18. Jahrgang, 18. November 2015

11/2015

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater

DGN-Kongress 2015

Schon zum 88. Mal veranstaltete die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) ihren Kongress. Welche Themen standen in Düsseldorf im Vordergrund?

Kongressbericht **Seite 13**

SSRI plus Stimulans?

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde untersucht, inwieweit eine Augmentation der SSRI-Therapie mit Methylphenidat bei geriatrischer Depression helfen kann.

Am J Psychiatry **Seite 27**

Epilepsie

Bei konvulsivem Status epilepticus mit der Zweitlinientherapie nicht zögern.

Epilepsy Res Treat **Seite 8**

Angsterkrankungen

Sehr große Metaanalyse: Medikamente sind den Psychotherapien klar überlegen.

Int Clin Psychopharmacol **Seite 21**

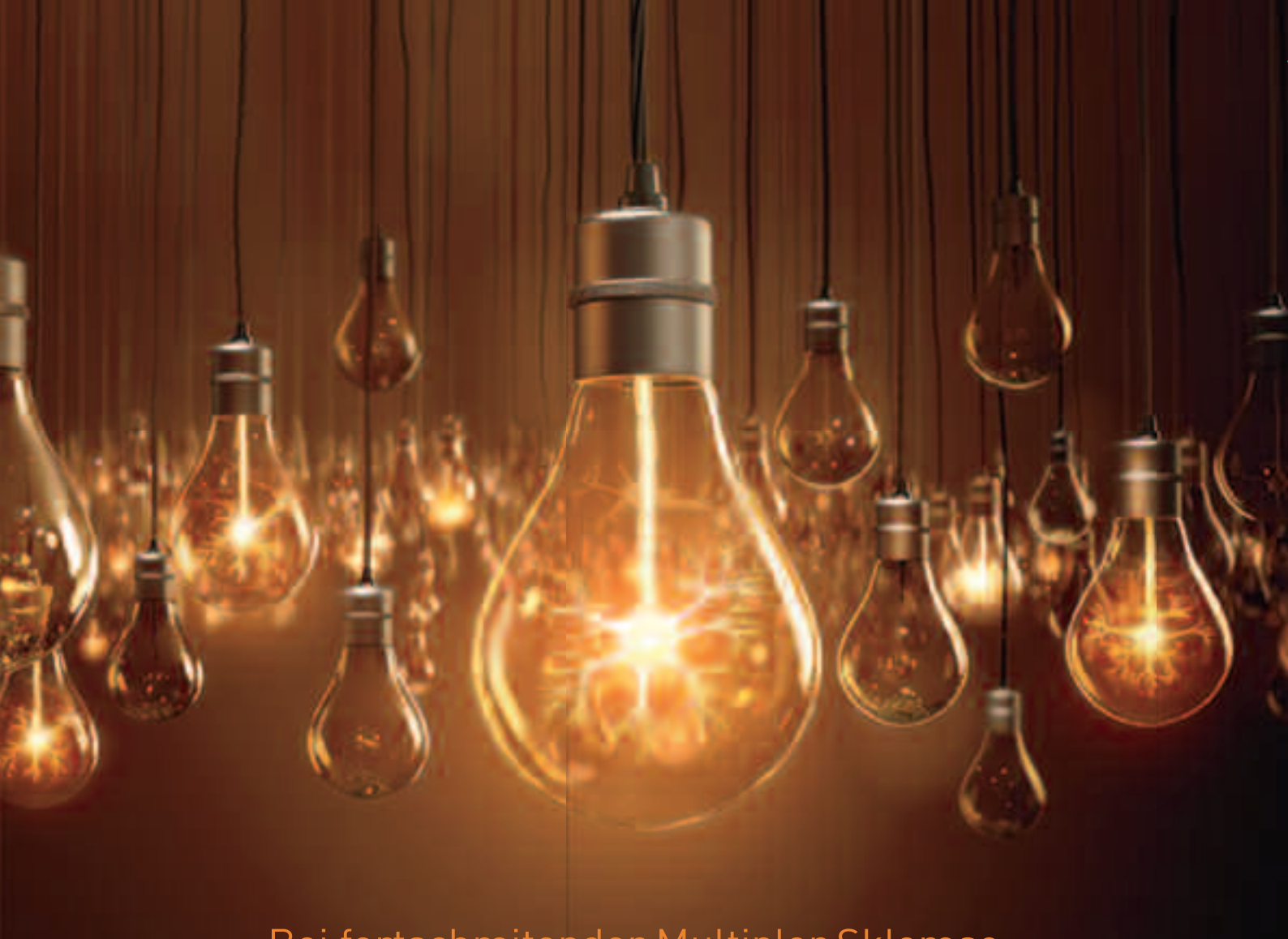
Multiple Sklerose

Dysphagie bei MS-Patienten deutlich unterschätzt: Ein Drittel ist betroffen.

