

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



Migräne in Europa

Nach den Ergebnissen der Eurolight-Studie sind viele Patienten mit einer Migräne unzureichend behandelt. Vor allem hapert es in etlichen Ländern an der Prävention.

J Headache Pain

16



Radiotherapie bei fokaler Epilepsie?

Wie sind die Erfolgsaussichten und Risiken einer Bestrahlung von Patienten mit fokalen Krampfanfällen? Antworten gibt ein Review.

Seizure

20

Affektive Störungen

Antidepressiva-Bewertung in großer Netzwerk-Metaanalyse *Lancet*

7

Multiple Sklerose

ECTRIMS/EAN: Europäische Leitlinie zur MS-Therapie veröffentlicht *Mult Scler*

15

ADHS

Proof-of-concept-Studie: Bessern Action Games die Kognition? *PLoS One*

18



Ärztemuster
ANGEBOTE im Heft

SIE VERDIENT TECFIDERA



über **271.000**

behandelte Patienten
weltweit!¹ (Stand: Juni 2017)

TECFIDERA® bei erwachsenen Patienten mit RRMS²

¹ Fox RJ et al.ECTRIMS-ACRIMS 2017, P743 | ² TECFIDERA® Fachinformation, Stand Februar 2018

Tecfidera® 120/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. **Wirkstoff:** Dimethylfumarat. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enthält 120/240 mg Dimethylfumarat. **Sonstige Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Simeticon, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Gelatine, Titandioxid [E 171], Brillantblau FCF [E 133], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O [E 172], Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid [E 172]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dimethylfumarat oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hitzegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Ketonkörper im Urin; Häufig: Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Brennen, Hitzewallung, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, Gastrointestinale Erkrankung, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Wärmegefühl, Albumin im Urin nachweisbar, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt; Gelegentlich: Überempfindlichkeit; Nicht bekannt: Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Anaphylaxie, Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, arzneimittelbedingter Leberschaden. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Februar 2018.

TF-GER-0870c



Biogen GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6 • 85737 Ismaning • www.biogen.de

Tecfidera®
(Dimethylfumarat)
Magensaftresistente Hartkapseln 120 mg | 240 mg

**MORGEN ZÄHLT
SCHON HEUTE**

Marsch für die Wissenschaft, Marsch für die Humanität

Liebe Leserin, lieber Leser,
der „March for Science“ am 14. April ist ein Fanal. Zunächst einmal, weil – angesichts von Trumps Klimawandel-Leugnung, seinen „alternative facts“ etc. – überhaupt die Notwendigkeit besteht, für die Freiheit der Wissenschaft auf die Straße zu gehen. Das Mittelalter lässt grüßen! Zum Zweiten ist es erfreulich, dass sich auf allen fünf Kontinenten immerhin mehr als eine halbe Million vernunftbegabter Homo sapiens aktiv für Wissenschaft und Aufklärung und damit Humanität engagieren – statt religiösen Spinnern, Demagogen und Profiteuren jeglicher Couleur das Feld zu überlassen. Es grüßt das nicht enden wollende, komplett irrationale, religiös verbrämte Debakel im Nahen Osten.



Wie so häufig ist dabei das Geld der entscheidende Hebel. Darüber was an Forschung, Projekten, Unterstützung etc. zu fördern ist (und was nicht), sollte idealerweise die Gesellschaft als Ganzes entscheiden. Das fordern die US-Marschierer ein. Erlauben Sie mir einen Schlenker: Die Pharmaindustrie wird gern dafür kritisiert, dass die von ihr finanzierten Studien oft für das Produkt positive Ergebnisse haben. Abhilfe böte die (gesellschafts-) politische Entscheidung, eine hochrangige Forschung inkl. Durchführung großer klinischer Studien aus unabhängigen Quellen zu finanzieren. Oder? Themawechsel: Derzeit heiß diskutiert ist der vom Kabinett Söder verabschiedete Entwurf für ein Bayerisches Psychisch-Kranken-Hilfe-Gesetz (PsychKHG). Ärzte und Betroffenenverbände kritisieren, dass weite Passagen die Stigmatisierung psychisch erkrankter Menschen fördern. Ein Beitrag in der Süddeutschen Zeitung (16.04.18) ist mit „Bayern will psychisch Kranke wie Straftäter behandeln“ überschrieben. Wie H. Prantl darin ausführt, sei schon der Name des Gesetzes eine Täuschung: „Es enthält vier Paragraphen über ‚Hilfe‘ für Kranke – und 35 über ihre ‚Unterbringung‘ zu Zwecken der Gefahrenabwehr.“ Diverse Statements dazu, u. a. vom Bayerischen Landesverband Psychiatrie-Erfahrener e.V. finden Sie im Internet. Wir hoffen, Ihnen auch mit dieser Ausgabe eine interessante Themenmischung aus der medizinischen, jawoll, Wissenschaft zu bieten. Dessen und anderer Fährnisse ungeachtet, wünscht Ihnen das Team der Neuro-Depesche die Muße, den Wonnemonat zu genießen.

Jörg Lechwitz
Chefredakteur

Schnell, gut informiert:

www.neuro-depesche.de



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

&



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

Hier registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

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





Etwa die Hälfte der Patienten mit bipolarer Störung bricht die Lithium-Therapie ab. Die Gründe dafür wurden jetzt in einer Kohortenstudie geklärt. Sind es die Nebenwirkungen? **Seite 8**

Öhllund L et al.: Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. BMC Psychiatry 2018; 18, 37 (Epub 07. Feb. 2018; <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1622-1>).



Unterschätzt? Die Häufigkeit einer Reizblase bei Parkinson-Patienten und die Risikofaktoren dafür wurden in einer Kohortenstudie näher untersucht. **Seite 19**

Lin FY et al.: Increased risk of overactive bladder in patients with idiopathic Parkinson's disease: Insight from a nationwide population-based PLoS One 2018; 13(3): e0193783 [Epub 2. März; doi: 10.1371/journal.pone.0193783]

DIE DRITTE SEITE

Neue S3-Leitlinie Neuroborreliose: Nach gerichtlichem Stopp jetzt publiziert **6**

Aborigines in Australien: Depression und Suizidalität „down under“ **6**

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Netzwerk-Metaanalyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit: Diese Antidepressiva schneiden am besten ab **7**

Lithium-Therapie bei bipolarer Störung: Häufige Abbrüche wegen Nebenwirkungen **8**

SCHIZOPHRENIE

► **CME:** Kognitive Remediationstherapie: Auch Hippokampus-Volumen nimmt zu **10**

Genom-weite Assoziationsstudie bei Schizophrenie: Fünf neue Gen-Loci für Atypika-Response entdeckt **10**

MULTIPLE SKLEROSE

► **CME:** Kanada: MS bei den First Nations nur halb so häufig **11**

► **CME:** Pädiatrische Multiple Sklerose: Übersicht zum Stand der Dinge **11**

Kognitive Defizite bei pädiatrischen MS-Patienten: Auch die exekutiven Funktionen sind betroffen **14**

THC/CBD bei MS-bedingter Spastik: SAVANT bestätigt die positiven Erfahrungen **14**

ECTRIMS und EAN: Europäische Leitlinie zur MS-Therapie **15**

KOPFSCHMERZ

► **CME:** Eurolight-Studie zur Migräne: Viele Patienten sind unzureichend behandelt **16**

Nach einer Kopfverletzung: Kopfschmerzrisiko fast verdoppelt **17**

ADHS

Proof-of-concept-Studie bei Kindern mit ADHS: Bessert „NeuroRacer“ die Kognition? **18**

Fünf Jahre ADHS-Therapie mit LDX: Auch nach dem 18. Lebensjahr erfolgreich eingesetzt **18**

PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** Prävalenz und Risikofaktoren: Überaktive Blase bei Morbus Parkinson **19**

EPILEPSIE

► **CME:** Systematische Übersicht: Wie wirksam ist die Radiotherapie bei therapierefraktärer fokaler Epilepsie? **20**

Vagusnervstimulation (VNS): Response mittels HRV vorhersagbar? **21**

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

U Übersicht



Ist schon eine einzige Zigarette am Tag zu viel? Offenbar erhöht auch schon der geringste Nikotinkonsum das Schlaganfallrisiko deutlich. **Seite 25**

Hackshaw A et al.: Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ 2018; 360: [Epub 24. Jan.; doi: 10.1136/bmj.j5855]

Enzyminduzierende Antiepileptika: **CAVE:** Netzhaut- und Nierengefäße leiden **21**

DEMENZIELLE SYNDROME

► **CME:** Heimbewohner mit Demenz und Depression: Verbessern Analgetika den Schlaf? **22**

VARIA

Morbus Huntington: Lebenserwartung sinkt, Suizidrisiko steigt **24**

Spinale Muskelatrophie (SMA): Neue Perspektiven mit Nusinersen **24**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Schon eine Zigarette am Tage ist zu viel: Auch geringster Nikotinkonsum erhöht das Schlaganfallrisiko **25**

IM FOKUS **8**

STENO **16**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **19**

BESTELLCOUPON **20**

SITE-SEEING **22**

IMPRESSUM **25**

MED-INFO **26**

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

Gehirn-Doping

Neuro-Depesche

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

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

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die **größte deutschsprachige Datenbank** von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



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

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon:
oder online:

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

Neue S3-Leitlinie Neuroborreliose

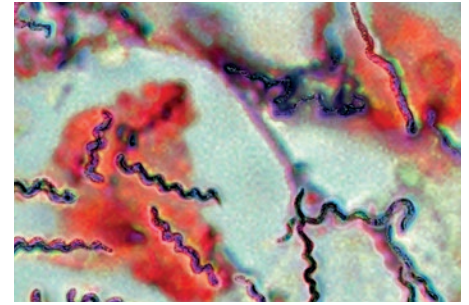
Nach gerichtlichem Stopp jetzt publiziert

Die S3-Leitlinie Neuroborreliose wurde jetzt nach langem Hin und Her formell verabschiedet, doch die DBG sowie drei Patientenorganisationen haben nicht zugestimmt – und Dissenserklärungen abgegeben. Was ist da los?

An der Entwicklung der Leitlinie Neuroborreliose zur Diagnostik und Therapie neurologischer Manifestationen der Lyme-Borreliose waren 20 AWMF-Mitgliedsgesellschaften, das Robert Koch-Institut (RKI), das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sowie die Deutsche Borreliose-Gesellschaft (DGB; > 2500 Mitglieder) und die drei Patientenorganisationen Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. (BFBD), Bundesverband Zecken-Krankheiten (BZK) und On-Lyme-Aktion.org beteiligt.

Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft und die drei Patientenorganisationen haben im Dezember 2017 beim Berliner Landgericht gegen die Veröffentlichung durch die DGN eine einstweilige Verfügung erwirkt (Az.: 19 O 349/17). Begründet wurde der Antrag unter anderem damit, dass die Sondervoten der Antragsteller nicht in den Leitlinientext aufgenommen wurden (sondern als Anhang beigelegt wurden).

Im Kern geht es darum, dass die Antragsteller in zahlreichen Aspekten der Diagnostik und Therapie z. B. zur Wirksamkeit von länger dauernden und wiederholten Antibiotikabehandlungen abweichende Meinungen haben. Umstritten ist vor allem die Existenz bzw. Prävalenz residualer bzw. persistierender Beschwerden im Sinne einer chronischen „späten Neuroborreliose“ oder eines Post-Lyme-Disease-Syndroms, das einige Ärzte, viele Patienten und ihre Organisationen postulieren. Kritisiert wird, dass die alternativen Ansichten von den übrigen Leitlinienerstellern nicht ausreichend berücksichtigt worden seien. Dies könne zu einer fehlerhaften und irreführenden Diagnostik, zu Therapieverweigerungen, folgenreichen Fehlbehandlungen, fehlerhaften



Gutachten und unrichtiger Rechtsprechung führen. Darüber hinaus zweifelte z. B. der BFBD die wissenschaftliche und finanzielle Unabhängigkeit der übrigen beteiligten Fachgesellschaften an.

Am 12.3. wurde die einstweilige Verfügung gerichtlich aufgehoben, am 21.3. wurde die Leitlinie Neuroborreliose publiziert. „Wir sind froh, dass mit dem Urteil klargestellt ist: Leitlinien werden nach wissenschaftlichen Kriterien erstellt und nicht nach spezifischen Interessen Einzelner“, kommentierte DGN-Präsident Gereon R. Fink.

HL

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180666

KOMMENTAR

Einer der Steine des Anstoßes in der neuen Leitlinie: Empfehlung: Die Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen (frühe Neuroborreliose) bzw. 14–21 Tagen (späte Neuroborreliose) erfolgen. Kommentar: Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage, von der bislang empfohlenen Therapiedauer von 14 Tagen bei früher und von 14–21 Tagen bei später Neuroborreliose im Regelfall abzuweichen.

Empfehlung: Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden. Nach einem systematischen Review sind die in vielen Studien berichteten deutlichen Prävalenzen von persistierenden unspezifischen bzw. untypischen Symptomen nach Neuroborreliose zum erheblichen Teil auf Studienartefakte infolge unscharfer Falldefinitionen zurückzuführen. Die Diskussion schlägt noch immer hohe Wellen – nähere Informationen zur Kontroverse finden sich u. a. online: www.dgn.org, www.borreliose-bund.de, www.borreliose-gesellschaft.de. Die S3-Leitlinie inkl. Dissenserklärungen ist abrufbar unter www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2018/PDFs_Download/030071_Leitlinienreport_Neuroborreliose_2018.pdf.

Aborigines in Australien

Depression und Suizidalität „down under“

Die Ureinwohner Australiens sind gesellschaftlich marginalisiert und leben zumeist unter ungünstigen psychosozialen Umständen. Das stresst. Jetzt zeigt sich, dass die Häufigkeit und Schwere depressiver Störungen und anderer psychischer Krankheiten sowie suizidales Verhalten bei älteren Aborigines deutlich höher als in der Bevölkerung.

Eingeschlossen wurden 336 Aborigines in zwei Bezirken Sydneys und drei ländlichen Regionen in New South Wales (NSW). Drei Viertel der 200 Männer und 136 Frauen waren 60 bis 69 Jahre alt, der Rest war älter. Sie unterzogen sich einem strukturierten Interview. Primärer Endpunkt war die Prävalenz der Depression nach der modifizierten Patient Health Questionnaire (mPHQ).

Mit einem Drittel aller Befragten (33,3%) war die Lebenszeit-Prävalenz einer Depression nach dem mPHQ9 ausgesprochen hoch. 30,1% litten unter einer Angststörung, 2,7% unter einer bipolaren Störung und 0,9% unter Schizophrenie. 19% berichteten suizidales Verhalten. Gegenwärtig litt nach mPHQ9 nahezu jeder Fünfte unter einer Depression (18,1%) sowie jeder Zehnte unter Suizidgedanken (11,1%). Die vergleichbaren Prävalenzen in der älteren australischen Allgemeinbevölkerung betragen 7,7% bzw. 2%.

In der Univarianzanalyse bei den Depressiven jeweils deutlich häufiger als bei den Nicht-Depressiven war Rauchen (80,5% vs. 19,5%), hoher Alkoholkonsum (74,2% vs. 25,8%) und eine nach MMST (≤ 26) beeinträchtigte Kognition (81,7% vs. 18,3%).

Als wichtige Risikofaktoren für eine gegenwärtige Depression fanden sich in der Multivarianzanalyse neben gegenwärtigen Suizidgedanken (Odds Ratio: 13,8) und suizidalem Verhalten in der Vergangenheit (OR: 4,9) Schlafstörungen (OR: 3,1) sowie das Leben auf dem Land (OR: 2,1). Signifikante Risikofaktoren für suizidales Verhalten waren Kopfverletzungen in der Vergangenheit (OR: 2,3), anamnestiche Angst, Stress, posttraumatische Belastungsstörung (OR: 5,9) und eine niedrige psychische Widerstandskraft (OR: 2,5).

HL

Shen YT et al.: Depression, suicidal behaviour... Int J Environ Res Public Health 2018; 15(3): pii: E447 [Epub 4. März; doi: 10.3390/ijerph15030447]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180666

Netzwerk-Metaanalyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit



Diese Antidepressiva schneiden am besten ab

Sind Antidepressiva wirklich wirksam? Diese Frage wird seit geraumer Zeit heftig und kontrovers diskutiert. Jetzt zeigt die bislang größte Netzwerk-Metaanalyse, dass alle gebräuchlichen 21 Antidepressiva in der Akutbehandlung depressiver Störungen wirksamer sind als Placebo. Allerdings unterscheiden sich die Antidepressiva hinsichtlich ihrer Wirkung und auch ihrer Verträglichkeit ganz erheblich.

