposium aus neuen, beim 2. Kongress der EAN in Kopenhagen vorgestellten Studiendaten.

Wie *Prof. Patrick Vermersch*, Lille, schilderte, sei die MS jahrzehntelang als rein T-Zell-vermittelte Erkrankung betrachtet worden. Inzwischen habe sich aber gezeigt, dass auch B-Zellen eine Schlüsselrolle spielen. In aktiven ZNS-Läsionen sind Antikörper nachweislich an der Demyelinisierung beteiligt. B-Zellen sind in die Bildung ektopischer lymphoider, follikelartiger Strukturen involviert und können T-Zellen zur Zytokin-Ausschüttung anregen. Sie sind auch selbst in der Lage, große Mengen proinflammatorischer Mediatoren sowie direkt pathogen wirkende Antikörper auszuschütten.

Die Wirksamkeit des B-Zell-depletierenden Antikörpers Ocrelizumab belegen jetzt erneut die gepoolten 96-Wochen-Daten der Phase-III-Studien OPERA I und II, die auf dem 2. EAN-Kongress präsentiert wurden (*Lublin F* et al. Poster P21117, EAN 2016). Verglichen mit dreimal wöchentlich 44 µg Interferon beta-1a s.c. reduzierte Ocrelizumab (alle 24 Wochen 600 mg als i.v. Infusion) das Risiko einer nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression mit 15,2% vs. 9,8% der Patienten signifikant um 40% ($p < 0{,}001$). Der Anteil der Patienten mit einer mindestens drei Monate lang anhaltenden Verbesserung der Behinderung war unter Ocrelizumab mit 20,7% signifikant höher als in der aktiven Kontrollgruppe mit 15,6% ($p = 0{,}02$).

Ebenso wie in den ZNS-Läsionen von Patienten mit RRMS wurden auch Patienten mit primär und sekundär progredienter MS (PPMS, SPMS) CD20-positive B-Zellen nachgewiesen. Von allen bislang bei der PPMS erprobten Medikamenten zeigte Ocrelizumab auch in dieser Indikation eine Wirksamkeit. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) gewährte dem Prüfmedikament daraufhin den Status eines Therapiedurchbruchs. **MH**

SATELLITENSYMPOSIUM

„New insights in MS: How are approaches to MS management changing?", 2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN), Kopenhagen, 29. Mai 2016. Veranstalter: Roche
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161071

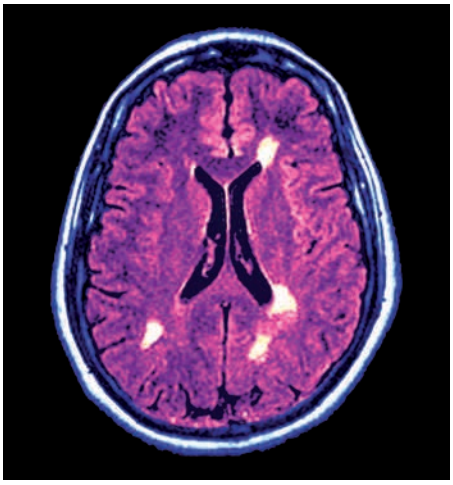
Foto: ®ag visuell – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

„Dissemination im Raum" bei KIS-Patienten

Soll zur früheren Diagnose jede Läsion zählen?

Es gibt einen Trend zur immer früheren MS-Diagnose, befeuert durch immer sensitivere MRT-Kriterien. Nun schlagen Londoner Neurologen vor, das etablierte Zeichen „Dissemination im Raum" nach McDonald 2010 für Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) zu verändern.



In den McDonald-Kriterien 2010 erfüllt das Vorliegen von ≥ 1 hyperintensen T2-Läsion in 2 von 4 typischerweise von der Demyelination betroffenen anatomischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) die MRT-Evidenz für eine „Dissemination in Space" (DIS). Doch wenn sich die Symptome der Patienten auf Hirnstamm/Zerebellum- oder Rückenmark[RM]-Läsionen beziehen, werden diese Läsionen (in der symptomatischen Region) nicht berücksichtigt. Die Frage ist, ob sich bei KIS-Patienten Unterschiede in der Vorhersage einer klinisch definitiven MS (CDMS) ergeben, wenn dabei alle entsprechenden Läsionen ausgeschlossen werden oder nur die symptomatischen.

Von 30 unbehandelten KIS-Patienten, die unter Symptomen von Hirnstamm/Zerebellum- und RM-Läsionen litten, entwickelten 15 nach durchschnittlich 7,3 Jahren eine CDMS. Retrospektiv wurden an die Baseline-MRT-Scans die DIS-Kriterien nach McDonald 2010 angelegt. Die Ergebnisse wurden verglichen mit zwei Modifikationen: dem Einschluss von a) asymptomatischen Läsionen (z. B. Herd in der Kleinhirn-Hemisphäre bei einem Patienten mit bilateraler internukleärer Ophthalmoplegie) und b) jeglichen Läsionen in der symptomatischen Region (z. B. jede RM-Läsion bei Patienten mit einer Rückenmarksymptomatik).

Für die CDMS-Prädiktion anhand der McDonald-DIS-Kriterien 2010 versus die um den Einschluss asymptomatischer Läsionen in der symptomatischen Region erweiterten DIS-Kriterien ergaben sich eine Sensitivität von 73% vs. 80%, eine Spezifität von 73% vs. 73% und eine Genauigkeit von 73% vs. 77%. Wurde jedoch jegliche Läsion in der symptomatischen Region gewertet, fielen die Ergebnisse mit einer Sensitivität von 87%, einer Spezifität von 73% und einer Genauigkeit von 80% am besten aus. **JL**

S Brownlee WJ et al.: Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? Neurology 2016; 87(7): 680-3

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161191

KOMMENTAR

Die Einbeziehung jeglicher MS-Läsion in der entsprechenden symptomatischen Region der KIS-Patienten erhöht die Sensitivität der MRT-DIS-Kriterien für die MS-Diagnose, ohne die Spezifität zu verringern. Die auch in der MRT-Begutachtung einfachere Methode sollte nach Ansicht der Autoren bei der nächsten Überarbeitung der Diagnose-Kriterien berücksichtigt werden.

Foto: ®mauritius images

Spastische Beschwerden der Beine

THC/CBD verbessert den Gang deutlich

Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD) kann die Spastik bei MS-Patienten signifikant verringern. Jetzt zeigt eine aktuell publizierte, unabhängige Studie mit instrumentierter Ganganalyse, dass der Endocannabinoidsystem-Modulator bei spastischen Beschwerden der unteren Extremitäten auch die objektive Gangqualität der Patienten deutlich in Richtung des physiologischen Zustands verbessern kann.

Gut verträgliche Therapieoptionen – auch gegen die Spastik der unteren Extremitäten, unter denen bis zu zwei Dritteln der MS-Patienten leiden und die zu starken Mobilitätseinschränkungen und Stürzen führen können – sind rar. Mit THC/CBD lässt sich die Mobilität erhöhen, wie Studien belegen. Jetzt wurden die objektiven und quantitativ erfassten Veränderungen der Gangqualität unter der Therapie mit THC/CBD mithilfe eines optoelektronischen Systems (acht Smart-D-Kameras, 22 Reflektoren) bei 20 MS-Patienten untersucht.

Die elf Frauen und neun Männer waren durchschnittlich 49,6 Jahre alt (SD ± 9,11) und wiesen einen durchschnittlichen EDSS-Wert von 5,3 (SD ± 0,81) auf. Ihre initiale Spastik-Schwere betrug 7,1 Punkte auf der Numerical Rating Scale (NRS). Nun nahmen sie vier Wochen lang THC/CBD ein. Bei durchschnittlich 5,6 (± 1,80) Sprühstößen am Tag verringerte sich der NRS-Score um 1,88 auf 5,24 Punkte. Mit einer NRS-Reduktion ≥ 20% sprachen 13 der 20 Patienten (65%) an.

Die dreidimensionale, also räumlich-zeitliche und kinematische Ganganalyse ergab, dass die Bewegungen der Patienten in den Gelenken der enunteren Extremität unter THC/CBD nun schneller erfolgten und größer ausfielen: In den räumlich-zeitlichen Parametern zeigte sich unter THC/CBD eine signifikante Zunahme der Gehgeschwindigkeit um 15% ($p < 0,001$), der Kadenz um 6% ($p < 0,001$) und der Schrittlänge um 10% ($p < 0,001$). Die Responder profitierten im Einzelnen von einer um 0,09 m/s höheren Gehgeschwindigkeit, einer um 5,0 Schritte/min höheren Kadenz und einer um 0,08 m vergrößerten Schrittlänge.