Neurol Sci **Seite 23**

Zertifizierte CME Fortbildung

ÄRZTEMUSTER-ANGEBOTE IM HEFT



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

Weitere Informationen erhalten Sie unter msdiseaseactivity.com.

© 2015 F. Hoffmann-La Roche LTD Mai 2015

Roche

Sterben lassen oder nicht?

Liebe Leserin, lieber Leser,
ich bin es nicht unbedingt gewohnt, mich als konservativ zu betrachten, doch die eher traditionell orientierte Entscheidung des Bundestages gegen eine „geschäftsmäßige Sterbehilfe“ finde ich angebracht. Es gibt Berichte, nach denen die Liberalisierung, z. B. in den Niederlanden, dazu geführt hat, dass ältere Menschen ihren Angehörigen (u. a. finanziell) nicht mehr zur Last fallen und aus diesem Grund sterben möchten. Das kann es nicht sein! Die gesetzliche Neufassung wirft aber auch viele Fragen auf, Stellungnahmen von Fachorganisationen finden Sie unter den Internetadressen, die wir Ihnen diesmal in unserem SITE-SEEING vorstellen (S. 21).

Auch in dieser Ausgabe befasst sich ein Beitrag mit der Medien-beherrschenden Flüchtlingsproblematik. Erntet Deutschland weltweit (moralische) Anerkennung für die Aufnahme einer so großen Zahl von Kriegsflüchtlingen, so ist es mit der Unterbringung und Versorgung mit dem Lebensnotwendigen ja nicht getan. Neben Fragen der Integration steht aus medizinischer Sicht doch besonders die Frage nach der psychischen Gesundheit der häufig stark traumatisierten Menschen im Raum. Hier verhalten sich kanadische Ärzte beispielhaft, indem sie sich in Flüchtlingszentren auf die Behandlung von posttraumatischer Belastungsstörung, Angst und Depression vorbereiten (S. 6) – auch wenn die Zahl von 25 000 Flüchtlingen in Kanada natürlich eine andere Dimension hat als hierzulande.

Immer mehr von Ihnen, geneigte Leserinnen und Leser, reichen ihre CME-Antworten online ein, dazu möchten wir Sie hiermit noch einmal ausdrücklich ermuntern. Und wenn Sie dann auf www.neuro-depesche.de sind, können Sie sich auch gern in unserem umfassenden Artikelarchiv umsehen.

Das Team der Neuro-Depesche wünscht Ihnen nun für die November-Ausgabe, die übrigens auch beim diesjährigen DGPPN-Kongress in Berlin ausliegt, eine anregende Lektüre.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

NEU

Ihre Stimmung hat sich gebessert.

Doch den Einkauf haben sie noch immer vergessen.

Welche kognitiven Einschränkungen liegen bei Erwachsenen mit ADHS vor? Die Beeinträchtigungen sind vielfältig und offenbar ausgesprochen heterogen.

Seite 14

Mostert JC et al.: Cognitive heterogeneity in adult attention.... Eur Neuropsychopharmacol 2015; pii: S0924-977X(15)00263-1 [Epub 21. Aug.; doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.010]

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bessert die Depression von Parkinson-Patienten – und interessanterweise zugleich die motorischen Symptome.

Seite 23

Xie CL et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis...Neurol Sci 2015; 36(10): 1751-61

DIE DRITTE SEITE

Wissenschaft und Wirtschaft: IQ-Vorhersage für das Jahr 2060 **6**

Syrische Flüchtlinge in Kanada: „Psychische Gesundheit hat oberste Priorität“ **6**

EPILEPSIE

▶ **CME:** Generalisierter konvulsiver Status epilepticus: Nicht mit der Zweitlinientherapie zögern **8**

Fieberkrämpfe bei Kindern: Eisenmangel als Risikofaktor **9**

Nicht-interventionelle EPOS-Studie: Frühe Add-on-Therapie mit ESL im Praxisalltag **9**

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

▶ **CME:** Perinataler Hirninfarkt – Wie stark belastet die Situation die Familie? **10**

▶ **CME:** CAVE: Ischämischer Insult – Rezidivgefahr durch alle Antidepressiva **10**

KONGRESS

88. Kongress des Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 23. bis 26. September 2015 **13**

ADHS

▶ **CME:** Erwachsene mit ADHS: Es herrscht „kognitive Heterogenität“ **14**

VARIA

Welche Optionen gibt es? Pharmakotherapie der Narkolepsie **16**

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP): IVIG verbessert Kraft und Beweglichkeit **16**