In die Auswertung flossen 522 Studien und viele unpublizierte Daten ein. Untersucht wurden die in Europa, USA und Japan zugelassenen Antidepressiva der zweiten Generation: Agomelatin, Bupropion, Citalopram, Desvenlafaxin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Levomilnacipran, Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Venlafaxin, Vilazodon und Vortioxetin. Außerdem waren die beiden Trizyklika Amitriptylin und Clomipramin sowie Tradozon und Nefazodon berücksichtigt worden.

Die metaanalytische Auswertung umfasste insgesamt 116 477 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression. Sie erhielten acht Wochen lang entweder eines der oben aufgeführten Antidepressiva (n = 87 052) oder aber Placebo (n = 29 425).

Die Wirksamkeit („Efficacy“) wurde ermittelt anhand der Rate des Ansprechens (Reduktion der depressiven Symptome $\geq 50\%$). Eine höhere Wirksamkeit zeigten dabei Agomelatin, Amitriptylin, Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Venlafaxin und Vortioxetin, die niedrigste Fluoxetin, Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon. Die entsprechenden Odds Ratios (OR) lagen zwischen 2,13 für Amitriptylin und 1,37 für Reboxetin (siehe Tab. 1).

In der Verträglichkeit („Acceptability“), beurteilt anhand der Rate (wie auch immer bedingter) Abbrüche, unterschied sich die Mehrheit der Antidepressiva von Placebo nicht signifikant (siehe Tab. 2). Am besten vertrugen die Patienten Agomelatin (OR: 0,84%) und Fluoxetin (OR: 0,88), gefolgt von Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Vortioxetin. Eine

KOMMENTAR

Angesicht der anhaltenden kritischen Diskussion über die Effektivität von Antidepressiva kann aus dieser großen Metaanalyse das beruhigende Fazit gezogen werden, dass sie tatsächlich wirken. Für die Praxis legen die Ergebnisse nahe, dass Agomelatin, Escitalopram und Vortioxetin die Mittel der ersten Wahl sein könnten. Dagegen sollten die drei Substanzen mit der schlechtesten Nutzen-Risiko-Bewertung – Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon – initial wohl eher nicht verabreicht werden. Andere Fragen bleiben offen: Wie ist das Outcome der Patienten bei einer Therapie über mehr als acht Wochen? Wie wirksam und verträglich sind Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen? Außerdem liefert die Metaanalyse leider keine Informationen darüber, welche Patienten am besten auf ein bestimmtes Antidepressivum ansprechen bzw. welche besonders anfällig für Nebenwirkungen sind.

erheblich schlechtere Verträglichkeit als Placebo zeigten dagegen Amitriptylin, Duloxetin, Fluvoxamin, Reboxetin, Trazodon und Venlafaxin sowie Clomipramin. Unter Letzterem wurden 30% mehr Studienabbrüche verzeichnet als unter Placebo.

Nutzen-Risiko-Verhältnis: Drei „Winner“ und drei „Looser“

Unter Berücksichtigung von Effektivität und Verträglichkeit wurden besonders drei Antidepressiva als empfehlenswert beurteilt, und zwar Agomelatin, Escitalopram und Vortioxetin. Am schlechtesten in dieser Nutzen-Risiko-Bestimmung schnitten Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon ab.

GS

M Cipriani A et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant ... Lancet 2018 [Epub 21.2.2018; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7; Parik SV, Kennedy SH: More data, more answers: picking ... Lancet 2018; [Epub 21.2.2018; doi: 10.1016/S0140-6736(18)30421-5]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180612

Frage 1: Welche drei Antidepressiva schnitten in der Nutzen-Risiko-Bewertung am besten ab?

- ☐ A Vortioxetin, Citalpram, Paroxetin
- ☐ B Agomelatin, Escitalopram, Vortioxetin
- ☐ C Fluvoxamin, Reboxetin, Tradozon
- ☐ D Agomelatin, Venlafaxin, Mirtazapin
- ☐ E Amitriptylin, Escitalopram, Sertralin

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

TABELLE 1

Odds Ratios (OR) für die Wirksamkeit (in absteigender Folge) (Referenz: Placebo)

Substanz	OR
Amitriptylin	2,13
Mirtazapin	1,89
Duloxetin	1,85
Venlafaxin	1,78
Paroxetin	1,75
Milnacipran	1,74
Fluvoxamin	1,69
Escitalopram	1,68
Sertralin	1,67
Vortioxetin	1,66
Agomelatin	1,65
Vilazodon	1,60
Levomilnacipran	1,59
Bupropion	1,58
Fluoxetin	1,52
Citalopram	1,52
Trazodon	1,51
Clomipramin	1,49
Desvenlafaxin	1,49
Reboxetin	1,37

TABELLE 2

Odds Ratios (OR) für die Verträglichkeit (in absteigender Folge) (Referenz: Placebo)

Substanz	OR
Agomelatin	0,84
Fluoxetin	0,88
Escitalopram	0,90
Citalopram	0,94
Amitriptylin	0,95
Paroxetin	0,95
Milnacipran	0,95
Sertralin	0,96
Bupropion	0,96
Mirtazapin	0,99
Vortioxetin	1,01
Venlafaxin	1,04
Desvenlafaxin	1,08
Duloxetin	1,09
Fluvoxamin	1,10
Vilazodon	1,14
Trazodon	1,15
Reboxetin	1,16
Levomilnacipran	1,19
Clomipramin	1,30



TPM gegen Gewichtszunahmen Die Gewichtszunahme schizophrener Patienten unter Antipsychotika kann durch Topiramate (TPM) als Add on signifikant verringert werden. So das Ergebnis einer Metaanalyse von zehn randomisierten, kontrollierten und sieben open-label-Studien mit insgesamt 905 Patienten. Unter der Augmentation erfuhren die Patienten eine signifikant größere Abnahme des Körpergewichts und des BMI als die Kontrollgruppe. Zudem wurde auch die Psychopathologie signifikant stärker gebessert. In den Nebenwirkungen ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede. Die Augmentation mit TPM sollte in gut designten Studien geprüft werden.

M Goh KK et al.: Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia ... *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018; 1-19 [Epub 20. März; doi: 10.1080/13651501.2018.1449864]

Retardiertes Amantadin verringert LID

Um die Wirkung des hoch dosierten Amantadin-Retard-Präparats ADS-5102 auf L-Dopa-induzierte Dyskinesien (LID) zu untersuchen, wurden zwei randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien mit insgesamt 196 Parkinson-Patienten gepoolt ausgewertet. Gegenüber Placebo kam es unter einmal abends eingenommenem ADS-5102 als Add-on ($n = 100$) nach dem Summenscore der Unified Dyskinesia Rating Scale nach 12 Wochen zu einer um 27,3% stärkeren Besserung der LID (-17,7 vs. -7,6 Punkte; $p < 0,0001$). Zudem wurde die tägliche Off-Zeit um eine Stunde länger verringert (-0,59 vs. +0,41 h; $p = 0,0006$). Diese Wirkungen setzen bereits nach zwei Wochen ein.

R Elmer LW et al.: Pooled analyses of phase iii studies of ADS-5102 (amantadine) ... *CNS Drugs* 2018; [Epub 12. März; doi: 10.1007/s40263-018-0498-4]

Ketamin kurzzeitig antisuizidal Bei 68 Depressiven mit hohem Risiko für Suizidtendenzen wurden randomisiert und doppelblind die Effekte von intranasalem Esketamin (2 x wöchentl. 84 mg) untersucht. Vs. Placebo beserten sich die MADRS-Werte deutlich stärker – sowohl 4 h als auch 24 h nach der Anwendung (Effektgröße [ES]: 0,61 bzw. 0,65), aber nicht an Tag 25 (ES: 0,35). Die Suizidalität (MADRS-Item 4) war nach 4 h signifikant verringert (ES: 0,67), aber weder nach 24 h (ES: 0,35) noch an Tag 25 (ES: 0,29). Nebenwirkungen bestanden u. a. aus Übelkeit, Schwindel, Dissoziation, Dysgeusie und Kopfschmerz.

R Canuso CM et al.: Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality ... *Am J Psychiatry* 2018 [Epub 16. Apr.; doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720]adjv

Lithium-Therapie bei bipolarer Störung

Häufige Abbrüche wegen Nebenwirkungen

In der Erhaltungstherapie ist Lithium bei bipolarer Störung nach wie vor das Mittel der Wahl. Die Substanz bietet nachweislich große Vorteile in der Prävention schwerer affektiver Episoden und suizidalen Verhaltens. Doch bricht etwa die Hälfte der Patienten die Behandlung ab. Die Gründe dafür wurden in einer Kohortenstudie untersucht.

Retrospektiv ausgewertet wurden alle zwischen 1997 und 2013 im schwedischen Norrbotten erfassten Abbrüche der Li-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Bipolar- (BP) oder schizoaffectiver Störung. Untersucht wurde, ob dies aufgrund von Nebenwirkungen oder wegen mangelnder Wirksamkeit geschah, welche Rolle die Diagnose spielte und ob der Therapieabbruch eher von den Patienten oder vom behandelnden Arzt initiiert wurde.

Von 873 Patienten hatten 468 (54%) Li mindestens einmal mit der Absicht abgesetzt, die Therapie auf Dauer nicht mehr fortzuführen. Von diesen stoppten 82% die Einnahme bei einer und 19% bei mehr als einer Gelegenheit nach vorheriger Wiederaufnahme. Insgesamt wurden 589 Behandlungsabbrüche verzeichnet.

Für 561 (95%) Episoden waren die Gründe für den Therapiestopp bekannt. In 37% der Fälle wurde mehr als eine Ursache angegeben. 44% gaben Verschlechterungen der Symptomatik als Grund für den Therapieabbruch an, 62% Nebenwirkungen, wobei 12% der Abbrüche auf physischen Komplikationen basierten. Die fünf häufigsten Li-Nebenwirkungen waren Durchfall (13%), Tremor (11%), Polyurie/Polydipsie/Diabetes insipidus (9%), Kreatinin-Anstiege (9%) und Gewichtszunahme (7%).

Männer hatten Li häufiger erhalten als Frauen (59% vs. 54%). Obwohl beide gleich häufig die Initiative zum Therapieabbruch ergriffen, gaben die Frauen dreimal häufiger Gewichtszunahme ($p < 0,01$) und fünfmal häufiger Ödeme ($p < 0,01$) als Grund dafür an (in 4% wurde Li wegen einer Schwangerschaft abgesetzt). Dagegen beendeten Männer dreimal häufiger die Einnahme, weil sie sich „gut fühlten“ ($p < 0,01$). Außerdem brachen sie doppelt so häufig die Einnahme ohne ärztliche Konsultation ab ($p < 0,01$). Patienten mit BP-1-Störung oder schizoaffectiver Störung wiesen eine signifi-

kant höhere Wahrscheinlichkeit für einen Abbruch auf als Patienten mit einer BP-2-Störung oder jene mit nicht näher differenzierter BP-Erkrankung ($p < 0,01$). Gerade bei Letzteren war die Wahrscheinlichkeit, Li wegen mangelnder oder vermeintlich mangelnder Wirksamkeit abzusetzen, um den Faktor 3 erhöht (9,9% vs. 29,5%; $p < 0,001$).

Insgesamt ging die Initiative für einen Therapieabbruch signifikant häufiger von den Patienten aus als von den Ärzten ($p < 0,001$). 28,4% der Abbruchepisoden wegen fehlender Adhärenz gingen von den Patienten aus, 11,6% von den Ärzten ($p < 0,001$). Standen die Patienten für das Follow up

nicht mehr zur Verfügung, so basierten 10,7% der Abbrüche darauf, dass die Ärzte die Lithium-Verschreibung verweigerten. Bei den Patienten waren dies nur 4,2% ($p < 0,01$). Außerdem beendeten die Ärzte die Therapie signifikant häufiger wegen erhöhter Kreatinin-Werte bzw. chronischer Nierenerkrankung (19,6% vs. 2,1%; $p < 0,001$).

GS

K Öhllund L et al.: Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2018; 18, 37 [Epub ahead 07. Feb. 2018; https://doi.org/10.1186/s12888-018-1622-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180652

KOMMENTAR

Lithium wird von Bipolar-Patienten sehr häufig abgesetzt, überwiegend aufgrund von Nebenwirkungen. Daher ist es sehr wichtig, vor und auch während der Therapie mögliche unerwünschte Effekte mit den Patienten zu besprechen. So können Strategien zur Verbesserung der Adhärenz entwickelt werden. Regelmäßige Spiegelbestimmungen sind notwendig, ersetzen jedoch nicht das persönliche Gespräch. Nicht zuletzt sollten Psychiater möglichst eng mit Internisten (Nephrologen!) zusammenarbeiten



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert

Tel.: 089/436630-30

neudert@gfi-online.de



Kognitive Remediationstherapie

Auch Hippokampus-Volumen nimmt zu

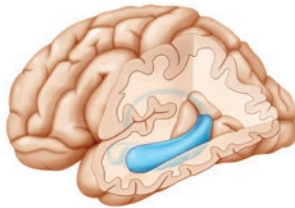
Die kognitive Remediationstherapie (Cognitive remediation therapy, CRT) kann die neurokognitiven Beeinträchtigungen schizophren erkrankter Patienten wirksam verringern. In einer randomisierten und kontrollierten Studie untersuchten japanische Forscher jetzt, ob die CRT zusätzlich auch Effekte auf kortikale Hirnstrukturen hat.

16 Patienten mit Schizophrenie wurden zu einer zwölfwöchigen CRT und 15 zu einer Kontrollgruppe (Treatment-as-usual, TAU) randomisiert. Die zweimal wöchentlichen einstündigen Computer-gestützten CRT-Sitzungen zielten auf die Besserung kognitiver Defizite (u. a. Aufmerksamkeit, Lernen, Wortflüssigkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen) ab.

Die kognitiven Leistungen wurden anhand der Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS-J) dokumentiert. Kortikale Strukturen wurden vor und nach der

CRT anhand struktureller T1-MRT-Aufnahmen und voxelbasierter Morphometrie (VBM) beurteilt.

Die 16 CRT- und 15 TAU-Patienten waren durchschnittlich ca. 36 bzw. 37 Jahre alt und seit 12 bzw. 14 Jahren erkrankt. Die CRT-Gruppe zeigte signifikant stärkere Verbesserungen als die TAU-Gruppe in der Wortflüssigkeit ($p = 0,012$) und im globalen Kognitions-Score der BACS-J ($p = 0,049$). In den übrigen BACS-J-Subscores ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Die VBM-Auswertung ergab, dass



Genom-weite Assoziationsstudie bei Schizophrenie

Fünf neue Gen-Loci für Atypika-Response

Das Ansprechen auf die diversen Antipsychotika ist hochvariabel und kaum vorhersagbar. Chinesische Forscher fanden jetzt in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) bei Patienten mit Schizophrenie fünf neue Gen-Loci für die Antipsychotika-Response.

Die Genomanalysen erfolgten in zwei Stichproben: Die erste („Discovery“-Kohorte umfasste 2413-Patienten die zu gleichen Teilen zu einer sechswöchigen Therapie mit Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol, Ziprasidon oder Haloperidol bzw. Perphenazin randomisiert worden waren. Mit dem Ansprechen (nach PANSS) wurden diverse Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) in Beziehung gesetzt. Hier fanden sich drei neue, signifikant mit dem Ansprechen assoziierte SNP: rs72790443 auf dem MEGF10-Gen ($p = 1,37 \times 10^{-8}$), rs1471786 auf SLC1A1 ($p = 1,77 \times 10^{-8}$) und rs9291547 auf PCDH7 ($p = 4,48 \times 10^{-8}$). Diese wurden in einer zweiten

Kohorte zur Validierung potenziell relevanter SNP ($p < 1 \times 10^{-5}$) bei 1379 über acht Wochen mit Olanzapin, Risperidon oder Aripiprazol behandelten Patienten bestätigt (je $p < 0,05$).

In der kombinierten Auswertung der beiden Kohorten fanden sich fünf Loci mit signifikantem Zusammenhang zur Antipsychotika-Response: Neben den genannten auf MEGF10 ($p = 1,40 \times 10^{-9}$), SLC1A1 ($p = 2,33 \times 10^{-9}$) und PCDH7 ($p = 3,24 \times 10^{-9}$) waren dies rs12711680 auf CNTNAP5 ($p = 2,12 \times 10^{-8}$) und rs6444970 auf TNK1 ($p = 4,85 \times 10^{-8}$).