Der als ein kinematischer Primärparameter eingesetzte Gait-Profile-Score (GPS) verbesserte sich mit einer Reduktion um 10% (von durchschnittl.12,25 auf 10,91 Grad) signifikant ($p < 0,001$). Außerdem resultierten jeweils signifikante Besserungen aller „gangstrategisch wichtigen" Parameter der spastisch beeinträchtigten Beckenbewegung (Kippung, Rotation). Die Hüftrotation nahm um 30% ab ($p < 0,001$) und die Knie-Flexion-Extension um 8% ($p = 0,046$).

Die Autoren heben hervor, dass sich gerade die Dynamik im proximalen Segment der Bein- und Kniebewegung unter der Therapie mit THC/CBD deutlich näher an den physiologischen Werten befindet. **JL**

S Coghe E et al.: Walking improvements with nabiximols in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2015: 262(11): 2472-7

Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD): Sativex®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161192

Etifoxin bei Hirntrauma

Das anxiolytische Etifoxin (EFX) aus der Familie der Benzoxazine verstärkt die GABAerge Transmission – u. a. durch eine Aktivierung des Translocator protein 18 kDa (TSPO), die die Synthese von Neurosteroiden fördert. Jetzt war EFX im Tiermodell des Schädel-Hirn-Traumas wirksam: Die siebentägige Gabe von 50 mg/kg KG (i.p.), begonnen 30 Min. nach der experimentellen Traumatisierung der Ratten, hatte bereits nach zwei Tagen die Neuroinflammation (u. a. die pro-inflammatorischen Zytokine sowie Makrophagen- und Glia-Aktivierung) und die neuronale Degeneration deutlich stärker reduziert als die Vehikelsubstanz. Zudem hatte sich die funktionelle Erholung der Tiere signifikant verbessert. Damit könnte sich EFX zur SHT-Therapie eignen.

Simon-O'Brien E et al.: Etifoxine improves sensorimotor deficits and ... J Neuroinflammation 2016; 13(1): 203 [Epub 26. Aug.; doi: 10.1186/s12974-016-0687-3]

DEX schützt die Kognition

Kognitive Defizite sind eine häufige Folge der Elektrokrampftherapie (EKT) bei depressiven Patienten. Chinesische Forscher zeigten nun, dass Dexmedetomidin (DEX) EKT-behandelte Ratten vor Lern- und Gedächtnisdefiziten schützt. Der als Hypnotikum/Sedativum eingesetzte selektive alpha-2-Rezeptoragonist war im Morris water maze-Test und im Sucrose-Präferenz-Test wirksam, ohne die antidepressiven Effekte der EKT abzuschwächen. DEX verringerte dabei die Überaktivierung der Untereinheit 2B des NMDA-Rezeptors (NR2B) und verstärkte die Phosphorylierung der Extracellular signal-regulated protein kinasen 1 und 2 (ERK1/2) im Hippokampus.

Gao X et al.: Dexmedetomidine protects against learning and memory impairments ... Psychiatry Res 2016; 243: 446-52

Bacopa monnieri im Tiermodell

Eine reduzierte Expression der vesikulären Glutamat-Transporter 1 und 2 (VGLUT1/2), die die glutamaterge Transmission verringert, scheint die Kognition bei Patienten mit Schizophrenie zu beeinträchtigen. Nun wurde im Tiermodell der Phencyclidin (PCP)-induzierten Schizophrenie gezeigt, dass Bacopa monnieri („Brahmi") die verringerte VGLUT3-Dichte im Präfrontalkortex und Striatum erhöht und die kognitiven Leistungen der Ratte bessert. Ein neuer Phytotherapie-Ansatz?

Piyabhan P et al.: Bacopa monnieri (Brahmi) improved novel object recognition task and increased cerebral vesicular glutamate ... Clin Exp Pharmacol Physiol 2016 [Epub 25. Aug.; doi: 10.1111/1440-1681.12658]

10 Jahre Natalizumab

NEDA ist ein realistisches Therapieziel

Vor zehn Jahren wurde mit Natalizumab ein Medikament zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, das wirksamer war als alle damals verfügbaren Basistherapien. Es war auch der erste Wirkstoff, für den das heute zunehmend gebräuchliche Therapieziel „Freiheit von jeglicher Krankheitsaktivität" (NEDA) definiert wurde. Dass Natalizumab diesem Anspruch – trotz des sich inzwischen enorm erweiterten Therapiespektrums – auch heute für viele Patienten gerecht wird, berichteten Experten jüngst auf einem von Biogen veranstalteten Pressegespräch.

Zur Erinnerung: In der Phase-III-Studie AFFIRM (n = 942) hatte Natalizumab nach zwei Jahren vs. Placebo zu einer relativen Verringerung der jährlichen Schubrate von 68% ($p <$ 0,001) und des Risikos einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression um 54% ($p <$ 0,001) geführt. Die Anzahl der Kontrastmittel aufnehmenden MS-Läsionen wurde um 92% reduziert. Eine post-hoc-Analyse zeigt, betonte *Prof. Hans-Peter Hartung*, Düsseldorf, dass über die beiden Jahre 37% der Patienten unter Natalizumab NEDA erreichten (unter Placebo: 7%; $p <$ 0,0001). Auch unter Langzeitbedingungen, so der Neurologe, bietet Natalizumab „eine stabile, offenkundig nachhaltige Wirksamkeit".

Vor allem immunmodulatorisch behandelte Patienten mit fortbestehender Krankheitsaktivität können von einer frühen Umstellung auf Natalizumab profitieren. Bis zu einem EDSS-Wert von 3 bis 4 „ist das therapeutische Zeitfenster, in dem eine medikamentöse Therapie das Krankheitsgeschehen am stärksten beeinflussen und das Fortschreiten der Behinderungsprogression aufhalten kann", betonte *Prof. Volker Limmroth*, Köln, „wir wollen die Progression stoppen". Daher plädierte er dafür, die Therapie frühzeitig zu optimieren.

Bislang wurden ca. 150 000 Patienten (> 450 000 Patientenjahre) mit Natalizumab behandelt. Auch nach einem Jahrzehnt weist es ein insgesamt gutes Sicherheitsprofil auf. Das Medikament erhöht insbesondere bei immunsuppressiv vorbehandelten und Anti-JCV-Ak-positiven Patienten und bei einer Therapiedauer > 24 Monate das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Allerdings wurden für die noch differenziertere Nutzen-Risiko-Einschätzung und das individuelle Therapiemanagement große Fortschritte erzielt. Beträgt der – alle sechs Monate zu bestimmende – JCV-Antikörperindex > 1,5, soll die Natalizumab-Behandlung nur bei einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis fortgesetzt werden, bei einem Indexwert ≤ 0,9 ist das PML-Risiko geringer als bisher angenommen. Auch weil klinische Daten zeigen, dass sich die MS-Aktivität nach Absetzen von Natalizumab oft sehr verstärkt, sollte vorher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die letzte Dekade betrachtend ist Natalizumab für Menschen mit RRMS „ein großer Gewinn", so *Limmroth* in Frankfurt. NEDA ist ein realistisches, unter Praxisbedingungen erreichbares Therapieziel. Auch die Patienten schätzen Natalizumab, weiß der Experte im Hinblick auf den Stellenwert patientenzentrierter Faktoren: „Viele wollen es nicht mehr hergeben." **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„10 Jahre Tysabri® bei RRMS: Patienten erkennen, Freiheit erreichen", Frankfurt/Main, 12. Mai 2016. Veranstalter: Biogen

Natalizumab: Tysabri®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161193

„APPARENTLY SOME OF THE ADDITIVES CAUSE A NERVE DISORDER, BUT SOME OF OTHER ADDITIVES CURE IT."

©GFI. Der Medizin-Verlag

Das erste melatonerge Antidepressivum

Zurück ins Leben.