ANGSTSTÖRUNGEN

▶ **CME:** Sehr große Metaanalyse: Welche Angsttherapie ist wie wirksam? **21**

SCHIZOPHRENIE

Kortikale Faltung in der MRT: Gyrifikations-Index als Marker der Krankheitsschwere? **22**

Umfassende Wirkung von Aripiprazol-Depot: Auch die Lebensqualität der Patienten steigt **22**

PARKINSON-SYNDROME

▶ **CME:** Repetitive transkranielle Magnetstimulation: rTMS bessert die Depression – und zugleich die Motorik **23**

Neue Biomarker für frühes Parkinson-Stadium? **23**

Freezing: Deutsches FOG-Questionnaire validiert **24**

Schmerzen bei Morbus Parkinson: Fixkombination bessert belastende Symptome **24**

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Depressive Verhaltensmerkmale: Monitoring mit dem Smartphone möglich **26**

Therapie der Depression mit Agomelatin: Metaanalysen belegen den hohen Stellenwert **26**

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE:

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

©GFI. Der Medizin-Verlag

In mehreren Commonwealth-Ländern wurde jetzt der Alkoholkonsum schwangerer Frauen untersucht. Es wird deutlich mehr getrunken als angenommen.

Seite 28

O'Keeffe LM et al.: Prevalence and predictors of alcohol use during pregnancy: findings from international multicentre cohort studies. BMJ Open 2015; 5(7): e006323 [Epub: 6. Juli; doi: 10.1136/bmjopen-2014-006323]

▶ **CME:** Geriatrische Depression: SSRI plus Stimulans überlegen wirksam **27**

▶ **CME:** Depression bei Jugendlichen: Kann intensiver Sport die Symptome lindern? **27**

SUCHT

▶ **CME:** Überraschend häufig: Zu viel Alkohol in der Schwangerschaft **28**

MULTIPLE SKLEROSE

Bei MS-Patienten unterschätzt: Dysphagie bei mindestens einem Drittel **30**

ECTRIMS 2015: Teriflunomid reduziert Hirnatrophie-Zunahme – Alemtuzumab auch über fünf Jahre effektiv **30**

Langfristige Kontrolle der MS-Aktivität: Neue Daten zu DMF und pegyliertem IFNβ-1a **31**

Ältere versus jüngere MS-Studien: Behinderungszunahme wird immer geringer **32**

B-Zell-fokussierter Therapieansatz: Ocrelizumab bei RRMS und PPMS erfolgreich **32**

STENO **8**

IM FOKUS **18**

SITE-SEEING **21**

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG **28**

BESTELLCOUPON **31**

IMPRESSUM **32**

MED-INFO **34**

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

Titelbilder: ®decade3d – Fotolia.com, ©magann – Fotolia.com; Fotos auf den Seiten 4 und 5: ©freshidea – Fotolia.com, ©mauritius images, ©Barbara Pheby – Fotolia.com

NEU

Brintellix®
das neue multimodale Antidepressivum

Ihre Stimmung hat sich gebessert.

Doch den Einkauf haben sie noch immer vergessen.

Wirkt robust **antidepressiv** [1–8]

Bessert signifikant **kognitive Funktionen***, [1,9] wie **Konzentrations-** und **Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisprobleme** und **Planungsschwierigkeiten** [6]

Wirkt **multimodal** [10]

Vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil [11]

10 mg Einstieg 1 x täglich 10 mg bei Erwachsenen**, [1]

NEU Brintellix® vortioxetin

Weiter denken bei Depression

***Im Rahmen depressiver Episoden, untersucht mit DSST und UPSA. ****Unter 65 Jahren**
1. Brintellix® Fachinformation, Stand: Juni 2015. **2.** Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(15): 589–600. **3.** Boulenger JP, et al. J Psychopharmacol. 2012; 26: 1408–1416. **4.** Katona C, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(4): 215–223. **5.** Jacobsen PL, et al. Poster presented at 29th CINP, June 2014, Canada. **6.** McIntyre RS et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Oct; 17(10): 1557–1567. **7.** Montgomery SA, et al. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2014; 29: 470–482. **8.** Boulenger JP, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2014; 29(3): 138–149. **9.** EPAR Brintellix®. **10.** Nutt DJ. J Psychopharmacol. 2009; 23(4): 343–345. **11.** Baldwin DS et al. The safety and tolerability of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adults with major depressive disorder. Poster presented at IFMAD, Monaco, November 2013.