Die weiteren Analysen der kombinierten Kohorten ergaben drei Atypika-spezifische Zusammenhänge: SNP rs2239063 auf CACNA1C für Olanzapin ($p = 1,10 \times 10^{-8}$), rs16921385 auf SLC1A1 für Risperidon ($p = 4,40 \times 10^{-8}$) und rs17022006 auf CNTN4 für Aripiprazol ($p = 2,58 \times 10^{-8}$).

Yu H et al. für das Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium: Five novel loci associated ... Lancet Psychiatry 2018 [Epub 1. März; doi: 10.1016/S2215-0366(18)30049-X 1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180614

KOMMENTAR

Die Besserung der Wortflüssigkeit mit paralleler Zunahme der grauen Substanz des (rechten) Hippokampus spricht dafür, dass die CRT die prokognitiven Effekte – möglicherweise via Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) – über die Hippokampus-Plastizität induziert. Dies könnte die im Rahmen der neurodegenerativen Schizophrenie-Theorie besondere Rolle des Hippokampus bestätigen – und dazu einen Rehabilitationsansatz auch bei langjährig Erkrankten bieten. Fehlende Korrelationen zwischen Hippokampus-Veränderungen und den übrigen kognitiven Funktionen bzw. klinischen Parametern schreiben die Autoren u. a. der kleinen Gruppengröße in dieser Studie zu.

das Volumen der grauen Substanz (GM) im Hippokampus rechts (nicht aber links) in der CRT-Gruppe signifikant stärker zugenommen hatte ($p < 0,001$). Dies traf auch auf das intrakranielle Gesamtvolumen zu ($p < 0,001$).

Interessanterweise korrelierten die Veränderungen der Wortflüssigkeit und der rechtsseitigen Hippokampus-Größe miteinander signifikant positiv ($r = 0,53$; $p = 0,001$), während dies für den BACS-J-Gesamtscore nicht der Fall war. Auch ergaben sich keine Assoziationen zwischen dem Gesamthirnvolumen und Wortflüssigkeit bzw. BACS-J-Gesamtscore.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich weder in der Symptomschwere nach der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) noch in den Alltagsfunktionen/Interaktionen nach dem Life Assessment Scale for the Mentally Ill nach der zwölfwöchigen CRT signifikante Therapieeffekte zeigten.

JL

Morimoto T et al.: Computer-assisted cognitive remediation therapy ... BMC Psychiatry 2018; 18(1): 83 [Epub 27. März; doi: 10.1186/s12888-018-1667-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180613

Frage 2: Welche Parameter waren signifikant korreliert?

- ☐ A BACS-J-Gesamtscore mit Hippokampus-GM
- ☐ B Wortflüssigkeit und BACS-J-Gesamtscore mit Hippokampus-GM
- ☐ C Wortflüssigkeit mit Hippokampus-GM
- ☐ D Wortflüssigkeit mit Gesamthirnvolumen
- ☐ E Wortflüssigkeit und BACS-J-Gesamtscore mit Gesamthirnvolumen

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

KOMMENTAR

Die Identifizierung dieser fünf mutmaßlich in die Antipsychotika-Response involvierten Gen-Loci könnte zukünftig auch von praktischer Bedeutung sein. Sie könnten zukünftig als Biomarker dienen und auch bei der individualisierten Therapieentscheidung helfen.

Kanadische Zahlen

MS bei First Nations nur halb so häufig

Genetische und umweltbedingte Faktoren werden für die Ätiologie der MS diskutiert. Jetzt zeigt eine Untersuchung, dass die Prävalenz der MS bei den First Nations, den indianischen Ureinwohnern Kanadas, nur halb so hoch ist wie in der übrigen Bevölkerung.

Es wurden alle 1984 bis 2011 bekannten MS-Fälle in der Provinz Manitoba (1,3 Mio. Einwohner) identifiziert. Für diesen Zeitraum ergaben sich 5738 Erkrankte, 64 (1,1%) waren



KOMMENTAR

Bei indigenen Völkern wie den norwegischen Sami und neuseeländischen Maori ist die MS deutlich seltener als in der jeweiligen Allgemeinbevölkerung. Unter Angehörigen der kanadischen First Nations (FN) sind Inzidenz und Prävalenz der MS auch nur etwa halb so hoch wie in der übrigen Bevölkerung, wenngleich beide offenbar im selben Tempo steigen. Die Gründe für die Unterschiede sind nicht geklärt. U. a. scheinen FN-Angehörige seltener das MS-relevante HLA-DRB1*1501-Allel zu tragen.

First Nations (FN)-Kanadier. Die durchschnittliche jährliche MS-Inzidenz pro 100 000 Einwohner betrug bei ihnen nur 8,15, in der Nicht-FN-Population aber 15,7. Somit lag die Inzidenz Rate Ratio (IRR) bei den FN-Angehörigen bei 0,52. In beiden Populationen erkrankten Frauen deutlich häufiger als Männer (9,64 vs. 6,48 bzw. 22,6 vs. 8,42/100 000).

Im Jahre 1984 betrug die Rohprävalenz der MS pro 100 000 Einwohner in der FN-Population 35,8 (95%-KI: 14,9-86,1). Bei den Nicht-FN-Kanadiern war sie mit 113,3 (95%-KI: 106,3–120,8) mehr als dreimal so hoch. Die altersstandardisierte MS-Prävalenz stieg von 1984–2011 in der FN-Population um 351% und in der Gesamtbevölkerung um bis zu 418,4%.

In einem binomialen, auf das Erkrankungs-

jahr adjustierten Modell war die MS-Prävalenz bei den FN um 58% niedriger als in der Nicht-FN-Population (Prävalenz-Rate 0,42), doch in beiden Gruppen stieg sie pro Jahr um knapp 4% (PR: 1,037). FN-Angehörige lebten seltener in Städten und litten häufiger unter Diabetes und chronischen Atemwegserkrankungen. **JL**

S Marrie RA et al.: Lower prevalence of multiple sclerosis in First Nations Canadians. *Neurol Clin Pract* 2018; 8(1): 33-9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180619

Frage 3: Wie hoch war die jährliche MS-Inzidenz bzw. Rohprävalenz pro 100 000 Einwohner in der FN-Population?

- ☐ A 8,15 bzw. 35,8
- ☐ B 8,15 bzw. 35,8
- ☐ C 15,7 bzw. 113,3
- ☐ D 35,8 bzw. 113,3
- ☐ E 41,7 vs. 128,6

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

Pädiatrische Multiple Sklerose

Eine Übersicht zum Stand der Dinge

Die Prävalenz- und Inzidenzraten der MS im Kindesalter (Pediatric-onset MS, POMS) steigen weltweit – und spezifische immunmodulatorische Behandlungen fehlen noch. In einer systematischen Übersicht der Literatur fassten zwei Experten jetzt den aktuellen Wissensstand zur pädiatrischen MS zusammen.

Der Literatur zufolge scheint sich die pädiatrische MS häufiger mit Läsionen des Hirnstamms und des Kleinhirns als Erstmanifestation zu präsentieren. Außerdem scheint ihr Verlauf anfänglich einen stärker entzündlichen Charakter zu haben als die im Erwachsenenalter beginnende MS.

Durch die im jungen Alter besseren Reparaturmechanismen weisen Patienten zwar ein längeres Zeitintervall bis zum Erreichen des EDSS-Wertes von 6,0 auf. Wegen des früheren Erkrankungsbeginns wird dieser EDSS-Milestone lebensgeschichtlich aber deutlich früher erreicht. Unter beiden Aspekten ist es essenziell, den entzündlich bedingten axonalen Schaden durch eine früh einsetzende immunmodulatorische Therapie zu begrenzen.

Obwohl in dieser Patientenpopulation bis jetzt keine abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien mit Wirksamkeitsnachweis vorliegen, deuten offene Multizenter-Stu-

dien darauf hin, dass die Wirksamkeit und Sicherheit der Basistherapeutika Interferon-beta (IFNβ) und Glatirameracetat (GA) sowie der Eskalationstherapie Natalizumab denjenigen in Erwachsenenstudien gleichen.

Während die Erfahrungen mit GA begrenzt sind, waren 22 µg bzw. 44 µg IFNβ-1a (s.c.) einer großen retrospektiven Studien (REPLAY) zufolge gut verträglich und auch wirksam. So sank die jährliche Schubrate bei den 307 Kindern und Jugendlichen von 1,79 auf 0,47.

Als Second-line-Behandlung der pädiatrischen MS verweisen die Autoren – mit aller gebotenen Vorsicht – auf Medikamente wie Fingolimod, Mitoxantron, Cyclophosphamid, Rituximab und vor allem Natalizumab. Mehrere Beobachtungsstudien bei Kindern und Jugendlichen weisen unter Natalizumab auf eine rasche Reduktion der klinischen (ARR, EDSS-Progression) und der radiologisch bestimmbaren (Gd+-Läsionen) Krankheitsaktivi-

tät hin. Jedoch werden nicht wenige Patienten JCV-positiv, und etliche entwickeln gegen das Medikament neutralisierende Antikörper.

Neue Therapieoptionen werden besonders für Kinder und Jugendliche mit hochaktiven bzw. aggressiven MS-Verläufen benötigt. Derzeit werden u. a. verschiedene kontrollierte klinische Studien bei pädiatrischen MS-Patienten zu oralen MS-Medikamenten durchgeführt, darunter PARADIGMS (Fingolimod), TERIKIDS (Teriflunomid), FOCUS (Dimethylfumarat, DMF) und CONNECT (DMF vs. IFNβ-1a). **GS**

S Alroughani R, Boyko A: Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol* 2018; 18(1): 27 [Epub 9. März; doi: 10.1186/s12883-018-1026-3]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180615

Frage 4: Welche der folgenden Studien ist eine retrospektive unkontrollierte Studie zur pädiatrischen MS?

- ☐ A CONNECT
- ☐ B FOCUS
- ☐ C PARADIGMS
- ☐ D REPLAY
- ☐ E TERIKIDS

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

Innovative Therapie mit seltenen und kurzen Behandlungsphasen

Die seit August 2017 in der EU zugelassenen Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®, Merck) stellen für Patienten mit hochaktiver* schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) die erste orale Kurzzeitbehandlung mit anhaltender Wirksamkeit über vier Jahre** dar. Jetzt untermauern Studienergebnisse ihren nachhaltigen Therapienutzen für die Schlüsselparame-ter Schubrate, Behinderungsprogression und Krankheitsaktivität in der MRT sowie die hohe Behandlungssicherheit – ergänzt durch positive Effekte auf die Lebensqualität der Patienten. Außerdem kann unter Cladribin-Tabletten in der MS-Therapie eine mittel- bis langfristige Familienplanung möglich bleiben.

Ein großer Vorteil der Cladribin-Tabletten liegt im einfachen, den Patienten in der Regel wenig belastenden Therapie- regime, erklärte Prof. Aiden Haghikia, Bochum.¹

Geringe Therapiebelastung

Das Purin-Analogum wirkt selektiv und transient auf T- und B-Lymphozyten sowie MS-relevante Zytokine.^{1,2,3,4} Die angeborene Immunantwort wird erhalten; u. a. bleiben NK-Zellen bzw. Neutrophile (Abwehr von Virus-infizierten und Tumorzellen bzw. Mikroorganismen) im Normbereich. Der schnellen Reduktion der Lymphozyten folgt die schrittweise Rekonstitution der adaptiven Immunfunktion ohne überschießende Immunantwort.¹

Die gewichtsadaptiert dosierten Cladribin-Tabletten (empfohlene kumulative Dosis: 3,5 mg/kg) werden in den ersten

beiden Behandlungsjahren an maximal 20 Tagen eingenommen (Abb.1).¹ In den beiden Folgejahren ist keine weitere Therapie mit Cladribin-Tabletten vorgesehen.^{**1} Die Therapielast dieser selektiven Immun-Rekonstitution ist somit gegenüber dauerhaften Erhaltungstherapien gering. „Die seltene orale Einnahme stellt für Patienten eine attraktive Behandlungsoption dar, die sich auch positiv auf die Adhärenz auswirken kann“, betonte Haghikia. Die einnahmefreie Zeit biete seiner Ansicht nach eine hohe „Convenience“ und könne die Therapieakzeptanz und Patientenzufriedenheit fördern.

Hohe, nachhaltige Wirksamkeit

Die Studien zu Cladribin-Tabletten umfassen ein breites Patientenspektrum, inkl. der sekundär progredienten MS mit aufgesetzten Schüben (SPMS+), betonte Haghikia. In der zweijährigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie CLARITY (n = 1326) hatten Cladribin-Tabletten mit einer Senkung der jährlichen Schubrate (ARR) nach 4 Wochen einen sehr schnellen Wirkeintritt.^{5,6} Dies zeigt für den Großteil der Patienten**, dass wir „die Krankheit relativ zügig zur Ruhe bringen können“, so Haghikia. Nach 96 Wochen hatten 3,5 mg/kg Cladribin vs. Placebo einen signifikanten Therapieeffekt auf die untersuchten Parameter ARR (-57,6%; $p < 0,001$), nach 6

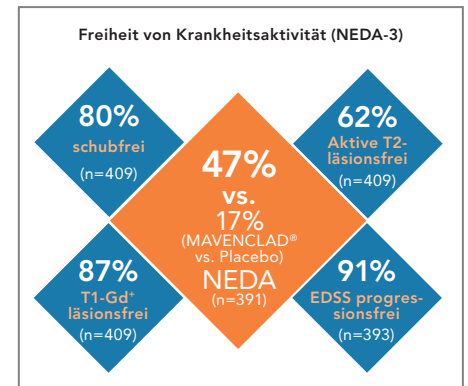


Abb. 2 Fast die Hälfte der Patienten erreichte in der zweijährigen CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten den Status NEDA-3.^{8,9}

Mon. bestätigter EDSS-Progression⁷ und der entzündlichen MS-Aktivität im MRT (alle Parameter je $p < 0,001$).⁵

Die hohe Wirksamkeit der Cladribin-Tabletten spiegelt auch der aktuelle Wirksamkeits-Parameter NEDA (No Evidence of Disease Activity) wider: Post-hoc-Analysen der CLARITY-Studie zufolge blieb jeweils die Mehrheit der Teilnehmer über die 96 Wochen frei von klinischer und radiologischer Krankheitsaktivität. Die Details zeigt Abb. 2.^{8,9} Betrug der NEDA-Anteil unter Cladribin 47% (vs. 17% unter Placebo) war der Effekt in CLARITY-Subpopulationen mit hoher Krankheitsaktivität* den Post-hoc-Analysen zufolge noch größer (43,7% vs. 9,0%).^{8,9} „Ein beeindruckendes Ergebnis“, so Haghikia. Dies liegt („postulierte Wirksamkeit aus Zulassungsstudien ohne Head-to-head-Vergleich“) im Bereich anderer Therapien für die hochaktive MS wie z. B. Natalizumab.^{1,8,10,11}

Lebensqualität verbessert

Wie eine aktuelle Post-hoc-Analyse der CLARITY-Daten zeigt, konnte die Therapie mit Cladribin-Tabletten bei der MS zu mehr Freiheit im Alltag und einem Gewinn an Lebensqualität führen: Über die zwei Jahre kam es bei den Teilnehmern nach dem Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Index zu einer versus Placebo signifikanten Verbesserung ihrer Lebensqualität ($p = 0,001$).¹²

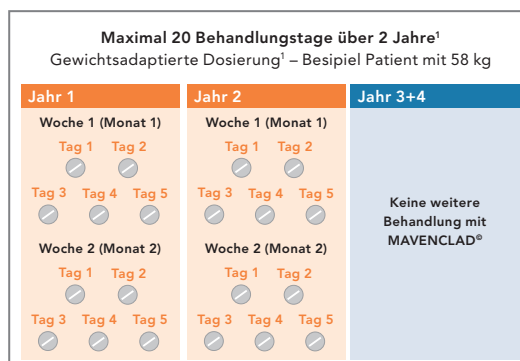


Abb. 1 Die Cladribin-Tabletten werden nach Körpergewicht dosiert. In Jahr 3 und 4 ist keine weitere Behandlung vorgesehen.¹