- Effektive und anhaltende Wirkung [1,2,3]
- Sicher in der Anwendung [4,5,6,7,8]
- 1x täglich beim Zubettgehen [6]

1. Goodwin G. M. et al., 2013; Int Clin Psychopharmacol, 28 (1): 20–28 **2.** Kennedy S. H., 2009; CNS Drugs, 23 Suppl 2: 41–47 **3.** Kasper S. et al., 2009; World J Biol Psychiatry, 10 (2): 117–126 **4.** Benkert O., Hippius H., 2013, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 62. **5.** Bauer M. et al., 2008; Psychopharmakotherapie, 15: 239–264. **6.** Fachinformation Valdoxan® 25 mg; Stand: Juni 2014. **7.** Kennedy S. H., Rizvi S. J., 2010; CNS Drugs, 24: 479–499. **8.** Schmauß M., Oktober 2013; Therapietabellen Neurologie/Psychiatrie, Nr. 56, 1. Auflage, Westermayer Verlag.

Valdoxan® 25 mg Filmtabletten Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Dosierung und Art der Anwendung:** Empf. Dosis 25 mg, 1x tägl. b. Zubettgehen einzunehmen. Sofern nach 2-wöch. Behandlg. keine Besserung d. Sympt., kann Dosis auf 1x tägl. 50 mg b. Zubettgehen erhöht werden. Bei allen Pat. sollen vor Beginn d. Behandlg. Leberfunktionstests durchgeführt werden. Behandlg. nicht beginnen, wenn Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs (>3x ULN) überschreiten. Während der Behandlg. sollen die Transaminasenwerte regelm. nach ca. 3, 6 (Ende d. akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klin. indiz., kontrolliert werden. Die Behandlg. soll abgebrochen werden, wenn Anstieg der Transaminasenwerte >3x ULN überschreitet. Nach Dosissteigerung sollen Leberfkt.tests erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn d. Behandlg. durchgeführt werden. Entscheidung für Dosissteig. geg. höheres Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abwägen. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf individueller Nutzen/Risiko- Abwägung für d. Pat. beruhen u. die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfkt. sollten strikt befolgt werden. Pat. sollen über Zeitraum von mind. 6 Mo. behandelt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. d. Wirkst. o. einen der sonst. Bestandteile; eingeschränkte Leberfkt. (d. h. Leberzirrhose o. aktive Lebererkr.) o. erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs; gleichz. Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). **Warnhinweise:** Nach Markteinführung sind b. Pat., die mit Valdoxan behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschl. Leberinsuff. (b. Pat. mit Risikofaktoren f. Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödl. Ausgang o. Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte >10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden. Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion: Vor Behandlungsbeginn: Valdoxan b. Pat. mit Risikofaktoren f. Leberschädigung, wie z.B. Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes, Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol o. gleichz. Behandlg. mit Arzneimitteln, die zu Leberschädigung führen können, nur nach sorgf. Abwägung von Nutzen u. Risiko anwenden. Vor Behandlungsbeginn sollen b. allen Pat. Transaminasenkontrollen durchgeführt werden. Die Behandlg. darf b. Ausgangswerten von ALT und/oder AST >3-fach höher als d. obere Normbereich nicht initiiert werden. Vorsicht b. Anwendung von Valdoxan b. Pat., die bereits vor der Behandlg. erhöhte Transaminasenwerte aufweisen (> als der obere Normbereich und ≤3-fach höher als der obere Normbereich). Häufigkeit d. Leberfunktionstests: Leberfunktionstests sollen b. allen Pat. durchgef. werden. B. jedem Pat., bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 h wiederholt werden. Während der Behandlg.: Valdoxan sofort absetzen, wenn Sympt. o. Anzeichen einer mögl. Leberschädigung auftreten u./o. Transaminasenwerte >3-Fache des oberen Normbereiches ansteigen. Nach Absetzen von Valdoxan Leberfunktionstests so lange wiederholen, bis Transaminasenwerte wieder Normbereich erreicht haben. Kinder u. Jugendliche: nicht empfohlen. Ältere Patienten (≥75 Jahren): Sollte nicht angewendet werden. Ältere Patienten mit Demenz: Sollte nicht angewendet werden. Bipolare Störung/Manie/Hypomanie: Sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlg. sollte abgebrochen werden, wenn manische Symptome auftreten. Suizid/Suizidgedanken: Pat. sollten engmaschig überwacht werden. Die Komb. mit CYP1A2-Inhibitoren ist kontraindiziert. Enthält Lactose. Pat. mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel o. Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Wechselwirkungen:** Kontraindiziert: starke CYP1A2-Inhibitoren. Nicht empfohlen: Alkohol, moderate CYP1A2- Inhibitoren. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Schwangerschaft: nicht empfohlen. Stillzeit: mit Vorsicht anwenden. **Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Ein mögliches Schwindelgefühl u. Schläfrigkeit sollten berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen:** Häufig: Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen, erhöhte ALT- und/oder AST-Werte, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Müdigkeit. Gelegentlich: Agitiertheit u. damit verbund. Symptome (Gereiztheit, Unruhe), Aggression, Albträume, ungewöhn. Träume, Verwirrtheitszustand, Parästhesie, Restless leg Syndrom, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Ekzem, Pruritus, Urtikaria. Selten: Manie/Hypomanie (können auch durch Grunderkrank. bedingt sein), Halluzinationen, Hepatitis, erhöhte γ-GT, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ikterus, erythematöser Ausschlag, Gesichtsödem und Angioödem, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. Häufigkeit unbekannt: Suizidgedanken od. suizidales Verhalten. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel. +49 (0)89 57095 01

Stand: November 2015

SERVIER

www.pso-ag.de

Mit den vielfältigen Verbindungen zwischen Psyche und Krebs befasst sich die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Ein Fokus liegt auf der psychosozialen Versorgung von Krebserkrankten und ihren Angehörigen. Die PSO bietet u. a. auch Weiterbildungen an.

www.neuroonkologie.de

Die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (NOA) präsentiert auf ihrer Website diverse Informationen, z. B. zu aktuellen Studien, und verschiedene Materialien. Aktuell weist die NOA auf das 12th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology (EANO), 12. bis 16. Oktober 2016 in Mannheim/Heidelberg, hin.

www.hirntumorhilfe.de

Für Ihre Patienten: Auf den Internetseiten der Deutschen Hirntumorhilfe e.V. gibt es ein umfangreiches Informations- und Unterstützungsangebot. In der Zeitschrift „Brainstorm" wird z. B. von der Jod-Brachytherapie und der Psychoonkologie berichtet. Aktuell gibt es einen Rückblick auf den Welthirntumortag 2016.

Kognition und Hirn-Metabolismus geprüft

THS nun auch bei Alzheimer-Demenz?

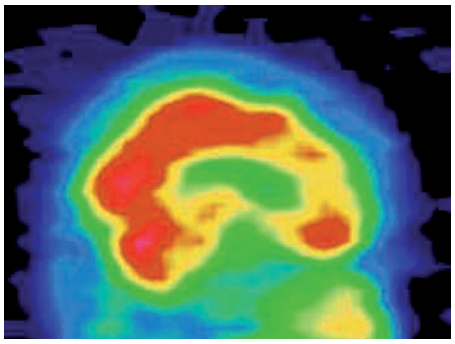
Die Einsatzgebiete der Tiefen Hirnstimulation (THS) weiten sich aus. In einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie wurde untersucht, inwieweit die Stimulation des Fornix bei Patienten mit einer leichten Alzheimer-Demenz die kognitiven Funktionen und den Hirnstoffwechsel beeinflusst.

Die Forschergruppe schloss 42 Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 45 und 85 Jahren ein, die sich nach dem Clinical Dementia Rating (CDR; 0,5 oder 1) und der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog, 12–24 Punkte) in einem leichten bis mittelgradigen Demenzstadium befanden. Die THS erfolgte bilateral im Fornix. Studien hatten gezeigt, dass sie die elektrische Aktivität in diesem für Kognition/Gedächtnis wichtigen Faserbündel (1,2 Mio. Axone) erhöht und kognitionsrelevante Schaltkreise (z. B. Papez) moduliert.

Im primären Endpunkt, der kognitiven Leistungsfähigkeit nach ADAS-Cog 13 und CDR - Sum of boxes (SB), ergab sich nach sechs und zwölf Monaten zwischen den je 21 Patienten mit echter bzw. Scheinstimulation kein signifikanter Unterschied. Ähnliches galt auch für den California Verbal Learning Test (CVLT-II), die Alltagsaktivtäten nach der Skala Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living (ACDS-ADL) und das Neuropsychiatric Inventory (NPI) als sekundäre Endpunkte.

Im FDG-PET zeigte die Stimulationsgruppe nach sechs Monaten gegenüber der Scheinstimulation einen signifikant um 7–13% erhöhten Glukose-Metabolismus (u. a. im prä- und postzentralen Gyrus, temporalen und parietalen Assoziationskortex, Hippokampus), doch nach zwölf Monaten war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Eine post-hoc-Analyse ergab allerdings eine Interaktion mit dem Alter: Die 12 Alzheimer-Patienten < 65 Jahren in der Verumgruppe tendierten dazu, schlechtere Leistungen zu zeigen als die der Kontrollgruppe, während die 15 älteren Patienten (≥ 65) der On-Gruppe einen Trend zu einem besseren Outcome aufwiesen – sowohl in klinischen Parametern (ADAS-cog-13-Zunahme: 8,3 vs. 18,7 Punkte; $p = 0{,}12$) als auch im zerebralen Glukose-Metabolismus (14–20% in der Verumgruppe).



Den Eingriff und die Stimulationsbehandlung bezeichnen die Autoren als sicher und gut verträglich. Akut traten in drei Fällen vier (7%) schwerwiegende Nebenwirkungen wie Infektionen, Elektroden-Dislozierung und Nausea auf. Über ein Jahr waren es drei bei einem Patienten der Off-Gruppe (Depression, Suizidgedanken, zunehmende Verwirrung). In einem Fall entwickelte sich 113 Tage nach Implantation eine lokale asymptomatische Enzephalomalazie. **HL**

S Lozano AM et al.: A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2016; [Epub 18. Juli; doi: 10.3233/JAD-160017]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161176

KOMMENTAR

Die kontinuierliche Fornix-THS erwies sich bei leichter Alzheimer-Demenz wie zuvor in der Pilotstudie (n = 6) als weitgehend sicher. Sie erhöhte zeitweise den Glukose-Hirnstoffwechsel und könnte zumindest bei den Älteren den kognitiven Abbau verlangsamen. Bei Patienten < 65 Jahren scheint dagegen wohl eher Zurückhaltung geboten. Nun sollten die für Alzheimer-Patienten optimalen Stimulationsparameter erarbeitet und die Langzeiteffekte geprüft werden.

Zertifizierungsfrage 7: Was wurde durch die Fornix-THS signifikant gebessert?

- ☐ **A** ADAS-Cog13 nach 6 Monaten
- ☐ **B** ADAS-Cog13 nach 12 Monaten
- ☐ **C** FDG-PET nach 6 Monaten
- ☐ **D** FDG-PET nach 12 Monaten
- ☐ **E** ADAS-Cog13 und FDG-PET nach 6 Monaten

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ©mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

SO MS DAS!

MUSS

BAYER

Längste Therapieerfahrung[1,2,3,4]

EDSS – Berufstätigkeit – Kognition

BETAPLUS®

Persönliche Patienten-Betreuung

BETACONNECT®

Innovative Injektionshilfe

MEHR ALS 25 JAHRE KLINISCHE ERFAHRUNG

BETAFERON®

[1] Goodin D et al., Neurology 2012;78:1315–1322, [2] Ebers G et al., JNNP 2010;81:907-912, [3] Kappos L et al.,Poster M1715WIP, ANA 2014, [4] Edan G et al., Poster P7.012,AAN 2015

Betaferon® 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Interferon beta-1b (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten.) **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 1 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. 1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. *Sonstige Bestandteile:* Pulver für Injektionslösung: Albumin vom Menschen, Mannitol, Lösungsmittel: Natriumchloridlösung 0,54 % G/V. **Anwendungsgebiete**: Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht, von Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben und von Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren. **Gegenanzeigen:** Beginn der Behandlung während der Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta, Humanalbumin oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese, bestehende schwere Depressionen und/oder Suizidneigungen, dekompensierte Leberinsuffizienz. **Warnhinweise:** Zytokin-Gabe bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie in Zusammenhang mit Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang. In seltenen Fällen Pankreatitis, oft mit Hypertriglyzeridämie. Vorsicht bei vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere Suizidneigung. Depression und Suizidneigung können bei Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Depression oder Suizidneigung unmittelbar an behandelnden Arzt berichten und engmaschig beobachten und behandeln. Gegebenenfalls Abbruch der Betaferon-Behandlung. Vorsicht bei Krampfanfällen in der Anamnese, Antiepileptikabehandlung und Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert ist. Das Präparat enthält Humanalbumin und birgt daher ein Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das Risiko für die Übertragung der Creutzfeld-Jacob-Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden. Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests empfohlen bei Funktionsstörung der Schilddrüse oder medizinischer Indikation. Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während Betaferon-Behandlung großes Blutbild mit differentiellen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Labor einschließlich Leberwerte (z. B. AST [SGOT], ALT [SGPT] und γ-GT) auch ohne klinische Symptome. Patienten mit Anämie, Thrombozytopenie und/oder Leukopenie bedürfen möglicherweise eines intensiveren Monitorings. Selten Berichte über schwere Leberschädigung einschließlich Fälle von Leberversagen. Schwerwiegendste Fälle häufig in Kombination mit Lebertoxizität assoziierten Substanzen oder bei gleichzeitigen Erkrankungen. Überwachung auf Anzeichen von Leberversagen. Erhöhte Transaminasenwerte engmaschig kontrollieren. Bei signifikanter Erhöhung oder Symptomen wie Gelbsucht, Absetzen in Erwägung ziehen. Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz und engmaschige Überwachung. Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Nephropathien, einschließlich der kollabierenden Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCG), membranoproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und membranösen Glomerulopathie (MGN) wurden während der Behandlung mit Interferon-beta Produkten berichtet. Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung berichtet und können nach mehreren Jahren der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Eine regelmäßige Überprüfung auf frühe Anzeichen oder Symptome, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Behandlung mit Betaferon sollte in Erwägung gezogen werden. Vorsicht bei vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Dann insbesondere zu Beginn der Behandlung auf Verschlechterung des kardialen Zustands überwachen. Betaferon besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, Grippe-ähnliche Symptome, die unter Beta-Interferonen auftreten können, können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Seltene Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Behandlungsabbruch bei Kardiomyopathie und Verdacht eines Zusammenhangs mit Betaferon. Berichtete Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Betaferon wird empfohlen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Bei schweren Reaktionen Behandlungsabbruch und geeignete ärztliche Maßnahmen. Berichtete Nekrosen an den Injektionsstellen können ausgedehnt sein und zur Narbenbildung führen. Bei Hautläsion aus der Injektionsstelle ärztliche Konsultation vor weiterer Behandlung. Bei mehreren Läsionen Unterbrechung bis Abheilung der Läsion. **Nebenwirkungen:** Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex und Reaktionen an der Injektionsstelle. Zu Beginn der Behandlung wird eine Auftitrierung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern. Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. Liste der unerwünschten Ereignisse: Infektion, Abszess, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom, Neutropenie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Palpitationen, Kardiomyopathie, Tachykardie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankungen, Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Pankreatitis, Anstieg der Glutamatpyruvat-, Glutamatoxalacetattransaminase, des Bilirubin-Spiegels und der Gammaglutamyltransferase, Hepatitis, Leberschaden (inkl. Hepatitis), Leberinsuffizienz, anaphylaktische Reaktion, Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Anstieg der Triglyzeride im Blut, Anorexie, Hypoglykämie, Arthralgie, arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, Hypertonie (Skelettmuskulatur), Muskelschmerzen, Myasthenie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Migräne, Parästhesie, Verwirrtheit, Suizidversuch, emotionale Instabilität, Depression, Angst, Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Menstruationsstörungen, Metrorrhagie, Impotenz, Bronchospasmus, pulmonale arterielle Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, vermehrtes Husten, Dyspnoe, Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hautverfärbung, Hauterkrankungen, Hautausschlag, Konjunktivitis, Sehstörungen, Ohrenschmerzen, Vasodilatation, Hypertonie, Harnverhaltung, pos. Harnprotein, häufige Blasenentleerung, Harninkontinenz, starker Harndrang, nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Reaktionen und Nekrose an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Fieber, Schmerzen, Thoraxschmerzen, periphere Ödeme, Asthenie, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein. **Verschreibungspflichtig. Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. Version: FI/3, 09/2015. Medizinische Hotline Tel: 0214–305 13 48. Internet: www.betaferon.de** L.DE.MKT.SM.07.2016.4842

MS-Risiko bei Frühlingskindern – Adjustiert auf zeitliche und regionale Variationen der Lebendgeburten in der britischen Bevölkerung zeigte sich bei der Auswertung von 21 138 MS-Patienten eine signifikante Häufung einer MS bei Personen, die im April geboren wurden, gegenüber jenen, die im November auf die Welt gekommen waren (Odds Ratio: 1,24; 95%-KI: 1,10–1,41). Gegenüber der erwarteten Geburtsrate erkrankten die November-Geborenen zu 15,68% seltener an einer MS. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Winter? Saisonale Einflüsse wie grippale Infekte der Mütter? Die Gründe für die Häufung der MS bei den Frühlinskindern sind unklar.