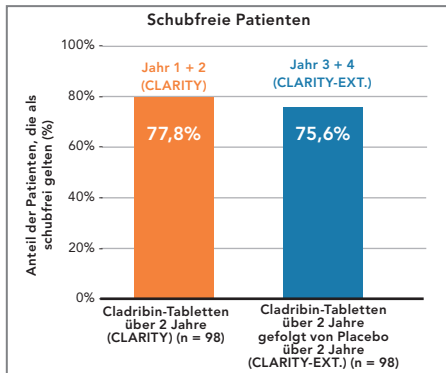


Abb. 3 Die in CLARITY unter Cladribin erzielte ARR-Reduktion blieb in den behandlungsfreien Jahren 3 und 4 weitgehend erhalten.^{13,14}

Wirkung kann vier Jahre anhalten

Die Resultate der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION (n = 806) belegen, dass die in den ersten beiden Behandlungsjahren erzielte hohe Wirksamkeit der Kurzzeitbehandlung ohne eine weitere Therapie in den zwei folgenden Jahren bei den meisten Patienten anhielt.¹³ So blieb unter Cladribin-Tabletten (3,5 mg/kg) u. a. die jährliche Schubrate auf niedrigem Niveau (0,15), und der Anteil hochaktiver* Patienten, die im 3. und 4. Jahr (unter Placebo) schubfrei blieben, betrug mehr als 75% (Abb. 3).^{13,14}

Geringer Monitoringaufwand – gutes Verträglichkeitsprofil

Patienten bleiben in ihrer Alltagsplanung frei: Nach Beginn der Therapie mit Cladribin-Tabletten sind nur 5 Blutentnahmen in den ersten zwei Jahren erforderlich. Neben einem Eingangs-MRT, dem Screening auf latente Infektionen (HIV, Hepatitis B/C, TBC) und auf Antikörper

gegen das Varizella zoster Virus (VZV) sowie einem Schwangerschaftstest wird die erforderliche Lymphozytenzahl (> 1000/mm³) überprüft.¹ In Jahr 2 werden Infektionsscreening, Lymphozyten-Bestimmung (jetzt: > 800/mm³) und Schwangerschaftstest wiederholt (Nähere s. FI¹). „Der geringe Monitoring-Aufwand spiegelt“, erläuterte Haghighia, „das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wider“.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in CLARITY insgesamt gering, so Haghighia.^{1,5,15} Nicht disseminierte (gut behandelbare) Herpes-zoster-Infektionen traten bei 1,9%, eine Wirkmechanismus-vermittelte (meist leicht/mittelgradige) vorübergehende Lymphozytenreduktion bei 22% der Teilnehmer auf. Die Rate an Grad-4-Lymphopenien beträgt < 1%.¹

Fast 90% der Patienten schlossen beide Behandlungsjahre ab, ohne die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen.⁵ „Eine extrem niedrige Abbruchrate“, sagte Haghighia zu den Cladribin-Tabletten, die seiner Erfahrung nach „wiederum für die gute Verträglichkeit spricht“.

Bereits jetzt liegen langjährige Erfahrungen vor, die das günstige Sicherheitsprofil im Langzeitverlauf bestätigen: In der Nachbeobachtungszeit aus dem klinischen Studienprogramm von acht Jahren trat bei den MS-Patienten unter Cladribin-Tabletten kein Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) oder einer sekundären Autoimmunerkrankung auf.^{16,17}

Mit Kinderwunsch gut vereinbar

Frauen wie Männer sollen unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten zu-

verlässig verhüten, doch schon sechs Monate nach letzter Einnahme in Jahr 2 kann die Familienplanung wieder aufgenommen werden (Einzelheiten s. Abb. 4).¹ Laut Fachinformation von MAVENCLAD® ist das Stillen bereits eine Woche nach letzter Einnahme möglich.¹

Fazit: Hoch wirksam – Nebenwirkungsprofil überschaubar

Cladribin-Tabletten sind indiziert zur Erstbehandlung für therapienaive RMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und für den Therapiewechsel bei Patienten mit Krankheitsaktivität trotz immunmodulatorischer Therapie.¹ Die innovative orale Kurzzeitbehandlung bietet neben dem gewichtsabhängigen Einnahmeschema eine anhaltende Wirkung auf die MS-Schlüsselparameter, eine gute Verträglichkeit, ein auch im Langzeitverlauf günstiges Sicherheitsprofil sowie einen geringen Monitoring-Aufwand. Die Wirksamkeits- und Sicherheitslage umfasst 12 Jahre^{5,13,17} klinischer Erfahrung und mehr als 2000 Studienteilnehmer mit MS.^{5,18,19}

*RMS-Patienten mit 1 Schub im vorausgegangenen Jahr und ≥ 1 T1-Gd+-Läsion oder ≥ 9 T2-Läsionen unter anderen MS-Therapeutika ODER Patienten mit ≥ 2 im vorausgegangenen Jahr unabhängig von einer erfolgten MS-Therapie. ** bezieht sich auf 75,6% der Patienten, die in der Studie CLARITY-EXTENSION in Jahr 3 und 4 ohne weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten schubfrei blieben.¹³

Literatur

1. MAVENCLAD® Fachinformation Dez. 2017; 2. Leist TP, Weissert R, Clin Neuropharmacol 2011; 34: 28-35; 3. Salvat C et al., AAN 2009 [P09105]; 4. Soelberg-Sørensen S et al., ENS 2009 [P359]; 5. Giovannoni G et al., N Engl J Med 2010; 362: 416-26; 6. Vermersch P et al., ECTRIMS 2009 [P817]; 7. Cook S et al., AAN 2016 [P1510]; 8. Giovannoni G et al., Lancet Neurol 2011; 10: 329-37; 9. Giovannoni G et al., AAN 2017 [P06.360]; 10. Kappos L et al., N Engl J Med 2010; 362(5): 387-401; 11. Imitola J et al., JAMA Neurology 2015; 72(2): 145-47; 12. Afolabi D et al., Mult Scler 2017 [doi: 10.1177/1352458517726380]; 13. Giovannoni G et al., Mult Scler 2017 [doi: 10.1177/1352458517727603]; 14. Giovannoni G et al., EAN 2017 [P0542]; 15. Cook S et al., Mult Scler J 2011; 17: 578-93; 16. Montalban X et al., EAN 2016 (1209); 17. PREMIERE-Register (NCT01013350) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350?term=NCT01013350&rank=1; abgerufen am 20. Juni 2017]; 18. Montalban X et al., EAN 2016 [P3.029]; 19. Leist TP et al., Lancet Neurol 2014; 13: 257-67

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Quelle: 4. MS-Presseclub von Merck 25.01.2018, Frankfurt/Main
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Druck: Vogel Druck, Hönberg
© 2018 GfI

Mit freundlicher Unterstützung von Merck

	Mon. 1	Mon. 2	Mon. 3	Mon. 4	Mon. 5	Mon. 6	Mon. 7	Mon. 8	Mon. 9	Mon. 10	Mon. 11	Mon.12
Jahr 1	Vermeidung einer Schwangerschaft während der Behandlung		Vermeidung einer Schwangerschaft sechs Monate nach der Behandlung						Vermeidung einer Schwangerschaft			
Jahr 2	Vermeidung einer Schwangerschaft während der Behandlung		Vermeidung einer Schwangerschaft sechs Monate nach der Behandlung						Möglichkeit zur Planung einer Schwangerschaft			
Jahr 3	Möglichkeit zur Planung einer Schwangerschaft (Keine weitere Behandlung mit MAVENCLAD® erforderlich)											
Jahr 4												

Abb. 4 Kontrazeption und Familienplanung unter der Therapie mit Cladribin-Tabletten¹

Kognitive Defizite bei pädiatrischen MS-Patienten

Auch die exekutiven Funktionen sind betroffen

Die Auswirkungen der MS auf die Kognition pädiatrischer Patienten wurde bereits in einer Reihe von Studien untersucht. In einer deutschen Studie wurden nun die Auswirkungen der Erkrankung insbesondere auf die exekutiven Funktionen der Kinder und deren Relation zur klinischen Parametern geprüft.

40 MS-Patienten (11–18 Jahre alt) und 40 gesunde Altersgenossen unterzogen sich jetzt einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie einschließlich Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) und diversen Subtests für die exekutive Funktionen des Delis-Kaplan Executive Function System® (D-KEFS).

Die MS-Gruppe schnitt in Wortverständnis und Wortflüssigkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Rechenfähigkeit und anderen exekutiven Funktionen signifikant schlechter ab als die Kontrollen. Die Gruppenunterschiede waren am stärksten in den WISC-Subtests Verständlichkeit ($p = 0,000$), Wortschatz ($p = 0,003$) und Information ($p = 0,005$). Bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit waren die Kinder mit MS signifikant schlechter im schriftlichen Symbol Digit Modalities Test (SDMT; $p = 0,001$) und im WISC-Subtest Verschlüsselung ($p = 0,005$). Bezüglich des Ge-

dächtnisses ergaben sich signifikant schlechtere Ergebnisse im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; $p = 0,007$) und im Battery for Assessment in Children (BASIC-MLT; $p = 0,009$). Im WISC-Subtest Arithmetik, im D-KEFS-Test Wortflüssigkeit und im Corsi-Blocktapping Task schnitten die Patienten

KOMMENTAR

Die Autoren führen aus, dass die kognitiven Defizite in einer repräsentativen Gruppe deutscher pädiatrischer MS-Patienten dem Muster in anderen europäischen und nordamerikanischen Kohorten entsprach. Die Kinder zeigten vor allem Defizite in exekutiven und anderen, für eine erfolgreiche schulische Laufbahn notwendigen kognitiven Schlüsselfunktionen. Um frühzeitig intervenieren zu können, wird empfohlen, Kinder und Jugendliche mit MS regelmäßig einem kognitiven Screening zu unterziehen.



ebenfalls signifikant schlechter ab ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,003$ bzw. $p = 0,003$). Das flüssige Denken war weitgehend intakt.

Die Krankheitsdauer war signifikant assoziiert mit einer verminderten Leistung bei verbalem Verständnis und Geläufigkeit (WISC-Vokabular, $p = 0,034$; WISC-Information, $p = 0,015$) sowie bei flüssigem Folgern (WISC Picture Completion, $p = 0,003$) und Arbeitsgedächtnis (WISC, $p = 0,047$). Die Anzahl der Schübe war negativ korreliert mit dem visuell-räumlichen Gedächtnis (BASIC MLT, $p = 0,009$). **GS**

S Wuerfel E et al.: Cognitive deficits including executive functioning in relation to clinical parameters in paediatric MS patients. PLoS one 2018; 13: e0194873 [Epub 22. März; doi.org/10.1371/journal.pone.0194873]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180655

THC/CBD bei MS-bedingter Spastik

SAVANT bestätigt die positiven Erfahrungen

Die aktuelle europäische SAVANT-Studie bestätigt, dass das Oromukosalspray mit den synergistisch wirkenden Inhaltsstoffen THC (Delta-9-Tetrahydrocannabinol) und CBD (Cannabidiol) eine wirksame und nebenwirkungsarme Add-on-Therapie der Spastik bei MS und den damit einhergehenden Schmerzen darstellt. Die Ergebnisse wurden auf einem Pressegespräch von Almirall beim diesjährigen DGKN-Jahrestreffen vorgestellt.

Wie Prof. Dr. Mathias Mäurer, Würzburg, berichtete, wird die im März 2017 für „schwerkranken Patienten“ gelockerte Cannabis-Verschreibung kontrovers diskutiert. Die Evidenzlage zu Cannabis als Therapeutikum ist „insgesamt unzureichend“. Zu kritisieren sei vor allem, dass die verordneten Blüten und Extrakte bzgl. ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit keine wissenschaftliche Evaluierung durchlaufen haben, was einer Abkehr von der evidenzbasierten Medizin gleichkommt. Dagegen weist das THC/CBD-Oromukosalspray eine sehr umfassende klinische Studienlage auf.

Als Zusatztherapie kann THC/CBD die MS-induzierte Spastik und die damit verbun-

denen Gangstörungen signifikant verbessern, wie mehrere klinische Untersuchungen zeigen. Die Fahrtüchtigkeit leidet nicht, psychostimulierende Effekte und Missbrauchspotenzial fehlen. Unerwünschte (leichte bis moderate) Nebenwirkungen wie Schwindel und Fatigue sind meist vorübergehend.

Die Wirksamkeit des THC/CBD-Sprays wird durch die randomisierte Studie SAVANT bestätigt, berichtete Prof. Dr. Michael Hupps, Isselburg. Es nahmen 191 MS-Patienten teil, die mit zwei optimiert eingesetzten Standardantispastika (Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen) keinen ausreichenden Erfolg erzielt hatten. Im Durchschnitt lag ihre MS-bedingte

Spastik auf der numerischen Rangskala (NRS; 0–10 Punkte) bei 6,41 Punkten, ihre Spastik-bedingten Schmerzen bei 5,55 Punkten und ihr EDDS-Wert bei 5,93. „Das sind schwer betroffene Patienten“, merkte Hupps an.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, die nach 12 Wochen der doppelblinden Add-on-Behandlung mit THC/CBD auf der NRS eine klinisch relevante ($\geq 30\%$) Verringerung der Spastik erreichten. Die durchschnittliche Reduktion betrug unter THC/CBD ($n = 50$) 3,5 vs. 1,6 NRS-Punkte unter Placebo ($n = 46$) ($p < 0,0001$). Die Wirkung nannte Hupps „beachtlich“. Darüber hinaus wurden auch die Spastik-assoziierten Schmerzen um 3,2 vs. 1,8 Punkte signifikant reduziert ($p < 0,0014$). „Das ist sehr respektabel“, sagte Hupps in Berlin. **JL**

PRESSEGESPRÄCH

„Cannabinoide: Therapeutische Option nur für die MS-Spastik?“, 62. Jahrestagung der DGKN, Berlin, 15. März 2018. Veranstalter: Almirall

THC/CBD: Sativex®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180661

ECTRIMS und EAN

Europäische Leitlinie zur MS-Therapie

Das European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und die European Academy of Neurology (EAN) haben eine Leitlinie für die Therapie der MS mit allen in Europa zugelassenen MS-Medikamenten herausgegeben.

Nach Review der Studienlage (bis Dez. 2016) wurden mit unterschiedlicher Evidenz bzw. als Konsens (K) 21 Empfehlungen formuliert.

Die Therapieempfehlungen

1. Das gesamte Spektrum krankheitsmodifizierender Medikamente (Disease modifying Drugs, DMD's) sollte nur durch Zentren mit adäquater Infrastruktur verschrieben werden, um die Pat. • sorgfältig zu monitoren, • umfassend zu untersuchen und • Nebenwirkungen schnell zu entdecken und zu adressieren.

2. Pat. mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) und pathologischem MRT, die die MS-Kriterien nicht erfüllen, sollte Interferon (INFβ) oder Glatirameracetat (GLAT) angeboten werden.

3. Pat. mit aktiver schubförmig remittierender MS (RRMS), definiert durch klinische Schübe und/oder MRT-Aktivität (aktive Läsionen, anreichernde Läsionen; neue oder zweifelsfrei vergrößerte T2-Läsionen, die mind. einmal jährlich bewertet werden), sollten frühzeitig DMD-angeboten werden. Dies schließt auch Pat. mit KIS ein, die die aktuellen MS-Diagnosekriterien erfüllen.

4. Bei Pat. mit aktiver RRMS kann aus der breiten Palette an moderat bis hoch wirksamen MS-Medikamenten gewählt werden: INFβ-1b (s.c.) und INFβ-1a (s.c., i.m.), Peginterferon beta-1a, GLAT, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Alemtuzumab (Daclizumab zwischenzeitlich vom Markt genommen). Die mit dem Pat. diskutierte Wahl des MS-Medikamentes sollte auf folgenden Aspekten basieren: • Pat.merkmale und Komorbiditäten, • Krankheitschwere/-aktivität, • Sicherheitsprofil des Medikamentes, • Zugang zum Medikament .(K)

5. Bei Pat. mit aktiver sekundär progressiver MS (SPMS) sollte eine Therapie mit INFβ-1a (s.c.) or INFβ-1b (s.c.) erwogen werden. In der Diskussion mit dem Pat. sind die Unterschiede in der Wirksamkeit und in den Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen zu berücksichtigen.

6. Bei Pat. mit aktiver SPMS sollte – unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und besonders

des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils – Mitoxantron in Betracht gezogen werden.