S *Rodríguez Cruz PM et al.: Time- and region-specific season of birth effects in multiple sclerosis in the United Kingdom. JAMA Neurol 2016; 73(8): 954-60*

Beeinflusst Östradiol die Kognition? – Eine Placebo-kontrollierte US-Studie prüfte die Auswirkungen einer Therapie mit 1 mg/d 17β-Östradiol auf die kognitiven Fähigkeiten von 567 Patientinnen. Sie lieferte eine Klasse-I-Evidenz, dass Östradiol die Kognition weder positiv noch negativ beeinflusst, wenn die Behandlung innerhalb von sechs Jahren oder erst zehn Jahre nach Menopause-Beginn erfolgt. Nach durchschnittlich 57 Monaten fanden sich keine signifikanten Unterschiede im verbalen episodischen Gedächtnis, in Exekutivfunktionen und der globalen Kognition.

R *Henderson VW et al.: Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. Neurology 2016; 87(7): 699-708*

Risikorechner für Psychosen – Anhand der Daten der North American Prodrome Longitudinal Study entwickelten US-Psychiater einen Risikokalkulator für die Konversion von Risikopatienten mit einem Prodromalsyndrom zu einer manifesten Psychose. Die Zweijahres-Konversionsrate betrug hier 16%. Signifikante Psychose-Prädiktoren waren u. a. ungewöhnliche Denkinhalte, Misstrauen, geringere Informations-Verarbeitungsgeschwindigkeit und jüngeres Alter, nicht aber negative Lebensereignisse, Traumata und positive Familienanamnesen. Aus der multivariaten Auswertung ergab sich für den individuellen Risikorechner (http://riskcalc.org:3838/napls) ein Konkordanz-Index von 0,71. Dies ist vergleichbar mit anderen Risikokalkulatoren (z. B. zu kardiovaskulären oder Krebserkrankungen), deren C-Index 0,58–0,81 beträgt.

M *Cannon TD et al.: An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. Am J Psychiatry 2016 [Epub 1. Juli; doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15070890]*

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Antipsychotika-Vergleich in der „Real World"

Zur Behandlung der Schizophrenie werden höchst unterschiedliche Antipsychotika eingesetzt. In einer großen kanadischen Beobachtungsstudie wurden nun die gängigsten Atypika mit der Gruppe der Typika unter Bedingungen des klinischen Alltags miteinander verglichen – auch im Hinblick auf körpermedizinische Probleme.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden die Verschreibungsdaten und Verläufe von 18 869 erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Erkrankung in der Provinz Quebec ausgewertet, bei denen zwischen Jan. 1998 und Dez. 2005 eine Antipsychotika-Therapie begonnen worden war. Dies waren – zumeist in Monotherapie – die Atypika Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sowie diverse, als eine Vergleichsgruppe zusammengefasste Typika (Phenothiazine, Haloperidol etc.; zusammen 29%).

Outcome-Parameter waren die verschiedenen Hazard Ratios (HR) im Zweijahreszeitraum für folgende Variablen: psychiatrische Ereignisse (50,4%; n = 9502) wie Suizid (0,6%), Hospitalisierung (35,3%), Notaufnahme-Besuch (45,5%) sowie körpermedizinische Ereignisse (55,8%; n = 10 532) wie Nicht-Suizid-Tod (4,4%), Hospitalisierung (19,9%) und Notaufnahme (52,3%) wegen körperlicher Probleme.

Bei 67,7% der Teilnehmer wurde eine Zusatzmedikation angeordnet oder ein Therapieabbruch bzw. eine Umstellung beobachtet. Letztere traten unter allen vier Atypika seltener auf als in der Typika-Gruppe.

Die Autoren heben aus der vergleichenden Intent-to-treat-Analyse zwei Hauptergebnisse hervor: Gegenüber der Behandlung mit Typika fand sich für einen Therapiebeginn mit Quetiapin ein erhöhtes Risiko für mentale und körperliche Ereignisse (HR: 1,38 [95%-KI: 1,24–1,54] bzw. HR: 1,24 [95%-KI: 1,12–1,37]; je $p < 0{,}0001$). Hier merken die Autoren allerdings an, dass das damals neue Quetiapin (median 100 mg/d) vielfach suboptimal dosiert worden war. Eine ähnlich Risikokonstellation fand sich übrigens auch für Patienten, die gar nicht antipsychotisch behandelt worden waren (HR: 1,54 bzw. 1,24; $p < 0{,}0001$).

Die zweite Erkenntnis betraf Clozapin: Dieses Atypikum (und Olanzapin) schnitt insgesamt etwas besser ab, während sich Risperidon von den Typika nicht wesentlich unterschied. Die Vorteile von Clozapin umfassten sowohl Wirksamkeits- als auch Verträglichkeits-Parameter. U. a. war das Risiko für körperliche Ereignisse deutlich geringer (45,4% vs. 55,1–65,1%; $p < 0{,}0001$). Während die Typika-Gruppe die höchste Abbruch-/Switch-Rate aufwies, war die Abbruchwahrscheinlichkeit unter allen Antipsychotika für Clozapin mit Abstand am geringsten. **JL**

S Vanasse A et al.: Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. Acta Psychiatr Scand 2016; [Epub 12. Juli; doi: 10.1111/acps.12621]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161177

KOMMENTAR

Die Autoren fordern, dass diese und ähnliche Untersuchungsresultate aus dem klinischen Alltag in der Praxis stärker beachtet werden und auch in Therapie-Guidelines einfließen.

Zertifizierungsfrage 8: Welche antipsychotische Therapie ging hier mit der niedrigsten Abbruchrate einher? Mit

- ☐ **A** Olanzapin
- ☐ **B** Quetiapin
- ☐ **C** Risperidon
- ☐ **D** Clozapin
- ☐ **E** Typika

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ®freshidea – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Migräne bei Frauen

Hirn und Herz massiv gefährdet

Dass Frauen mit Migräne ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle aufweisen, wurde jetzt in einer Auswertung der großen prospektiven Kohortenstudie Nurses' Health Study II bestätigt. Die massiv erhöhten Risiken für zerebro- bzw. kardiovaskuläre Komplikationen und Tod sprechen für einen dringenden Handlungsbedarf.

Foto: ®Konstantin Yuganov – Fotolia.com

Zu Beginn der Nurses' Helath Study II litten unter den 115 541 Krankenschwestern (25 bis 42 Jahre alt) ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen 17 531 Teilnehmerinnen unter einer Migräne. In den Jahren 1989, 1993 und 1995 wurden die Frauen zu einer ärztlich diagnostizierten Migräne befragt. Im Laufe der Studie erhielten weiteren 6389 Frauen diese Diagnose. In zweijährigen Intervallen wurden per Fragebogen Informationen zu neu aufgetretenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingeholt.

In der mehr als 20-jährigen Nachbeobachtungszeit wurden 2011 678 Herzinfarkte und 651 Schlaganfälle sowie 223 Todesfälle registriert. Nach Adjustierung auf verschiedene Risikofaktoren wie Alter, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Body Mass Index, Rauchen, Bewegungsmangel und Einnahme oraler Kontrazeptiva hatten die Migränepatientinnen im Vergleich zu den Frauen ohne Migräne ein signifikant um 50% erhöhtes Risiko für ein schweres vaskuläres Ereignis wie Schlaganfall, Herzinfarkt und zerebro-/kardiovaskulär bedingter Tod (Hazard Ratio 1,50, 95%-KI: 1,33–1,69).

Die multivariate Analyse ergab eine Risikoerhöhung für Myokardinfarkte um 39% (HR: 1,39; 95%-KI: 1,18–1,64), für Schlaganfälle um 62% (HR: 1,62; 95%-KI: 1,37–1,92), für Angina pectoris/koronare Revaskularisierung um 73% (HR: 1,73; 95%-KI: 1,29–2,32). Die zerebro-/kardiovaskuläre Mortalität war sehr deutlich um 37% erhöht (HR: 1,37, 95%-KI: 1,02–1,83).

Subgruppenanalysen zeigten, dass Alter, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Rauchen und Blutdruck die Risiken nicht wesentlich beeinflussten. Wurden ausschließlich die Daten jener Frauen ausgewertet, die bereits zu Studienbeginn, also seit längerer Zeit, unter einer Migräne gelitten hatten, erhöhte sich das Risiko für schwere Ereignisse noch einmal um 57%: für Myokardinfarkte um 39% und für Schlaganfälle besonders massiv um 77%. **GS**

KOMMENTAR

Aufgrund der eindeutigen Resultate fordern die Autoren, dass Frauen mit Migräne verstärkt auf zerebro- bzw. kardiovaskuläres Risiko gescreent werden sollen. Welche Pathomechanismen dem erhöhten Risiko zugrundeliegen, ist ubekannt. Ungünstigere vaskuläre Bedingungen dürften es nicht sein, da die Auswertung ja auf solche Risikofaktoren adjustiert war. Sowohl für die Migräne als auch für vaskuläre Erkrankungen werden eine erhöhte Thrombogenität, Entzündungsprozesse und genetische Dispositionen diskutiert. Andere Studien deuten darauf hin, dass die Migräne zumindest teilweise als eine systemische Erkrankung betrachtet werden kann, die eben auch endovaskuläre Strukturen beeinträchtigt. Inwieweit eine Migräneprophylaxe risikoverringernd wirkt, sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Kurth T et al.:Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ 2016; 353: i2610 [Epub 25.04.2016 doi: 10.1136/bmj.i2610]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161194

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

- Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).
- Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/.
- Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z. B. Neuro-Depesche 1-2/2016) 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 10 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Krebs durch Alkohol

Sieben Malignom-Arten sind bei erhöhtem Konsum deutlich häufiger

Neben den eigentlichen Suchtfolgen geht übermäßiger Alkoholkonsum auch mit einer Vielzahl von Begleiterkrankungen einher, die zu der erhöhten Mortalität beitragen. Die Höhe des Konsums spielt dabei eine wesentliche Rolle. In einer Übersichtsarbeit beleuchtete ein Schweizer Experte die Zusammenhänge mit Krebserkrankungen. Danach sind die Risiken für einige maligne Neubildungen um den Faktor 4 bis 7 erhöht.

Die ursächliche Rolle von Alkohol in der Krebsentstehung ist seit langem bekannt. Jetzt wurde eine Zusammenschau der Daten verschiedener Register (World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, International Agency for Research on Cancer, Global Burden of Disease Alcohol Group) und jüngerer großer Metaanalysen durchgeführt.

Die Übersicht legt eine dosisabhängige – lineare oder exponentielle – Assoziation ohne unteren Grenzwert in der Verursachung von Krebserkrankungen in sieben verschiedenen Organen nahe: Besonders stark ist die Relation zum Alkohol bei malignen Neubildungen in Mund, Pharynx, Larynx und Ösophagus. Hier ist das relative Risiko bei einem Konsum ≥ 50 g/d (gegenüber Nicht-Trinkern) um den Faktor 4 bis 7 erhöht. Zudem kommt es hier offenbar zu einer Multiplizierung des Risikos, wenn gleichzeitig geraucht wird. Weniger eng scheint der Zusammenhang bei Krebserkrankungen von Leber, Kolon, Rektum und der weiblichen Brust mit einer Erhöhung des relativen Risikos um einen Faktor von 1,5 zu sein.

Die Art des konsumierten Alkohols (und wohl auch der Trinktypus, z. B. Binge drinking) spielt dabei offenbar keine wesentliche Rolle. Die Autoren betonen, dass es für den Zusammenhang keine untere Grenze des Alkoholkonsums gibt.

Es bestehen ferner Hinweise darauf, dass die erhöhten Risiken für Larynx-, Pharynx- und Leberkrebs bei anhaltendem Konsumverzicht reversibel sind. Bei einer jährlichen Abnahme des Exzessrisikos um gewisse Prozentsätze wird allerdings erst nach 20 bis 30 Jahren das Krebsrisiko von Nicht-Trinkern erreicht.. **JL**

Connor J: Alcohol consumption as a cause of cancer. Addiction 2016; [Epub 21. Juli; doi: 10.1111/add.13477]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161195

KOMMENTAR

Ohne dass die biologischen Mechanismen vollständig verstanden wären, belegt diese Übersicht der epidemiologischen Daten bei erhöhtem Alkoholkonsum eindeutig eine erhöhte Inzidenz von Oropharynx, Larynx, Ösophagus, Leber, Kolon, Rektum und der Brust. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 5,8% aller Krebstode bei diesen Formen dem Alkohol zuzuschreiben sind. Und andere Organe dürften wahrscheinlich ebenfalls betroffen sein. Die Daten verdeutlichen die enorme – individuelle und gesellschaftliche – Bedeutung der Alkoholproblematik.

Foto: © tsuguliev – Fotolia.com

Substitutionstherapie

Mit retardiertem Morphin zurück ins normale Leben

Die Substitution ist die weltweit am stärksten verbreitete und erfolgreichste Behandlung der Opioidabhängigkeit. Die Einführung von retardiertem Morphin stellt aus Expertensicht eine deutliche Bereicherung in der Behandlung Opioidabhängiger dar. Dies wurde auf einem Pressegespräch von Mundipharma im Rahmen des 17. Interdisziplinären Kongresses für Suchtmedizin in München deutlich.

Für die orale Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit steht in Deutschland seit April 2015 Morphin in Retardform zur Verfügung. *Dr. Stephan Walcher*, München, bezeichnete das Substitut als ebenso effektiv wie die Standardtherapie mit Methadon, allerdings mit dem Vorteil eines signifikant geringeren Heroin-Cravings. Eine bessere Verträglichkeit führt dazu, dass Patienten zufriedener sind und insgesamt eine bessere Lebensqualität empfinden. Dies spiegelt sich auch in der im Vergleich zu anderen Substituten wesentlich höheren Haltequote wider.

Das retardierte Morphin scheint sich auch deshalb gut als Substitut zu eignen, weil seine biochemische Struktur dem Heroin sehr ähnlich ist. Es greift ebenfalls am μ-Opioid-Rezeptor an und wirkt dort primär analgesierend und angstlösend. Der Wirkstoff wird kontinuierlich über 24 Stunden freigesetzt und sorgt damit für gleichmäßige Plasmaspiegel.

Seine positiven Erfahrungen verdeutlichte *Walcher* am Beispiel eines 38-jährigen Drogenabhängigen, der verschiedenste Substitutionsversuche mit ebensovielen Rückfällen hinter sich hatte. Der mit Pregabalin behandelte Patient litt außerdem an Hyperhidrose und Depression, er hatte deutlich an Gewicht zugenommen. Vor der Umstellung auf das neue Substitut war die Situation des jungen Mannes medizinisch wie sozial instabil und absolut unbefriedigend. Bereits nach fünf Tagen unter retardiertem Morphin war eine stabile Dosis von 800 mg/d erreicht. Nach zwei Wochen hörte das Schwitzen auf, und der Patient begann wieder Sport zu treiben. Nach zwei Monaten hatte der Mann 14 kg an Gewicht verloren und konnte Pregabalin absetzen. Die Urinkontrolle bestätigte, dass er seit zehn Jahren erstmals wieder vollständig drogenfrei war. Eine seit längerem bestehende Partnerschaft, bessere Körperpflege und nicht zuletzt die Renovierung seiner Wohnung waren deutliche Signale dafür, dass der Mann sich auf einem guten Weg zurück ins normale Leben befand. **mb**

PRESSEGESPRÄCH

„Individuelle Substitutionstherapie: Warum wir retardiertes Morphium brauchen", 17. Interdisziplinärer Kongress für Suchtmedizin, München, 30. Juni 2016. Veranstalter: Mundipharma

Retardiertes Morphin: Substitol®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/160828

©GFI. Der Medizin-Verlag

Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde

WWW.DGPPN.DE

DGPPN KONGRESS 2016

23. – 26. November 2016 | CityCube Berlin

Psyche – Mensch – Gesellschaft

Psychiatrie und Psychotherapie in Deutschland: Forschung, Versorgung, Teilhabe

- Über 600 Einzelveranstaltungen
- Zertifiziert, mehr als 30 CME-Punkte möglich
- Fort- und Weiterbildungsakademie mit rund 80 Workshops
- Breites thematisches Spektrum: von Angststörung bis Zwangserkrankung
- Neueste Forschungsansätze und -ergebnisse

Jetzt online anmelden und Workshop sichern!