7. Bei Pat. mit aktiver SPMS sollte eine Therapie mit Ocrelizumab oder Cladribin in Betracht gezogen werden.

8. Bei Pat. mit primär progressiver MS (PPMS) sollte eine Therapie mit Ocrelizumab in Betracht gezogen werden.

9. Für Dosierung, Kontraindikationen, spezielle Vorsichtsmaßnahmen sowie das Monitoring von Nebenwirkungen und möglicher Schädigungen sind stets die Fachinformationen zu beachten. (K) Details s. Publ.

10. Zur Beurteilung des MS-Verlaufs behandelte Pat. sollten MRT-Befunde und klinische Parameter kombiniert werden.

11. Zum Monitoring des Ansprechens bei DMD-behandelten Pat. sollte – gewöhnlich innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn – eine MRT-Aufnahme des Gehirns als Referenz angefertigt werden. Diese sollte mit einer zweiten MRT-Aufnahme verglichen werden, die üblicherweise 12 Monate nach Behandlungsbeginn anzufertigen ist. Beim Timing sind folgende Aspekte zu beachten: • Wirkmechanismus des Medikamentes (bes. Zeit bis zum Wirkeintritt), • MS-Aktivität (klinisch und im MRT). (K)

12. Zum Monitoring des Ansprechens bei DMD-behandelten Pat. sind neue oder unzweifelhaft vergrößerte T2-Läsionen der bevorzugte MRT-Parameter, ergänzt durch GAD-anreichernde Läsionen. Dazu sind erforderlich: • hochwertige MRT-Aufnahmen, • Befundung durch hochqualifiziertes, MS-erfahrenes Personal. (K)

13. Zum Monitoring der Sicherheit bei DMD-behandelten Pat. sollten MRT-Aufnahmen des Gehirns wie folgt angefertigt werden: Einmal jährlich bei Pat. mit geringem Risiko für eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), • alle 3–6 Monate bei PML-Hochrisiko-Pat. (JCV-positiv und > 18 Mon. Natalizumab), • häufiger bei PML-Hochrisiko-Pat. mit Therapiewechsel: beim Absetzen des alten und Gabe des neuen Medikaments. (K) Details s. Publ.

14. Pat. mit Evidenz für Krankheitsaktivität unter INFβ oder GLAT sollte ein wirksameres MS-Medikament angeboten werden.

15. Bei der Entscheidung, auf welches

MS-Medikament gewechselt werden soll, sollten folgende Faktoren beachtet werden: • Pat.-Merkmale und Komorbiditäten, • Sicherheitsprofil des Medikamentes, • Krankheitschwere/-aktivität. (K). Details s. Publ.

16. Beim Abbruch einer hocheffektiven Therapie (wg. mangelnder Wirksamkeit oder wg. Sicherheitsaspekten) sollte ein anderes hocheffektives MS-Medikament erwogen werden. Dabei sind folgende Faktoren zu beachten: • Krankheitsaktivität (klinisch und im MRT): Je aktiver die MS ist, desto größer ist die Notwendigkeit, ein neues Medikament einzusetzen, • die Halbwertszeit und die biologische Aktivität des bisherigen Medikamentes, • das Potenzial für wiederkehrende MS-Aktivität oder einen Rebound (bes. nach Natalizumab). (K)

17. Bei der Therapieentscheidung sollte berücksichtigt werden, dass nach einem Therapie-Stopp die MS-Aktivität wieder zunehmen oder es sogar zu einem Rebound kommen kann – bes. nach Absetzen von Natalizumab. Details s. Publ.

18. Ist ein Patient stabil (klinisch/im MRT) und hat keine Verträglichkeits- oder Sicherheitsprobleme, sollte erwogen werden, die Therapie mit dem DMD fortzusetzen (statt sie zu beenden). Details s. Publ.

19. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten darüber aufgeklärt werden, dass – mit Ausnahme von GLAT (20 mg) – kein DMD zur Behandlung Schwangerer zugelassen ist. (K)

20. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen und ein hohes Risiko für eine Reaktivierung der Krankheitsaktivität aufweisen, sollte erwogen werden, bis zum Schwangerschaftsnachweis weiter mit INFβ oder GLAT zu behandeln. In bestimmten (aktiven) Einzelfällen kann auch erwogen werden, diese Behandlung in der Schwangerschaft fortzusetzen.

21. Frauen mit anhaltend hoher MS-Aktivität wird generell geraten, eine Schwangerschaft zu verschieben. Werden sie (absichtlich oder unbeabsichtigt) schwanger, sollte u. a. beachtet werden: • Natalizumab über die gesamte Schwangerschaft kann erwogen werden (nach ausführlicher Diskussion evtl. Konsequenzen mit der Patientin), • Alemtuzumab könnte bei sehr aktiven Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, eine Alternative sein – vorausgesetzt, dass ein 4-Monatsintervall zwischen letzter Infusion und Konzeption strikt eingehalten wird. **HL**

U Montalban X et al.: ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96-120

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180669



UN-Mitarbeiter beschossen

18-04-2018 Auf den mutmaßlich durch die syrische Armee erfolgten Giftgasangriff auf die Stadt Duma reagierten die USA, das UK und Frankreich mit Luftangriffen. Jetzt tobt die Propagandaschlacht zwischen den Pro- und Anti-Assad-Staaten um die Urheberschaft des Anschlags. Neue Eskalation: UN-Sicherheitsmitarbeiter, die für die Organisation für ein Verbot von Chemiewaffen (OPCW) die Lage vor Ort klären sollten, wurden in Duma beschossen. Niemand wurde verletzt.

March for Science 2018

14-04-2018 Weltweit gingen am 14. April mehr als eine halbe Mio. Menschen für die Freiheit der Forschung und gegen populistische Vereinfachungen auf die Straße. In Deutschland trafen sich Engagierte in 20 Städten zum zweiten „March for Science“. Im Ursprungsland USA fanden in 200 Städten Aktionen statt. Die Themen waren vielfältig: Von der Leugnung des Klimawandels durch die Trump-Administration über soziale Ungleichheiten im Gesundheitssystem bis hin zum ungehinderten Zugang zu Schusswaffen etc. Kritisiert wurde in den USA insbesondere, dass etlichen unliebsamen Forschungsfeldern durch Mittelkürzung das Wasser abgegraben wird.

Ozon in Chinas Städten

12-04-2018 Die Luftverschmutzung in chinesischen Städten bekommt eine neue Qualität: Einer Studie der Universität Peking zufolge nahmen in zehn nordchinesischen Städten die Ozon-Konzentrationen in Bodennähe zwischen 2014 und 2017 um mehr als 40% zu. Ironischerweise soll die Gefahr durch regionale Reduktionen des Feinstaubs (PM_{2,5}, PM_{10,0}) steigen, da das nun weniger „gefilterte“ Sonnenlicht die Ozon-Bildung aus den Verkehrsabgasen stärker fördert.

Leben US-Psychiater gefährlich?

06-04-2018 Beim SIRS-Kongress in Florenz vorgestellte Daten legen nahe, dass unter US-Ärzten offenbar Psychiater am häufigsten umgebracht werden – besonders junge Frauen. Täter sind vor allem Patienten, aber gelegentlich auch Angehörige. Dabei stellen junge Männer mit Schizophrenie-Diagnose die größte Tätergruppe dar. Viele waren schon in der Vergangenheit gewalttätig und/oder zwangsuntergebracht worden. Insgesamt sind diese Taten aber selten: Von 1981 bis 2017 wurden etwas mehr als 30 Fälle identifiziert.

Eurolight-Studie zur Migräne

Viele Patienten sind unzureichend behandelt

Eurolight ist eine Fragebogen-basierte Querschnittsstudie in zehn europäischen Ländern. Jetzt wertete ein internationales Team von Kopfschmerzexperten die Daten zur Akutbehandlung und Prävention der Migräne durch Haus- und Fachärzte aus. Danach ist die Migräne heute massiv unterdiagnostiziert und unterbehandelt.

Die bevölkerungsbasierten Stichproben stammten aus den sechs Ländern Deutschland, Italien, Litauen, Luxemburg, Niederlande und Spanien. Weitere Stichproben umfassten vom Hausarzt behandelte Patienten in Österreich, Frankreich und Großbritannien. Zusätzliche, durch Kopfschmerz-Selbsthilfeorganisationen rekrutierte Samples stammten aus den Niederlanden, Spanien und Irland.

Inwieweit die Versorgung adäquat oder inadäquat ist, wurde anhand der Prävalenz und Intensität der Migräne, der Inanspruchnahme medizinischer Dienste sowie anhand der Verordnung von Medikamenten zur Akutbehandlung und Prävention bestimmt.

Von 9247 Befragten im Alter von 43,9 (± 13,9) Jahren (M/F-Verhältnis: 1:1,4) erfüllten 3466 (37,6%) die Diagnose einer (möglichen oder definitiven) Migräne. Unter diesen Betroffenen berichteten 1175 (33,8%) häufige Migräne-Attacken (> 5 Tage/Monat) und könnten somit grundsätzlich von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren.

In den bevölkerungsbasierten Stichproben hatte nur eine Minderheit von 9,5%–18,0% der Migräne-Patienten einen Hausarzt und mit 3,1%–15,0% ein noch geringerer Anteil einen Facharzt besucht. Noch weniger Patienten erhielten eine adäquate Therapie: Mit Triptanen akutbehandelt wurden 3,4%–11,0%, eine Prophylaxe erhielten nur 1,6%–6,4% der dafür prinzipiell geeigneten Patienten.

Gegenüber den bevölkerungsbasierten Samples waren diese Anteile größer in den Hausarzt-basierten Stichproben (Triptane:



13,6%–24,5%; Prophylaktika: 4,4%–9,1%) und in den Stichproben der Mitglieder von Laienorganisationen (Triptane: 46,2%–68,2%; Prophylaktika: 16,0%–41,7%).

Zusammengefasst erhielten nach diesen Versorgungsindikatoren jene 3,1%–33,8% der Patienten die beste Behandlung, die einen Facharzt konsultierten, während es den 9,5%–29,6% vom Hausarzt Behandelten weniger gut erging. Bei den 48,0%–84,2% der Patienten mit ausschließlicher/vorwiegender Selbstmedikation war die Therapie zumeist inadäquat. **JL**

E Katsarava Z et al.: Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. J Headache Pain 2018; 19(1): 10 [Epub 1. Feb.; doi 10.1186/s10194-018-0839-1]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180616

Frage 5: Wie viele Migräne-Patienten der bevölkerungsbasierten(!) Stichproben wurden mit Triptanen bzw. Prophylaktika behandelt?

- ☐ **A** 46,2%–68,2% bzw. 16,0%–41,7%
- ☐ **B** 13,6%–24,5% bzw. 4,4%–9,1%
- ☐ **C** 9,5%–18,0% bzw. 3,1%–15,0%
- ☐ **D** 3,4%–11,0% bzw. 1,6%–6,4%
- ☐ **E** keine Antwort ist richtig

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

KOMMENTAR

Wie die (sehr engagierten) Autoren betonen, werden Migräne-Patienten in den wohlhabenden Ländern Europas noch stark vernachlässigt: Zu wenige Patienten besuchen einen Arzt, und zu viele erhalten eine inadäquate Therapie. Dieser Situation sollte mit Kampagnen zur Edukation sowohl der Öffentlichkeit als auch der Ärzte entgegen gewirkt werden.

Nach einer Kopfverletzung

Kopfschmerzrisiko fast verdoppelt

Nach Kopfverletzungen sind Kopfschmerzen das häufigste Akutsymptom. In der Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) wurde jetzt überprüft, ob die Inzidenz eines erstmaligen Kopfschmerzes bzw. die Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation in den Jahren nach der Kopfverletzung erhöht ist. Die norwegischen Forscher fanden eine deutliche Risikosteigerung.

In der populationsbasierten Kohortenstudie HUNT wurden mind. 20 Jahre alte Norweger/innen im Abstand von elf Jahren (HUNT2: 1995–1997 bzw. HUNT3: 2006–2008) zu Kopfschmerzen befragt. Deren Prävalenz betrug 43,9% bzw. 41,7%, davon zu 24,3% in beiden Erhebungswellen. Die Teilnehmer waren im Durchschnitt etwa 47–48 Jahre alt. Die Daten wurden dann abgeglichen mit den stationären Krankenhausbehandlungen wegen einer Kopfverletzung.

294 HUNT-Teilnehmer waren aufgrund einer – nach der Head Injury Severity Scale (HISS) zumeist leichten bis moderaten – Kopfverletzung (Stürze: 55,1%; Verkehrsunfälle: 28,6%) stationär behandelt worden.

Gegenüber der Kontrollgruppe der 25 662 zu keinem Erhebungszeitpunkt stationär aufgenommenen Personen (Referenz) ergaben sich für die Kopfverletzungsgruppe in der multivariaten Auswertung folgende Risiken: Adjustiert auf Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Rauchen, Alkoholkonsum, Angst und Depression (nach Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) war die Wahrscheinlichkeit für einen erstmaligen Kopfschmerz um 74% erhöht (Odds Ratio: 1,74), die für die Exazerbati-

on eines früheren Kopfschmerzes sogar um 93% (OR: 1,93). Die um 70% (OR: 1,70) erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen zu beiden Zeitpunkten vorhandenen Kopfschmerz bedeutet, dass sich die Kopfverletzung negativ auf eine Kopfschmerzverbesserung auswirkte.

Keines der erhobenen Patientenmerkmale hatte auf den Zusammenhang einen signifikanten Einfluss, wenngleich das Kopfschmerzrisiko nach Kopfverletzung bei den Männern höher zu sein scheint als bei den Frauen. **HL**

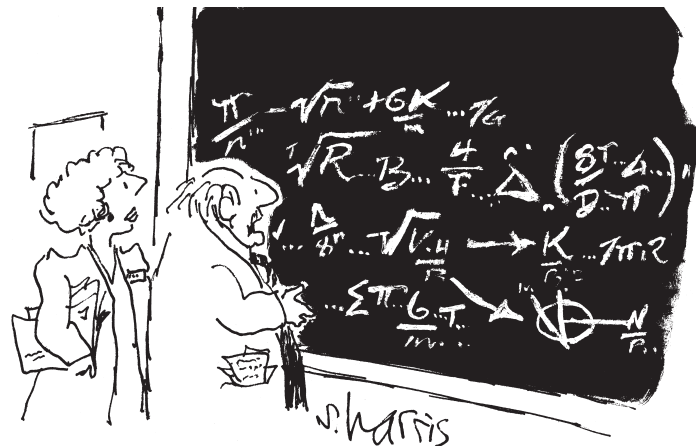
KOMMENTAR

Auch schon leichte Kopfverletzungen können das Kopfschmerzrisiko in den nächsten Jahren gegenüber der Bevölkerung deutlich erhöhen. Kopfverletzten sollte geraten werden, sich bei anhaltenden Kopfschmerzen an einen Arzt zu wenden. Das Intervall zwischen Trauma und Kopfschmerz wurde in dieser Studie nicht erfasst. Dies ist insofern wichtig, als ein Abstand von ≤ 7 Tagen in der International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) ein Kriterium für die Diagnose eines (persistierenden) post-traumatischen Kopfschmerzes ist.

her zu sein scheint als bei den Frauen. **HL**

S Nordhaug LH et al.: Headache following head injury: a population-based longitudinal cohort study (HUNT). J Headache Pain 2018;19(1): 8 [Epub 22. Jan.; doi: 10.1186/s10194-018-0838-2]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180664



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

Diese Anzeige ist in
der PDF-Version nicht
verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert

Tel.: 089/436630-30

neudert@gfi-online.de

Proof-of-concept-Studie bei Kindern mit ADHS

Bessert „NeuroRacer“ die Kognition?

Die herkömmlichen ADHS-Therapien können die Kernsymptome der Erkrankung bessern, beeinflussen aber neurokognitive Beeinträchtigungen oft nicht wesentlich. In einer Proof-of-concept-Studie wurden jetzt Durchführbarkeit und Aussichten einer Action Game-Intervention am Computer zur Steigerung der kognitiven Fähigkeiten geprüft.

40 Kinder mit einer ADHS im medianen Alter von zehn Jahren und 40 gesunde Altersgenossen als Kontrollen spielten über 28 Tage am heimischen Computer eine Adaption des 3D-Multitaskingspiels „NeuroRacer“. Die Kinder sollten es 30–45 Min. pro Tag an fünf Tagen der Woche spielen.

Die Teilnehmer absolvierten 84% aller geplanten Sitzungen (durchschnittlich 10,9 h). Die Akzeptanz war ausgesprochen gut: Die Kinder genossen das Training, was die Eltern bestätigten. Nur vier Teilnehmer (der Kontrollgruppe) schieden aus.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zeigten signifikante Effekte der Intervention auf die primären Parameter Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Inhibitionskontrolle. Besonders ausgeprägt war dies in der Subgruppe der 22 ADHS-Kinder mit größerer Symptomschwere und stärker beeinträchtigter Aufmerksamkeit.