DGPPN (Veranstalter)
programm@dgppn.de

CPO HANSER SERVICE GMBH
(Kongress- und Ausstellungsbüro)
dgppn16@cpo-hanser.de

© chalabala - Fotolia.com

World Psychiatric Association WPA

European Psychiatric Association EPA

Post-stroke-Depression

Risikofaktor Vitamin-D-Mangel?

Bis zu einem Drittel aller Patienten entwickelt nach einem Schlaganfall relevante depressive Symptome. Bestehen Zusammenhänge mit den Vitamin-D-Serumkonzentrationen?

Der Vitamin-D-Status von 126 Schlaganfall-Patienten wurde anhand der 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD)-Konzentration bestimmt, ein Mangel wurde als Serumwert < 20 ng/ml definiert. Depressive Symptome wurden mit dem Beck Depression Inventory II (BDI-II) und dem Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) erfasst. Zusätzlich wurde die Unabhängigkeit im Alltag mit dem modifizierten Barthel-Index (mBI) dokumentiert.

In der Gruppe der 98 Patienten (77,8%) mit einem deutlichen Vitamin-D-Mangel (durchschnittlich 10,8 ng/ml) fanden sich signifikant (je $p < 0,01$) höhere Depressionsscores als bei den 28 Patienten mit normalen Spiegeln (durchschnittlich 28,4 ng/ml). Dies betraf sowohl das BDI-II (16,0 ± 12,1 vs. 9,1 ± 7,2 Punkte; $p = 0,004$) als auch das PHQ-9 (7,4 ± 4,2 vs. 4,2 ± 2,9 Punkte; $p < 0,001$). Im BI war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (54,5 ± 27,8 vs. 48,1 ± 25,9: $p = 0,268$).

Die Spearman-Korrelationsanalyse ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen an 25-OHD und den BDI-II-Werten (r = 0,205: $p = 0,021$), nicht aber mit den PHQ-9-Werten (r = 0,156; $p = 0,081$) und auch nicht mit denen des mBI (r = 0,034; $p = 0,705$). **HL**

KOMMENTAR

Vitamin D könnte als klinischer Marker für eine Post-stroke-Depression dienen. Ob eine Supplementierung antidepressiv wirkt, bliebe in größeren Studien zu prüfen. Bei MS-Kranken z.B. werden heute vielfach hochnormale Werte, teils von bis zu 100 ng/ml, angestrebt. Mögliche biologische Mechanismen könnten antinflammatorische Effekte von Vitamin D sein, denn ein Mangel geht mit erhöhten Konzentrationen an Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrose-Faktor α (TNF-α) einher, die depressionsfördernd die Kortisolproduktion steigern. Zudem reguliert Vitamin D indirekt auch verschiedene Neurotransmitter, darunter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin.

S Kim SH et al.: Relationship between serum vitamin D levels and symptoms of depression in stroke patients. Ann Rehabil Med 2016; 40(1): 120-5
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161178

Zertifizierungsfrage 9: Ein Vitamin-D-Mangel ging einher

- ☐ **A** nur mit signifikant schlechteren BDI-II-Werten
- ☐ **B** nur mit signifikant schlechteren PHQ-9-Werten
- ☐ **C** nur mit signifikant schlechteren mBI-Werten
- ☐ **D** nur mit signifikant schlechteren BDI-II- und mBI-Werten
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Neue AAN-Empfehlungen zum rezidivierenden Schlaganfall

Foramen ovale verschließen oder nicht?

Ein Report des „Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee" der American Academy of Neurology (AAN) befasst sich mit der Frage, ob Schlaganfallpatienten mit einem offenen Foramen ovale gemäß Studienevidenz routinemäßig ein operativer Verschluss angeboten werden sollte.

Ob der perkutane Verschluss eines offenen Foramen ovale (patent foramen ovale, PFO) der alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit einem kryptogenen ischämischen Schlaganfall überlegen ist, war die Hauptfragestellung der Autoren. Zudem wurde geprüft, ob Antikoagulanzien wie Warfarin bei PFO-Patienten in der Schlaganfall-Rezidivpropylaxe gegenüber Thrombozytenaggreagtionshemmern wie ASS Vorteile haben. In diesem Update der AAN-Guidelines (2004) zur Behandlung von Schlaganfallpatienten führten das systematische Review und die strukturierte Bewertung der Literatur zu folgenden Empfehlungen:

Der perkutane PFO-Verschluss mit dem STARFlex-System hat gegenüber der medikamentösenTherapie allein in der Schlaganfallprävention „möglicherweise keinen Nutzen". Die Risiko-Differenz (RD) betrug lediglich 0,13% (95%-KI: -2,2% – 2,0%).

KOMMENTAR

Das AAN-Subcommittee kommt zu dem Schluss, dass Ärzte ihren Patienten mit einem kryptogenen ischämischen Schlaganfall und einem PFO – außerhalb von Forschungsprojekten – nicht routinemäßig einen Verschluss empfehlen sollten (Level R). In seltenen Fällen wie rezidivierenden Schlaganfällen, die trotz adäquater medikamentöser Therapie auftreten, können Ärzte den AMPLATZER PFO Occluder anbieten (Level C).

Der perkutane PFO-Verschluss mit dem AMPLATZER PFO Occluder senkt das Schlaganfallrezidivrisiko „möglicherweise" deutlich um 68% (RD: -1,68%; 95%-KI: -3,18% – -0,19%). Er scheint aber das Risiko für das Erstauftreten eines Vorhofflimmerns (VHF) um 64% u erhöhen (RD: 1,64%, 95%-KI: 0,07%–3,2%). Das Risiko für prozedurale Komplikationen beträgt „höchstwahrscheinlich" 3,4% (95%-KI: 2,3%–5%).

Um die Wirksamkeit einer antikoagulativen im Vergleich mit einer thrombozytenhemmenden Therapie zur Schlaganfallrezidivprophylaxe zu beurteilen, konstatieren die Autoren eine unzureichende Evidenz (RD: 2%; 95%-KI: -21% – 25%). Sprechen keine andere Gründe für eine Antikoagulation, können Ärzte bei kryptogenem Schlaganfall und PFO stattdessen Thrombozytenaggreagtionshemmer anbieten (Level C). **JL**

S Messé SR et al.: Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016; [Epub 27. Juli; doi: 10.1212/WNL.0000000000002961]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161179

Foto: ®bit24 – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

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

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

Anzeigenpreisliste: 2016 vom 1. Okt. 2015

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 10 Ausgaben p.a. 65 € zzgl. 11,50 € Inlandsporto; Auslandsporto: 21,80 €
ISSN: 1435-5515

Copyright: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, 2016, München

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, 2016

IVW

LA-MED
geprüft Facharzt-Studie 2016

Foto: ®Mikhail Ulyannikov – Fotolia.com

Update der Guidelines

Aktuelle Empfehlungen zur Augmentation

Zeitliche oder örtliche Ausweitungen der RLS-Beschwerden treten bei bis zu drei Viertel aller dopaminerg behandelten Patienten auf. Nun wurden zur Verhinderung der Augmentation gemeinsame europäische und US-amerikanische Guidelines veröffentlicht.

Die International bzw. European Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG, EURLSSG) haben zusammen mit der RLS Foundation (RLS-F) Evidenz- und Konsensus-basierte Empfehlungen für die Prävention und Therapie der Dopaminergika-induzierten Augmentation erarbeitet. Hier einige Kernaussagen.

Prävention

Die höchsten Augmentationsraten finden sich unter hohen Dosen von (häufig gegebenem) L-Dopa, gefolgt von Dopaminagonisten mit kurzer Halbwertszeit. Als Maßnahme zur Vorbeugung einer Augmentation sollten daher auch als Erstbehandlung alpha-2-delta (α2δ)-Liganden (Gabapentin, Pregabalin) erwogen werden, da sie zum einen wirksam sind und zum zweiten ein nur geringes Augmentationsrisiko aufweisen.