Im Einzelnen betrafen die Besserungen den Attention Performance Index (API) des Test of Variables of Attention (TOVA) vs. Baseline, in dem das ADHS-Gesamtkollektiv eine signifikante Leistungssteigerung erzielte ($p = 0,033$, Effektgröße nach Cohen's $d: 0,35$). Noch stärker war der Effekt auf den API in der besonders schwer betroffenen Subgruppe ($p = 0,003$; Cohen's $d: 0,71$), während sich in der Kontrollgruppe keine relevanten Veränderungen ergaben ($p = 0,30$, Cohen's $d: 0,17$). Außerdem besserte sich in der Interventionsgruppe das räumliche Arbeitsgedächtnis nach dem Spatial Working Memory (SWM) Test der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) in 8 von 12 Variablen – erneut im gesamten Kollektiv wie bei den am schwersten Beeinträchtigten (je $p < 0,05$). Hier verbesserten sich allerdings auch die Kontrollen (in 5 der 12 SWM-Variablen; $p < 0,05$).

Die Leistungen im Arbeitsgedächtnis als Komponente der Exekutivfunktionen steigerten

sich bei den Nicht-ADHS-Kontrollen kaum, im Gesamtkollektiv immerhin tendenziell ($p = 0,07$, Cohen's $d: 0,29$) und in der ADHS-Subgruppe signifikant ($p = 0,014$, Cohen's $d: 0,51$). Ausschließlich Letztere profitierten außerdem im Bereich der Inhibition signifikant ($p = 0,027$; Cohen's $d: 0,47$). **HL**

Fünf Jahre ADHS-Therapie mit LDX

Auch nach dem 18. Lebensjahr erfolgreich

Seit fünf Jahren können ADHS-Patienten ab dem sechsten Lebensjahr mit Lisdexamfetamin (LDX) behandelt werden, wenn sie zuvor auf eine Therapie mit Methylphenidat (MPH) nur unzureichend angesprochen hatten. Die Besonderheiten der Therapie sowie ihre praktischen Erfahrungen legten nun Experten auf einer Pressekonferenz von Shire dar. Sie setzen LDX auch über das vollendete 18. Lebensjahr hinaus erfolgreich ein.

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von sechs Cross-over-Studien belegen, dass die Umstellung von MPH bei nicht zufriedenstellender Wirksamkeit auf Amphetamine im Therapiealltag sinnvoll sein kann, berichtete Prof. Benno Schimmelmann, Hamburg. In einer weiteren Metaanalyse mit insgesamt 3500 Patienten wurde mit LDX durchgängig die stärkste Reduktion der ADHS-Kernsymptome (Effektstärke nach Cohens $d: 1,8$) erzielt, betonte Schimmelmann. Daneben konnten auch Funktionalität und Lebensqualität der Patienten verbessert werden. „Dieser Fundus an klinischen Daten und Erfahrungen aus fünf Jahren Praxis“, so der Hamburger Kinder- und Jugendpsychiater, „machen den wichtigen Stellenwert von LDX in der Therapie der ADHS deutlich“.

Mit zunehmendem Alter verändern sich die Bedürfnisse und Erwartungen der Patienten an die Behandlung. „Während die Anforderungen im Jugend- und Erwachsenenalter steigen, nehmen die unterstützenden Ressourcen in dieser Übergangsphase ab“, betonte Prof. Peter Greven, Berlin. Die lange Wirkung bis in den Abend hinein, so der Experte, kommt vor allem Patienten zugute, die aufgrund beruflicher oder sozialer Aktivitäten einer Wirksamkeit über den gesamten Tag bis in die Abendstunden bedürfen.

KOMMENTAR

Diese sehr vorläufigen Resultate sprechen dafür, dass das – mit hoher Adhärenz und Zufriedenheit – zuhause regelmäßig gespielte Action Game „NeuroRacer“ ADHS-Kerndefizite bessern kann. Die schon 2013 bei älteren Erwachsenen als wirksam erachtete Intervention sollte in größeren Studien mit ADHS-Patienten überprüft werden.

■ Davis NO et al.: Proof-of-concept study of an at-home, engaging, digital intervention for pediatric ADHD. PLoS One 2018; 13(1): e0189749 [Epub 11. Jan.; doi: 10.1371/journal.pone.0189749]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180660

LDX kann ADHS-Patienten in der wichtigen Transition ins Erwachsenenalter die notwendige Therapiestabilität bieten – und so zu besseren Zukunftsperspektiven beitragen. Eine Weiterverordnung von LDX nach Vollendung des 18. Lebensjahres ist möglich, wenn drei Bedingungen erfüllt sind: 1. Die ADHS-Symptome müssen im Erwachsenenalter fortbestehen. 2. Der Jugendliche hat eindeutig von der Therapie mit LDX profitiert. 3. LDX konnte nach Vollendung des 18. Lebensjahres nicht erfolgreich abgesetzt werden. Dazu gehört, dass der Arzt jährlich überprüfen muss, ob die Therapiefortsetzung notwendig ist.

Dr. Klaus-Ulrich Oehler, Würzburg, berichtete von einem langjährig betreuten Patienten, bei dem erst die Umstellung auf LDX im Alter von 16 Jahren die ADHS-Kernsymptomatik wirksam reduzierte und die Emotionalität stabilisierte. Der zuvor angsthaft-depressive und von Zwängen geplagte Jugendliche entwickelte sich sehr positiv, machte ein gutes Abitur und fand – als Bester unter allen Bewerbern – einen qualifizierten Ausbildungsplatz. **JL**

PRESSEKONFERENZ

„5 Jahre Elvanse® bei ADHS: Bilanz und Perspektiven für die Praxis“, Frankfurt, 16. März 2018. Veranstalter: Shire

Lisdexamfetamin: Elvanse®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180468

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter



Prävalenz und Risikofaktoren

Überaktive Blase bei Morbus Parkinson

Patienten mit Morbus Parkinson leiden unter zahlreichen nicht-motorischen Symptomen, darunter auch Beschwerden wie Harndrang und hohe Miktionsfrequenz. Urodynamische Studien ergaben bei den Betroffenen eine hohe Prävalenz an Detrusorhyperaktivität. Die Häufigkeit einer überaktiven Blase (Reizblase) und die Risikofaktoren dafür wurden nun in einer populationsbasierten Kohortenstudie näher untersucht.

In der National Health Insurance Research Database of Taiwan (2000–2010) wurden 4571 Parkinson-Patienten (49,6% Frauen) und 18 255 alters-, komorbiditäts- und geschlechts-gemachte Patienten mit anderen Erkrankungen identifiziert und miteinander verglichen. Die Diagnose einer überaktiven Blase (OAB) wurde nach ICD-9-CM (596.51: hypertone Blase) gestellt.

Im Durchschnitt waren sowohl das Alter der Parkinson-Patienten und der Kontrollen (72,5 vs. 71,8 Jahre) nahezu identisch als auch die Häufigkeit an Komorbiditäten wie benigne Prostatahyperplasie (je 10,4%), Stressinkontinenz (1,25% vs. 1,11%), Diabetes (23,2% vs. 23,3%) und zerebrovaskuläre Krankheiten (je 19,7%). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 5,0 bzw. 5,3 Jahre.

Der Studienhypothese entsprechend wies die Kohorte der Parkinson-Patienten mit 14,5 vs. 6,37 pro 10 000 Personenjahre eine mehr als doppelt so hohe und damit signifikant erhöhte Gesamtinzidenz an OAB auf. Das Risiko war der Regressionsanalyse zufolge bei den Parkinson-Patienten um mehr als das Doppelte erhöht (Hazard Ratio: 2,31; 95%-KI: 1,51–3,52). Das Risiko war besonders hoch bei Parkinson-Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (HR: 2,88) und mit Stressinkontinenz (HR: 3,19). Doch auch nach multivariater Kontrolle (auf diese beiden Diagnosen und zusätzlich auf Diabetes und zerebrovaskuläre Krankheiten)

war das OAB-Risiko bei den Parkinson-Patienten um den Faktor 2,3 erhöht (HR: 2,30; 95%-KI: 1,51–3,51).

Dabei war das Risiko für beide Geschlechter vergleichbar (HR Männer: 2,19; HR Frauen: 2,47). Ein deutlicher Zusammenhang zeigte sich mit der Krankheitsdauer: Die kumulative Inzidenz einer OAB betrug 0,65% im fünften und 1,54% im zehnten Jahr nach der Parkinson-Diagnose. Die Stratifizierung nach dem Alter ergab das höchste OAB-Risiko in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen (HR: 3,65), während es sowohl bei jüngeren (HR: 1,0) als auch bei älteren Patienten (HR: 1,15–1,27) geringer war. **JL**

S Lin FY et al.: Increased risk of overactive bladder in patients with idiopathic Parkinson's disease: Insight from a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2018; 13(3): e0193783 [Epub 2. März; doi: 10.1371/journal.pone.0193783]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180617

Frage 6: Um welchen Faktor war das OAB-Risiko bei den Patienten vs. Kontrollen in der Multivariationsanalyse erhöht?

- ☐ A 2,19
- ☐ B 2,30
- ☐ C 2,47
- ☐ D 2,88
- ☐ E 3,65

Frage 7: Welche Variable erhöhte das OAB-Risiko der Patienten am stärksten?

- ☐ A männliches Geschlecht
- ☐ B weibliches Geschlecht
- ☐ C Alter < 65 Jahre
- ☐ D Alter 65–74 Jahre
- ☐ E Alter > 74 Jahre

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



PDE2A-Inhibitor bessert Kognition

Glutamaterge Dysfunktionen scheinen bei der Schizophrenie eine pathophysiologische Rolle zu spielen. Jetzt verbesserte der selektive, hirn-gängige Phosphodiesterase 2A (PDE2A)-Inhibitor TAK-915 im Tiermodell die experimentell (mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten MK-801) induzierten kognitiven Beeinträchtigungen: 3 und 10 mg/kg KG TAK-915 per os erhöhten die cGMP-Spiegel im Frontalkortex, Hippokampus und Striatum der Ratten. Signifikant gelindert wurden die Defizite im episodischen und Arbeitsgedächtnis der Tiere sowie das Phencyclidin-induzierte soziale Rückzugsverhalten. Diese Modulation des glutamatergen Signalweges könnte bei Schizophrenie einen neuen Therapieansatz darstellen.

Nakashima M et al.: Phosphodiesterase 2A inhibitor TAK-915 ameliorates cognitive impairments and social withdrawal *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 365(1): 179-88v

TNF- α -Hemmer antidepressiv

Im Depressionsmodell entfaltete der peripher applizierte TNF- α -Hemmer Etanercept antidepressive Effekte und förderte die Neurogenese im Hippokampus sowie die GABAerge Plastizität. Dies betraf mehrere durch wiederholte Injektionen von Kortikosteron erzeugte Phänomene: Die Immobilität im forcierten Schwimmtest und die beeinträchtigte Objektklassifizierung und -erinnerung der Tiere wurden normalisiert. Die verringerte Zahl und Vernetzung von Neuronen wurden ebenso auf das Niveau der Kontrollen erhöht wie die reduzierte Bildung des Glykoproteins Reelin und die Expression der GABA β 2/3-Untereinheit auf Zellen des Gyrus dentatus. Somit könnte der TNF- α -Hemmer auf mehreren Ebenen wirken.

Brymer KJ et al.: Peripheral etanercept administration normalizes behavior, hippocampal ... *Front Pharmacol* 2018; 9: 121 [Epub 20. Feb.; doi: 10.3389/fphar.2018.00121]

Butylphthalid bei EAE wirksam

Im MS-Modell der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) reduzierte – das bei ischämischen Hirnläsionen neuroprotektive – D1-3-n-Butylphthalid (NBP) die klinische Progression. Wesentlicher Mechanismus könnte die Unterdrückung der/s PGAM5-induzierten Inflammation/Zelltodes der Mikroglia sein. So wurden die NBP-Wirkungen durch die Re-Expression des Nekroptose-assoziierten Gens PGAM5 wieder aufgehoben. Das aus Sellerie-samen gewonnene NBP scheint bei der MS ein therapeutisches Potenzial zu haben.

Wang Y et al.: Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5 ... *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497(1): 80-6

KOMMENTAR

Ein Morbus Parkinson geht unabhängig von zahlreichen anderen Faktoren mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine OAB einher. Dafür verantwortlich dürften die Parkinson-typischen neurodegenerativen Veränderungen sein, die zu Störungen in Frontalkortex-Basalganglien-Schaltkreisen führen.

Systematische Übersicht



Wie wirksam ist die Radiotherapie bei therapierefraktärer fokaler Epilepsie?

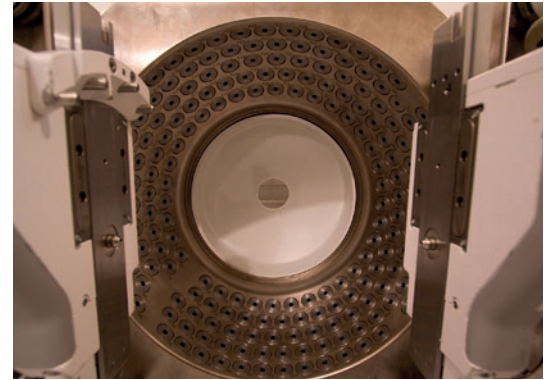
Geschätzte 20–40% der Erwachsenen mit epileptischen Anfällen sind therapieresistent. Mit den Erfolgsaussichten und Risiken einer Bestrahlung von Patienten mit nicht-onkologisch bedingten fokalen Krampfanfällen befasste sich nun ein Team von Maastrichter und Dresdner Radiologen, Neurochirurgen und Onkologen in einer systematischen Übersichtsarbeit.

Die systematische Recherche ergab 170 Studien, von denen nur 16 die erforderlichen methodologischen Qualitätskriterien (nach der adaptierten QUADAS-Checkliste) erfüllten. An den 16 Studien nahmen insgesamt 170 Patienten teil. Sie wurden mit einem breiten Spektrum an Dosen und Fraktionierungen bestrahlt (Einzeldosen von bis zu 25 Gy oder bis zu zwölf fraktionierte Sitzungen mit Einzeldosen von bis zu 3 Gy). Keine Studie führte eine Kontrollgruppe mit.

Zwölf der 16 Studien zeigten einen positiven Effekt der Radiotherapie bzw. stereotaktischen Bestrahlung mittels Gamma knife auf die Anfallshäufigkeit: In ihnen berichteten 25%–95%, durchschnittlich 58% der Patienten ($n = 98$) nach der Intervention nach dem Radiotherapie-adaptierten Engel-Schema nur noch seltene oder keine Anfälle mehr (RAEC-Klasse I und II).

Nebenwirkungen – auch nach Latenzen von mehreren Jahren – waren nicht selten: So litten die Teilnehmer von 12 der 16 Studien häufig unter Kopfschmerz, Übelkeit und/oder Erbrechen, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Gesichtsfelddefekte (Quadrantenanopsie, Hemianopsie) traten in sechs der 16 Studien auf und hatten eine Inzidenz von 14%–59%. Jeder fünfte der bestrahlten Patienten (20%; $n = 34$) bedurfte aufgrund von Strahlennekrosen, Zystenbildung, Ödemen, Hirnhochdruck oder aber persistierenden Krampfanfällen im Verlauf einer chirurgischen Intervention.

Die Autoren ziehen das Fazit, dass die Radiotherapie eine non-invasive Behandlungsoption für Patienten mit medikamentös nicht beherrschbaren fokalen Epilepsien darstellt. Allerdings besteht für die Anfallsreduzierung durch die primäre Bestrahlungstherapie nach



diesem Review lediglich eine Level-IV-Evidenz. Es werden größere prospektive randomisierte Studien gebraucht. **HL**

U Eekers DBP et al.: Evidence on the efficacy of primary radiosurgery or stereotactic radiotherapy for drug-resistant non-neoplastic focal epilepsy in adults: A systematic review. *Seizure* 2018; 55: 83-92

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180618

Frage 8: Insgesamt erreichten wie viele der 170 Patienten eine RAEC-Klasse von I oder II?

- ☐ A 14
☐ B 20
☐ C 25
☐ D 58
☐ E 95

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

Foto: mauritius images

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

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

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

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

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

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

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

- ☐ Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 8 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 69,- Euro (zzgl. 12,20 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Vagusnervstimulation (VNS)

Response mittels HRV vorhersagbar?

Bei Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie wird häufig die Vagusnervstimulation (VNS) eingesetzt, doch ob und wie stark die Patienten ansprechen, ist schwer vorherzusagen. Eine chinesische Forschergruppe untersuchte nun, inwieweit sich die präoperative Herzraten-Variabilität (HRV) als Prognosefaktor für eine Response eignet.

Die Epilepsie kann ictal und interiktal die autonome kardiale Regulation beeinflussen, was sich als Veränderung der HRV ausdrückt. Vor kurzem wurde zur HRV-Beurteilung die (nicht lineare) Multiscale-Entropie(MSE)-Analyse eingeführt. Mit ihr lässt sich auch die Komplexität physiologischer Datensätze über verschiedene Zeitskalen quantifizieren.

63 Epilepsie-Patienten (42 Männer, 21 Frauen) unterzogen sich einer VNS. Vorher wurden ein interiktales und ictales Langzeit-EEG, ein 24-Stunden-EKG sowie ein MRT- oder PET-Bild angefertigt. Während des einjährigen Follow-up blieb die Antiepileptika-Medikation stabil.

Nach Einschalten des VNS-Generators (zwei

Wochen nach der Implantation) wurden die VNS-Settings in zweiwöchigen Intervallen so lange verändert, bis eine Stimulation von 1,0 mA erreicht wurde. Bei jeder Nachuntersuchung wurde die Stromstärke schrittweise um 0,2–0,3 mA erhöht, bis entweder die Anfälle um mehr als 50% reduziert werden konnten (= Ansprech-Kriterium), der Patient die VNS nicht mehr tolerierte oder 3,5 mA erreicht wurden.

Wie erwartet, wiesen die Patienten gegenüber 50 gesunden Kontrollen signifikant niedrigere Werte für mittlere RR, SDNN, RMSSD, pNN50, VLF, LF, HF und TP auf (*s. Textkasten*). 55 Patienten (87,30%) hatten auf die VNS angesprochen, 34 (53,97%) wurden am Ende als Responder eingestuft. Neun Patienten (14,29%) waren nach einem Jahr anfallsfrei.

Hinsichtlich der linearen HRV-Parameter unterschieden sich ansprechende und nicht-ansprechende Patienten nicht signifikant, wohl

aber in der nicht-linearen MSE-Analyse: Responder zeigten hier präoperativ signifikant höhere Werte für RMSSD (41 vs. 27, $p = 0,001$), pNN50 (15,54 vs. 6,94, $p = 0,001$), VLF (147 vs. 107, $p = 0,028$), LF (686 vs. 465, $p = 0,026$), HF (843 vs. 355, $p = 0,001$) und TP (1678 vs. 924, $p = 0,005$). Zudem waren die LF/HF-Werte bei ihnen signifikant niedriger (1,21 vs. 1,66, $p = 0,040$) als bei den Non-Respondern.

Laut ROC-Analyse hatten in der MSE die Bereiche 6–20 die stärkste Aussagekraft zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern. Bei einem Cut-off-Wert von 16,82 betrug die Sensitivität 94,5%, die Spezifität 87,5%. Bei der traditionellen HRV-Analyse erwies sich RMSSD als der aussagekräftigste Prädiktor. Hier lagen Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-off-Wert von 30 msec bei 79,4% bzw. 72,4%. Die Autoren betonen, dass die präoperative nicht-invasive HRV-Analyse durch lineare und MSE-Auswertung die Optimierung der Patientenselektion erlaubt und so unnötige VNS bei potenziellen Non-Respondern vermieden werden können.

GS

KOMMENTAR

Erläuterungen zur MSE: Die Analyse des Zeitbereichs umfasste das mittlere RR-Intervall (mittlere RR), die Standardabweichungen (SD) des RR-Intervalls (SDNN), die Quadratwurzel des Mittelwertes der Quadratsumme der Differenz zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD) sowie den Anteil der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden (NN50), dividiert durch die Gesamtzahl der RR-Intervalle (pNN50).

SDNN liefert globale Informationen über alle Komponenten, die während des Aufzeichnungszeitraums zur HRV beitragen. RMSSD und pNN50 spiegeln die parasympathische Kontrolle der Herzfrequenz wider. Mittels Fast Fourier Transformation werden die vier Hauptspektralkomponenten berechnet: Gesamtleistung (TP; 0,0033–0,40 Hz) sowie Leistung im Very Low Frequenz-Bereich (VLF; 0,0033–0,04 Hz), Niederfrequenz (LF; 0,04–0,15 Hz) und Hochfrequenz (HF; 0,15–0,40 Hz). Die VLF-Komponente gilt als Hauptdeterminante der körperlichen (vermutl. sympathisch bedingten) Aktivität. Die LF-Komponente reflektiert sowohl die sympathische als auch die parasympathische HR-Kontrolle, während die HF-Komponente als (Atmungs-vermittelter) Marker der vagalen Aktivität dient. Das Verhältnis LF/HF steht für das globale sympatho-vagale Gleichgewicht bzw. die sympathische Aktivität.

Enzyminduzierende Antiepileptika

CAVE: Netzhaut- und Nierengefäße leiden

Die bei vielen Patienten notwendige antiepileptische Langzeittherapie kann die Atherosklerose großer Gefäße fördern. Eine taiwanische Arbeitsgruppe fand jetzt auch eine erhöhte Rate mikroangiopathischer Veränderungen in Netzhaut und Niere.

120 Epilepsie-Patienten (18–60 Jahre) erhielten seit durchschnittlich 17,8 Jahren in Mono- oder Kombinationstherapie Lamotrigin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Topiramat, Phenobarbital, Levetiracetam, Vigabatrin und Gabapentin. Die zur Bestimmung der Durchmesser der retinalen Arterien und Venen eingesetzte optische Kohärenztomographie (OCT) zeigte bei den Patienten gegenüber 40 gesunden Kontrollen eine signifikant stärkere Verengung der Retinalvenen (z. B. links: 86,2 vs. 88,3 μm ; $p = 0,001$). Darüber hinaus ergab das Albumin/Kreatin-Verhältnis im Urin vermehrt mikrovasculäre Nephropathien (Mikroalbuminurie-Rate > 30 g/mg: 11,7% vs. 0%).

Regressionsanalytisch fanden sich für die Retinalvenen-Verengung als mögliche Risikofaktoren die Dauer der Antiepileptika (AED)-

Gabe ($p = 0,001$) bzw. der Therapie mit enzyminduzierenden AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ($p < 0,001$) sowie hohe Kreatinin-Serumwerte ($p = 0,005$). Zur Mikroalbuminurie schienen vor allem erhöhte Konzentrationen an Triglyzeriden ($p = 0,001$) und hochsensitivem C-reaktiven Protein ($p = 0,023$) beizutragen.

Dass gerade die Dauertherapie mit enzyminduzierenden AED mit einem erhöhten Risiko für mikrovaskuläre Schäden an Retina und Niere einhergeht, sollte den Autoren zufolge im klinischen Alltag durchaus die AED-Wahl beeinflussen.

HL

Chen NC et al.: Risk of microangiopathy in patients with epilepsy under long-term antiepileptic drug therapy. *Front Neurol* 2018; 9: 113 [Epub 12. März.; doi: 10.3389/fneur.2018.00113]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180665



www.dgppn.de

Zum 16. Mal loben die DGPPN und das Aktionsbündnis Seelische Gesundheit den Anti-Stigma-Preis aus. Bewerben können sich Initiativen und Organisationen, die sich für eine nachhaltige Integration von Menschen mit psychischen Erkrankungen einsetzen. Der mit 10 000 Euro dotierte Preis wird auf dem DGPPN-Kongress im Nov. 2018 verliehen.



www.bastagegenstigma.de

Gegen Diskriminierung und Stigmatisierung psychisch Erkrankter setzt sich schon seit 2001 BASTA ein. Die Anti-Stigma-Kampagne betreibt Schulungen, Kulturveranstaltungen und Pressearbeit. Aktuell wird auf der Website das umstrittene Bayerische Psychisch-Kranken-Hilf-Gesetz (PsychKHG) diskutiert.



www.irremenschlich.de

Der trialogisch orientierte Verein „Irre menschlich Hamburg e.V.“ organisiert Informations-, Begegnungs- und Präventionsprojekte zu allen Aspekten von „seelischer Gesundheit, psychischer Erkrankung und Anderssein“, u. a. für Gesundheitsmitarbeiter, Jugendhelfer, Lehrer, Polizisten und Journalisten.

Heimbewohner mit Demenz und Depression

Verbessern Analgetika den Schlaf?

Studien weisen darauf hin, dass eine adäquate Schmerzbehandlung den Schlaf von Pflegeheimbewohnern verbessern kann. Nun wurde in Norwegen Placebo-kontrolliert untersucht, ob die Langzeitbehandlung mit Analgetika den Schlaf dementer Pflegeheimbewohner mit komorbider Depression verbessern kann.

In die Doppelblindstudie wurden zwischen 2014 und 2016 106 dauerhaft in 47 Pflegeheimen lebende Senioren eingeschlossen. Alle litten nach MMST (≤ 20 Punkte) unter einer Demenz und nach der Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD; ≥ 8 Punkte) unter einer begleitenden Depression. Ihre Schmerzen wurden mit der etablierten Mobilization-Ob-



servation-Behavior-Intensity-Dementia-2 Pain Scale (MOBID-2) erfasst. Das Durchschnittsalter der 106 Teilnehmer (76% Frauen) betrug 85,5 Jahre. Die meisten waren schwer dement (durchschnittlicher MMST-Wert: 7,6 Punkte). Ihr durchschnittlicher MOBID-2-Score betrug 2,8 und ihr CSDD-Wert 11,2 Punkte.

57 Teilnehmer wurden einer aktiven Schmerztherapie und 49 Placebo zugeteilt. Die nicht analgetisch Vorbehandelten erhielten nach Randomisierung entweder oral Paracetamol (3 g/d) oder Placebo. Die Vorbehandelten wurden zu einem Buprenorphin- (max. 10 $\mu\text{g}/\text{h}/7\text{d}$) oder Placebo-Pflaster randomisiert. Die Schlafqualität wurde initial und in Woche

13 über jeweils sieben Tage kontinuierlich mittels Aktigraphie erfasst. 48 Patienten schieden bis zum Studienende aus – teils aufgrund von Nebenwirkungen.

Wider Erwarten ergab sich in keinem der primären Wirksamkeitsparameter ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention: Weder Gesamtschlafzeit (Total sleep time, TST) noch Schlaffeffizienz (SE), Einschlaf latenz, nächtliche Wachzeiten, frühmorgendliches Erwachen oder Gesamtschlafzeit am Tage hatte sich durch Analgetika bzw. Optimierung gegenüber Placebo deutlich gebessert.

Auch Post-hoc-Subgruppenanalysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen aktiver Schmerzbehandlung und Placebo-Gabe bei den 46 Patienten mit initialem MOBID-2-Score ≥ 3 Punkte und bei den 90 Patienten mit initial sehr schlechter Schlafqualität ($\text{SE} < 85\%$). Nur eine Auswertung fiel positiv aus: Patienten, die das Buprenorphin-Pflaster erhielten, zeigten im Vergleich mit den mit Paracetamol behandelten Patienten eine signifikante Zunahme an TST und SE ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$): Diese stieg von 508,7 auf 580,6 Minuten bzw. von 68,7% auf 77,4%.

JL

R Blytt KM et al.: Long-term pain treatment did not improve sleep in nursing home patients with comorbid dementia and depression: a 13-week randomized placebo-controlled trial. *Front Psychol* 2018; 9: 134 [Epub 13. Feb.; doi: 10.3389/fpsyg.2018.00134]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180620

Frage 9: Welcher Parameter besserte sich durch die Analgetika-Gabe bzw. Optimierung vs. Placebo im Gesamt(!)kollektiv?

- ☐ A Gesamtschlafzeit
- ☐ B Schlaffeffizienz
- ☐ C Einschlaf latenz
- ☐ D nächtliche Wachzeiten
- ☐ E keine Antwort ist richtig

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

KOMMENTAR

Patienten mit einer Demenz können vorhandene Schmerzen oft nicht mehr adäquat kommunizieren und äußern diese oft indirekt z. B. als Reizbarkeit/Aggression, Umherwandern und Schlafstörungen. Letztere können sich allerdings mit depressionsbedingten Schlafproblemen überschneiden. In der aktuellen Doppelblindstudie – eine Aktigraphie-Substudie des „Efficacy of Pain Treatment on Depression in Patients with Dementia – A Randomized Clinical Trial of Efficacy: DEP.PAIN.DEM.“ – hatte die Langzeitgabe von Paracetamol gegenüber Placebo keine signifikanten Effekte auf den Schlaf. Dass sich unter dem Buprenorphin-Pflaster (vs. Paracetamol) die TST und SE verbesserten, lässt zumindest bei einigen Patienten einen Nutzen durch hochpotente Analgetika erkennen.

Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GfI.

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

www.neuro-depesche.de

1 2

3

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

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

**Die für Sie relevanten Inhalte
finden Sie im Handumdrehen:**

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

Morbus Huntington

Lebenserwartung sinkt, Suizidrisiko steigt

An der Universität Oslo wurde anhand zweier Register untersucht, inwieweit die Lebenserwartung von Patienten mit Chorea Huntington (Huntington's disease, HD) verringert ist und woran die Patienten sterben. U. a. fand sich unter den männlichen Patienten ein um fast das Doppelte erhöhtes Risiko für vollendete Suizide.

Von 1986–2015 wurden die Daten der Norwegian Cause of Death Registry (NCDR) und des Centre for Rare Disorders (CRD) ausgewertet und mit Bevölkerungsdaten verglichen ($n = 1\,290\,582$). Es verstarben 559 bzw. 439 HD-Patienten. Das durchschnittliche Sterbealter in der HD-Gruppe betrug 63,9 (NCDR) bzw. 61,7 (CRD) Jahre, gegenüber 76,9 Jahren in der Bevölkerung. Der Unterschied von 13,3 Jahren war hoch signifikant ($p < 0,0001$). Dabei ergab sich – anders als in der Bevölkerung, in der Frauen eine um knapp sieben Jahre höhere Lebenserwartung hatten als Männer –

zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede. Zudem konnte der in der norwegischen Bevölkerung zwischen 1986 und 2015 verzeichnete signifikante Anstieg der Lebenserwartung bei den Patienten mit HD nicht festgestellt werden.

Todesursache war bei 73,5% der HD-Patienten die HD selbst. Weitere Gründe waren kardiovaskuläre Krankheiten (10,2%), Krebs (4,3%) und Atemwegserkrankungen (3,8%).

Ein vollendeter Suizid war bei den HD-Patienten deutlich häufiger die Todesursache als in der Bevölkerung (2,3% vs. 1,3%). Suizide ver-

KOMMENTAR

Bisherige Studien zur Lebenserwartung von HD-Patienten ergaben stark abweichende Resultate. Diese norwegische Registerauswertung zeigt eine um mehr als 13 Jahre verringerte Lebenserwartung – wobei die Frauen gegenüber der Bevölkerung besonders viele Lebensjahre verloren. Darüber hinaus schlug sich die in den letzten 30 Jahren erreichte Verlängerung der Lebenserwartung bei den HD-Patienten nicht nieder. An einem Suizid verstarben norwegische Männer mit HD gegenüber der Bevölkerung etwa doppelt so häufig.

übten vermehrt insbesondere männliche HD-Patienten (3,7% vs. 1,9%; $p = 0,036$) (Frauen: 1,0% vs. 0,7%; $p = 0,518$). **HL**

■ Solberg OK et al.: Age at death and causes of death in patients with Huntington disease in Norway in 1986-2015. *J Huntingtons Dis* 2018; 7(1): 77-86

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180659

Spinale Muskelatrophie

Neue Perspektiven mit Nusinersen

Den Kenntnisstand zu Genetik, Diagnostik und Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) legten Experten bei der 62. DGKN-Jahrestagung dar. Im Fokus des von Biogen unterstützten Satellitensymposiums standen die neuen Perspektiven der Therapie der 5q-assoziierten SMA mit Nusinersen.