Werden dopaminerge Wirkstoffe zur Erstbehandlung gewählt, sollten deren Tagesdosen so niedrig wie möglich sein und die empfohlenen Dosen nicht überschritten werden. Dabei muss sich der behandelnde Arzt darüber im Klaren sein, dass auch niedrig dosierte Dopaminergika Augmentationen verursachen können. Bei leichten RLS-Symptomen kann auch deren intermittierende Gabe in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit geringem Eisenspeicher (z.B. Ferritin im Serum < 50–75 µg/ml), sollten eine geeignete orale oder intravenöse Supplementierung erhalten.

Behandlung

Zeigt ein Patient bereits klare Zeichen einer Augmentation, sollte diese raschbehandelt werden. Falls möglich, sollten extrinsische Ursachen (Schlafhygiene, Alkohol etc.) beseitigt oder minimiert werden. Dies betrifft u. a. niedrige Eisenwerte und Antidepressiva, Antihistaminika und andere exzerpierende Medikamente.

– Ist die Augmentation leichtgradig, kann eine Dopaminagonisten-Therapie unter Teilung der Tagesdosis, Vorziehen der Einnahme oder – falls nachts Durchbruchssymptome auftreten – auch unter Erhöhung der Dosis fortgesetzt werden.

Alternativ kann der Patient (überlappend, direkt oder ggf. mit zehntägiger Medikamentenpause) auf einen α2δ-Liganden oder einen langwirkenden Dopaminagonisten wie Rotigotin umgestellt werden.

– Bei einer schwereren Augmentation kann ebenfalls ein Switch auf einen α2δ-Liganden oder Rotigotin erfolgen. Achtung: Auch Rotigotin kann bei längerer Einnahme in höheren Dosen eine Augmentation verursachen.

– In noch schwereren Fällen kann auch ein Wechsel auf Opioide (die Autoren nennen Oxycodon und Methadon) erwogen werden. **JL**

Ü Garcia-Borreguero D et al: Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med 2016; 21: 1-11

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/161180

Zertifizierungsfrage 10: Gegenüber hochdosiertem, hochfrequent gegebenem L-Dopa ist das Augmentationsrisiko im Allgemeinen geringer

- ☐ **A** nur bei langwirkenden Dopaminagonisten
- ☐ **B** nur bei α2δ-Liganden
- ☐ **C** nur bei Opioiden
- ☐ **D** nur bei langwirkenden Dopaminagonisten und α2δ-Liganden
- ☐ **E** bei allen drei genannten Wirkstoffklassen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 39 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

THERAPIEOPTIONEN

Online-Psychotherapie mit deprexis®24

Das Unternehmen Servier, Hersteller des melatonergen Antidepressivums Agomelatin (Valdoxan®), hat sein Portfolio für eine effektive Behandlung der Depression um das interaktive Online-Psychotherapieprogramm deprexis® 24 ergänzt. Das auf der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) basierende Programm simuliert einen individuellen, dynamischen Dialog mit dem Patienten, besitzt eine durch mehrere kontrollierte Studien belegte Wirksamkeit und ist breit einsetzbar. Es eignet sich u. a. zur Prävention bei Risikopatienten, zur Wartezeiten-Überbrückung und als Ergänzung herkömmlicher Psychotherapien. Näheres unter *www.deprexis24.de*.

PHARMA NEWS

APO-go® von Grünenthal

Lassen sich motorische Fluktuationen bei Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung mit oralen Medikamenten nicht mehr ausreichend kontrollieren, sind fortgeschrittene Optionen wie subkutanes Apomorphin indiziert. Den schnell wirkenden APO-go®-Pen zur Akuttherapie und die wenig invasive APO-go®-Pumpe zur kontinuierlichen Stimulation vertreibt jetzt exklusiv Grünenthal. Für die bestmögliche Versorgung der Patienten ging das Unternehmen eine Partnerschaft mit Britannia Pharmaceuticals Limited ein, die das Präparat seit 1992 herstellt, und mit ContraCare, Nürnberg, das u. a. auf Patientenunterstützungsprogramme im Bereich der Pumpenschulung spezialisiert ist.

G-BA zu Brivaracetam: kein Zusatznutzen

Als drittem Antiepileptikum in Folge hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der frühen Nutzenbewertung einem neuen Epilepsie-Medikament den Zusatznutzen abgesprochen. Diesmal traf es das zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassene und eingesetzte Brivaracetam (Briviact®, UCB). In seinem Dossier hatte das Unternehmen aus dem indirekten Vergleich zu Lacosamid und Eslicarbazepin entsprechend der Methodik des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Dem folgte der G-BA in seinem Beschluss aber nicht. UCB bedauert diese Entscheidung sehr, das Unternehmen wird sich aber weiterhin für die verbesserte Behandlung von Epilepsie-kranken Menschen und ihre Lebensqualität einsetzen.

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 21. bis 24.9.2016 in Mannheim

CME: State oft the Art bei **Demenz**: APA-Guidelines zum Einsatz von Antipsychotika bei Agitation und Psychose

MS: Bessert Yoga Angst und das soziale Miteinander?

CME: Metaanalyse: Aerobes Übungsprogramm führt bei Patienten mit **Schizophrenie** zu besserer Kognition

Morbus Parkinson: Kognitive Defizite und Rehabilitation?

CME: Übersicht zu medizinischem Marihuana bei **Migräne**

Hokuspokus oder Nutzen? Alternativtherapien bei **RLS**

Schlaganfall: Profitieren auch die über 90-Jährigen von einer Thrombolyse?

NEUE STUDIENDATEN

nVNS mit gammaCore®

Die nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) wurde jüngst in die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaf (DMKG) zum Clusterkopfschmerz (CK) aufgenommen. Eine neue, auf dem 58th Annual Scientific Meeting der AHS vorgestellte Zusatzauswertung der PREVA-Studie zeigt, dass die nVNS mit gammaCore® als Add-on die Attackenfrequenz der CK-Patienten schon ab der zweiten Woche vs. Standardbehandlung allein signifikant reduzierte. Experten zufolge ist die nVNS bei allen CK-Patienten, d. h. mit chronischem und episodischem CK, die unzureichend auf die Standardprophylaxe ansprechen, einen Therapieversuch wert.

SERVICE

Zambon unterstützt My Perfect Dish

Mit der Website *www.MyPerfectDish.eu* möchte das Unternehmen Zambon, das das Parkinson-Medikament Safinamid (Xadago®) vetreibt, Menschen mit Parkinson, ihre Verwandten und Pflegende unterstützen. Die Website kann helfen, die krankheitsspezifischen Ernährungsanforderungen einzuhalten und trotzdem wohlschmeckende Mahlzeiten zu genießen. „Wir setzen uns dafür ein, die Forschung voranzubringen und Lösungen zu entwickeln, um Patienten mit all ihren Bedürfnissen zu unterstützen", sagte die Präsidentin von Zambon Elena Zambon, Mailand, beim MDS-Kongress 2016 in Berlin. My Perfect Dish wird auch von der European Parkinson's Disease Association (EPDA) gefördert.

FAQ's zu Tranylcypromin

Für Patienten mit therapieresistenter Depression stellt der Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom®, Aristo Pharma) eine bewährte wirksame Therapieoption dar. Zu praktischen Behandlungsaspekten, die oft im Detail nicht bekannt sind, existiert auf der Web-Site *www.raus-aus-dem-stimmungstief.de* ein umfangreicher Katalog an „Frequently Asked Questions" (FAQ). U. a. werden dort Fragen zu möglichen Komedikationen beantwortet: Aufgeführt sind auf der Website neben möglichen Arzneimittel-Interaktionen (ohne Kontraindikation) auch die Kombination/Augmentation mit verschiedenen Psychopharmaka, die ein verstärktes Monitoring erforderlich machen.

©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: ND09-2016 VNR: 2760909006660610011 Einsendeschluss: 25.10.2016

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Die BA war der ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Das Geschlechterverhältnis ...**	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Wie viele eADHS-Patienten hatten ...**	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**In der Gesamtkohorte lag ...**	S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Die Therapieeffekte der ...**	S. 18	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Welche Aussage stimmt nicht ...**	S. 18	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**Was wurde durch die ...**	S. 30	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Welche antipsychotische Therapie ...**	S. 32	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Ein Vitamin-D-Mangel ging ...**	S. 36	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Gegenüber hochdosiertem, hochfrequent ...**	S. 37	☐	☐	☐	☐	☐

7 ☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

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

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

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