Die SMA wird in vier Typen eingeteilt, erläuterte Prof. Dr. Peter Claus, Hannover: SMA I als schwerste Form setzt vor der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten ein. Die motorische Entwicklung ist stark eingeschränkt. „Bisher lag die Lebenserwartung bei unter zwei Jahren“, so Claus. „Wir hoffen, dass sich dies nun nach der Einführung von Nusinersen ändern wird.“ Kinder mit SMA II erkrankten im Alter von 6–18 Monaten. Sie lernen zu sitzen, können üblicherweise aber weder gehen noch stehen. Typ III und IV manifestieren sich jenseits der ersten 18 Monate. Die Betroffenen können stehen und gehen, haben eine annähernd normale Lebenserwartung, leiden aber unter muskulären Schwächen und diversen Funktionseinschränkungen.

Das Antisense-Oligonukleotid wird mit vier intrathekalen Injektionen innerhalb von 63 Tagen aufdosiert. Danach erfolgt eine Erhaltungstherapie mit einer Injektion alle vier Monate. In der Studie ENDEAR ($n = 121$) zur SMA I (Erkrankungsbeginn vor dem 7. Lebensmonat) überlebten unter Nusinersen 84% der Kinder

vs. 61% unter Placebo, so Prof. Dr. Thomas Meyer, Berlin. 68% vs. 39% hatten ein ereignisfreies Überleben. Nach der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) sprachen 51% vs. 0% an. „Der Unterschied ist nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch ausgesprochen relevant“, sagte Meyer. „Die Substanz war gut verträglich“. In CHRISH zur SMA II ($n = 126$) führte Nusinersen bei älteren Kindern nach 15 Monaten u. a. zur hochsignifikanten Besserung der motorischen Fähigkeiten um durchschnittlich 4,9 Punkte der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFSMS) ($p = 0,0000001$). Ebenfalls „klinisch sehr bedeutsam“, so Meyer. Diesen Resultaten entsprechend ist der Zusatznutzen von Nusinersen laut G-BA bei SMA I „erheblich“, bei SMA II „beträchtlich“.

Der Zusatznutzen von Nusinersen ist auch bei SMA-III- bzw. -IV-Patienten aufgrund zu weniger Daten derzeit nicht quantifizierbar. Entscheidend ist hier der Erwartungshorizont, so Meyer. Während die Frühtherapie am besten wirkt, geht es im Erwachsenenalter gene-

rell darum, die Progression abzumildern. Doch es erfolgt hier vor allem „eine individuelle Konzeption der Behandlungsziele“, wie Meyer betonte. Es geht nicht zuletzt um den Lebensentwurf und die Autonomie der Patienten.

Über ihre praktischen Erfahrungen mit Nusinersen berichtete Dr. Claudia Wurster, Ulm. „Wir haben Daten für Kinder bis 12 Jahre, für ältere Kinder und Jugendlichen noch nicht.“ Derzeit werden in einem interdisziplinären Setting 28 Patienten mit SMA behandelt, 7 mit Typ I, 12 mit Typ II und 9 mit Typ III (3, 6 bzw. 9 beatmet). „Wir machen momentan keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters, Typs, Schweregrads und der SMA“, betonte sie. Dies entspricht auch der Zulassung von Nusinersen zur Behandlung aller 5q-assoziierten SMA. Wie Wurster bestätigte, erlernen Kinder mit SMA I wichtige motorische Meilensteine wie Stehen und Gehen, ältere Patienten erlangen eminent wichtige funktionelle Besserungen. Bisher traten keinerlei schwerwiegende Komplikationen auf. Jetzt müsse von den Neurologen herausgefunden werden, welche Patienten in welchem Alter in welchen Aspekten am besten von der Therapie profitieren. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Neue Perspektiven in der Therapie der Spinalen Muskelatrophie (SMA)“, 62. Jahrestagung der DGKN, Berlin. 15. März 2018. Veranstalter: Biogen

Nusinersen: Spiranza®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180662

Schon eine Zigarette am Tage ist zu viel

Auch geringster Nikotinkonsum erhöht das Schlaganfallrisiko

In einer systematischen Übersicht und Metaanalyse wurden die Risiken für einen Schlaganfall und eine koronare Herzkrankheit (KHK) bei einem Konsum von nur ein bis fünf Zigaretten quantifiziert. Die Gefährdung war ganz erheblich größer als erwartet: Anscheinend gibt es für den Nikotinkonsum nach unten keine Sicherheitsgrenze.

In einer Medline-Recherche (1946–2015) wurden 55 Publikationen zu 141 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt mehr als drei Mio. Teilnehmern identifiziert, in denen die Wahrscheinlichkeiten (Hazard Ratios etc.) für eine KHK und/oder einen Schlaganfall bei Rauchen (1, 5 oder 20 Zigaretten täglich) gegenüber Nichtrauchern beziffert worden waren. Primärer Endpunkt war der Anteil der wenig Konsumierenden am Exzess-Risiko der Vielraucher.

Für einen Schlaganfall betrug das gepoolte relative Risiko (RR) der Männer bei Auswertung aller Studien beim Rauchen einer Zig. täglich 1,25 und bei 20 Zig. täglich 1,64. Bei ausschließlicher Betrachtung aller Studien, in denen die Risiken auf mehrere Variablen (Alter, Cholesterinwerte und andere potenziell beitragende Faktoren) adjustiert worden waren, lag das RR für einen Schlaganfall bei 1,30 bzw. 1,56. Bei den Frauen betrugen die entsprechenden gepoolten RR für einen Schlaganfall bei einer Zig. täglich 1,31 und bei 20 Zig. täglich 2,16

(adjustierte RR 1,46 bzw. 2,42). Das Exzess-Risiko für einen Schlaganfall bei einer/fünf Zigarette/n täglich lag bei 41%/52% (Männer) bzw. 34%/44% (Frauen) des Risikos derjenigen Personen, die 20 Zig. täglich rauchten. Und nach Mehrfachadjustierung war das RR sogar noch höher: z. B. betrug es bei einer Zig. täglich 64% (Männer) bzw. 36% (Frauen).

Für die KHK-Risiken ergaben sich ganz ähnliche Zahlen: Hier betrug das gepoolte RR der Männer für eine KHK bei einer Zig. 1,48 und bei 20 Zig. 2,04 (RR in Studien mit Mehrfachadjustierung 1,74 bzw. 2,27). Für Frauen betrugen die entsprechenden gepoolten RR für eine KHK bei einer Zig. täglich 1,57 und bei 20 Zig. täglich 2,84 (adjustierte RR: 2,19 bzw. 3,95). Das KHK-Exzess-Risiko bei einer Zig. lag bei 46% (M) bzw. 31% (F) des Risikos unter 20 Zig. – und bei Mehrfachadjustierung sogar 53% (M) bzw. 38% (F).

JL

K Hackshaw A et al.: Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ 2018; 360: j5855 [Epub 24. Jan.; doi: 10.1136/bmj.j5855]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/180621

Frage 10: Wie hoch war das gepoolte RR für einen Schlaganfall bei den Männern (in allen bzw. in adjustierten Studien) bei einer Zigarette täglich?

- ☐ A 1,25 bzw. 1,30
- ☐ B 1,48 bzw. 2,04
- ☐ C 1,56 bzw. 1,64
- ☐ D 1,74 bzw. 2,27
- ☐ E 2,19 bzw. 3,95

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



Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellingner

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

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

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

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

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2018 vom 1. Okt. 2017

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.

€ 69 zzgl. € 12,20 Inlandsporto;

Auslandsporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2018



KOMMENTAR

Schon das Rauchen einer Zigarette am Tag erhöht die Gefahr für eine KHK und/oder einen Schlaganfall ganz erheblich (bei Frauen stärker als bei Männern): Das Risiko steigt keineswegs linear an, es beträgt statt zu erwartender 5% bei einer Zigarette täglich schon etwa 25% bis 50% des Risikos der Raucher, die 20 Zigaretten am Tage konsumieren. Anders als vielleicht bei Krebserkrankungen gibt es also offenbar keine Schwelle, unterhalb derer diese Gesundheitsgefahren vernachlässigbar wären. Die klinische Implikation liegt auf der Hand: Um KHK und Schlaganfall vorzubeugen, sollte der Zigarettenkonsum nicht reduziert, sondern definitiv gestoppt werden.

PHARMA NEU

Ocrelizumab bei PPMS und RMS

■ Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche) ist bislang das einzige zugelassene verlaufsmodifizierende MS-Medikament bei (frühen) primär progredienter MS (PPMS). In der ORATORIO-Studie reduzierte Ocrelizumab vs. Placebo das Risiko für eine nach 12 bzw. 24 Monaten bestätigte Behinderungsprogression signifikant um 24% bzw. 25%. Ebenso signifikant verringerte es das Gesamtvolumen der Hirnläsionen im T2-gewichteten MRT sowie den Verlust des Hirnvolumens. Ocrevus® ist seit Jan. 2018 außerdem zugelassen zur Therapie der aktiven schubförmigen MS (RMS): Die Studien OPERA I und II zeigten gegenüber Interferon beta-1a (s.c.) signifikante Effekte auf die Behinderungsprogression. Die jährliche Schubrate wurde reduziert, die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des NEDA-Status (+64% bzw. +89%) erhöht.

THERAPIEOPTIONEN

Safinamid wirkt auf Motorik und NMS

■ Das bei Parkinson-Patienten im mittleren bis fortgeschrittenen Stadium als Zusatztherapie eingesetzte Safinamid (Xadago®, Zambon) kann aufgrund seines dualen (dopaminergen und anti-glutamatergen) Wirkmechanismus die motorischen Kardinalsymptome und die On-Off-Fluktuationen positiv beeinflussen sowie nicht-motorische Beschwerden (NMS) – darunter Schmerzen, Denkfähigkeit – verringern und die Lebensqualität verbessern. In SETTLE erhöhte sich die tägliche

On-Zeit der Patienten unter Safinamid nach 24 Wochen um 1,4 h (vs. 0,5 h unter Placebo) – mit paralleler Reduktion der täglichen Off-Zeit. Auch die Gesamtmotorik hatte sich versus Placebo signifikant gebessert. Die Effekte auf die NMS werden der Modulation der Natrium- und Calciumkanäle zugeschrieben, die die überschießende Glutamat-Freisetzung reduzieren. Um das Potenzial optimal auszuschöpfen, kann bzw. sollte Safinamid bei den ersten unter L-Dopa auftretenden symptomatischen Verschlechterungen verordnet werden.

Spastik-Zulassung für XEOMIN® erweitert

■ Das Incobotulinumtoxin-A-Präparat Xeomin® (Merz) kann nach aktueller Zulassungserweiterung zur symptomatischen Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen unabhängig von der Ätiologie eingesetzt werden. Das einzige komplexproteinfreie Botulinum Neurotoxin Typ A-Präparat kann nun außer bei Ellbogenbeugung, gefausteter Hand, Handgelenkbeugung etc. mit einer Gesamtdosis von bis zu 500 Einheiten auch bei spastischer Schulter bzw. der betroffenen Schultermuskulatur verwendet werden. Basis dafür sind die Ergebnisse der TOWER-Studie, in der durch schrittweise Erhöhung der Gesamtdosis von Incobotulinumtoxin A mehr spastische



"OF COURSE CONFIDENTIALITY IS VERY IMPORTANT, BUT WE HAVE TO BE TOLD WHAT THIS CASE IS ABOUT."

Die nächste Neuro-Depesche

Kongressbericht: **70. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN)**, Los Angeles 21.–28. April 2018

CME: Vergleich mit atypischen **Antipsychotika**: Ist Haloperidol bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gefährlicher?

Medikamentenübergebrauchs-**Kopfschmerz**: Welche Patienten sind besonders gefährdet?

Patienten mit **Parkinson-Syndrom**: Stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen?

CME: 20-Jahres-Daten der ARIC-NCS-Studie: Kognitive Verschlechterung und **Demenz** bei Patienten mit Vorhofflimmern

Muster behandelt und mehr individuelle Therapieziele erreicht wurden, ohne dass das Risiko für Nebenwirkungen erhöht wurde. Xeomin® ist in Deutschland außerdem zugelassen zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus und zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente.

STUDIENDATEN

Impulstherapie der MS mit Alemtuzumab

■ Ohne kontinuierliche Einnahme von MS-Medikamenten kann die Impulstherapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®, Genzyme) nachhaltig die Schubrate reduzieren, die Behinderungsprogression verlangsamen und den Hirnvolumenverlust bremsen. Die als zwei (5- bzw. 3-tägige) Behandlungsphasen im Jahresabstand erfolgende Gabe des Anti-CD52-Antikörpers führte in der Langzeitstudie TOPAZ zu anhaltenden Therapieeffekten: So blieb die jährliche Schubrate bei den RRMS-Patienten der Phase-III-Studien CARE-MS-I- und -II mit 0,13 und 0,14 auch in Jahr 7 sehr gering. Zudem zeigte sich die Behinderung nach EDSS über die sieben Jahre mehrheitlich stabil oder verbesserte sich. Die unter Alemtuzumab erzielte Verlangsamung der Hirnatro-

phie-Zunahme setzte sich in TOPAZ fort: U. a. sank der mediane jährliche Hirnparenchymverlust bei den CARE-MS-I-Teilnehmern von 0,59% im ersten auf 0,16% im siebten Jahr, also auf das Niveau Gesunder (0,2–0,4%) – obwohl 59% der Patienten keine weitere immunmodulatorische Behandlung erhalten hatten.

PERSPEKTIVE

Fremanezumab zur Migräne-Prävention

■ Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des noch nicht zugelassenen, gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichteten Antikörpers Fremanezumab (TEVA) in der Migräne-Prävention belegen die Ergebnisse aktueller Studien. In einer Phase-II-Studie kam es bei Patienten mit episodischer Migräne (EM) unter einmal monatl. Fremanezumab (225 bzw. 675 mg) zu einer schon ab der ersten Therapiewoche signifikanten Reduktion der monatlichen Migräne-Tage. Eine Phase-III-Studie zur chronischen Migräne (CM) ergab unter Fremanezumab (pro Quartal bzw. einmal monatlich) einen durchschnittlichen Rückgang der Tage mit mindestens moderater Kopfschmerzschwere um 4,3 bzw. 4,6 Tage (Placebo: 2,5 Tage). Die Zulassung für Fremanezumab zur Prävention der EM und CM ist schon bei der EMA beantragt.

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

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



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

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



Kennziffer: ND42018

VNR: 2760909007820750010

Einsendeschluss: 10.06.2018

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Welche drei Antidepressiva ...	S. 7	☐	☐	☐	☐	☐
2. Welche Parameter waren ...	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
3. Wie hoch war die ...	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
4. Welche der folgenden ...	S. 11	☐	☐	☐	☐	☐
5. Wie viele Migräne-Patienten ...	S. 16	☐	☐	☐	☐	☐
6. Um welchen Faktor ...	S. 19	☐	☐	☐	☐	☐
7. Welche Variable erhöhte ...	S. 19	☐	☐	☐	☐	☐
8. Insgesamt erreichten wie viele ...	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
9. Welcher Parameter besserte ...	S. 22	☐	☐	☐	☐	☐
10. Wie hoch war das ...	S. 25	☐	☐	☐	☐	☐

F

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatzusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

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

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit **XADAGO**¹⁻³



XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- ▶ **erhöht** die tägliche On-Zeit signifikant²
- ▶ **verbessert** motorische und nicht-motorische Funktionen signifikant^{2,31}
- ▶ **kontrolliert** Dyskinesien signifikant³

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



Gewinner des
HEALTH:ANGEL AWARD

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

1. Borghain R, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Movement Disorders 2014; 29(2):229-237. 2. Anand R, et al. First long-term (two-year) controlled study to evaluate treatment with safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. Presented at American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, USA, 9-16 April 2011. Poster P05.287. 3. Schapira AH, et al. Safinamide add-on to L-dopa: a randomized, placebo-controlled, 24-week global trial in patients with Parkinson's disease (PD) and motor fluctuations (SETTLE). Presented at American Academy of Neurology, 65th Annual Meeting, San Diego, 16-23 March 2013. Poster P01.062. 31. Bonuccelli U. Effects of Safinamide on Motor Complications and Pain in Advancing Parkinson's disease – Post Hoc Analyses of Pivotal Trials. European Neurological Review 2015; 10(2):176-81.

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbli. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. / tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew. störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschmerz, Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visuall. störung, 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, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmus, 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 Urinanalysenwerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchospasmus, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkälämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Siedlerung, Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythroptose, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillendödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf., arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasmus, Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm., Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopecie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatox., Ekchymose, lichenoidale Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis, Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigner Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimitteiwirkksamk., 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 niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Stand: August 2017. Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Str. 99, 10707 Berlin.