Brintellix® 5 mg Filmtabletten, Brintellix® 10 mg Filmtabletten, Brintellix® 15 mg Filmtabletten (nur Österreich), Brintellix® 20 mg Filmtabletten, Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Vortioxetin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172). **Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung** (nur Deutschland), **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält Vortioxetinlactat entsprechend 20 mg Vortioxetin. 1 Tropfen enthält 1 mg Vortioxetin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Tropfen enthält 4,25 mg Ethanol. Sonstige Bestandteile: Hydroxypropylbetadex, Ethanol (96 %), Gereinigtes Wasser. **ATC-Code:** N06AX26 **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Nebenwirkungen:** Die häufigste NW war Übelkeit. NW waren für gewöhnlich leicht od. mittelschwer u. traten innerh. d. ersten 2 Behandlungswochen auf. Die NW waren i. A. vorübergehend u. führten gewöhnlich nicht zu e. Therapieabbruch. Gastrointestinale NW, wie z. B. Übelkeit, traten b. Frauen häufiger auf als bei Männern. Psychiatrische Erkrank.: Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10): Abnorme Träume; Erkrank. d. Nervensystems: Häufig: Schwindelgefühl, Häufigk. nicht bekannt: Serotonin-Syndrom; Gefäßerkrankung: Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100): Hitzegefühl; Erkrank. d. Gastrointestinaltr.: Sehr häufig (≥ 1/10): Übelkeit, Häufig: Diarrhö, Obstipation, Erbrechen; Erkrank. d. Haut u. d. Unterhautzellgew.: Häufig: Pruritus, einschl. generalisierter Pruritus; Gelegentlich: Nächtliche Schweißausbrüche. Klasseneffekt (SSRIs und TCAs): Erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Pat > 50 J. ▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. Deutschland **Verschreibungspflichtig:** Weitere Informationen siehe Fachinformation. Örtlicher Vertreter: Lundbeck GmbH, Ericusspitze 2, D-20457 Hamburg. Österreich **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtlicher Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Dresdner Straße 82, A-1200 Wien. **Stand der Information:** Juni 2015

Lundbeck UNTERNEHMEN ZNS

Wissenschaft und Wirtschaft

IQ-Vorhersage für das Jahr 2060

Psychologen aus Chemnitz haben die Veränderungen des durchschnittlichen IQ US-amerikanischer Schüler in den letzten vier Dekaden analysiert und die Entwicklung auf die kommenden Jahrzehnte extrapoliert. Danach wird der IQ in den USA im Jahre 2060 um durchschnittlich drei Punkte gestiegen sein, ethnische Minoritäten holen auf. Schüler asiatischer Ethnien lassen die anderen immer weiter hinter sich.

Nach den Resultaten des National Assessment of Educational Progress (NAEP) zur kognitiven Leistungsfähigkeit, an der zuletzt 50 000 Studenten teilgenommen hatten, wurde die Veränderung zwischen 1971 und 2012 berechnet. Berücksichtigt wurden dabei demographische Trends und Projektionen. Als Referenz wurde der durchschnittliche, anhand eines Cognitive Ability Scores für Schreiben/Rechnen „kalkulierte IQ“ der größten Teilnehmergruppe gesetzt: Weiße Schüler hatten danach 1978/80 bzw. 2012 einen IQ von 100 bzw. 102,28. Der IQ bei den Schwarzen bertrug 81,46 bzw. 91,14, bei den Hispaniern 86,92 bzw. 93,60 und bei den Asiaten 100,89 bzw. 105,05 (durchschnittl: 97,27 bzw. 98,88; Zunahme: +1,61 IQ-Punkte).

Das „optimistische” Modell für 17-jährige Studenten (NAEP-Zeitraum 1978/80 bis 2012) zeigte eine Zunahme des IQ auf 103 Punkte im Jahre 2060. Der zu erwartende durchschnittliche Anstieg pro Dekade liegt demnach bei 0,76 (bzw. bei 0,45 IQ-Punkten in einem „pessimistischen” Modell). Das Aufholen bei den Minoritäten trägt dabei im Durchschnitt mit 2 (der 3) IQ-Punkte bei, adjustiert auf das stärkere Wachstum dieser Bevölkerungsgruppen ca. 1 IQ-Punkt. Im Einzelnen werden die Werte 2060 für weiße Schüler 104,51, für schwarze 98,05, für hispanische 100,99 und für asiatische Schüler 113,05 betragen (Durchschnitt: 103,17).

Die Auswertung nach Ethnien im „optimistischen“ Modell ergab, dass sich die IQ-Unterschiede zwischen Weißen und Schwarzen (von 11,1 auf 6,5 Punkte) sowie zwischen Weißen und Hispaniern (von 8,7 auf 3,5 Punkte) 2060 etwa halbieren werden. Dagegen wird sich die Differenz zwischen Weißen und Asiaten verdreifachen (von 2,8 auf 8,5 Punkte). Dies gipfelt in einer – relativ kleinen – Spitzengruppe asiatischer Schüler mit einem IQ von ca. 113. **JL**

S Rindermann H, Pichelmann S: Future cognitive ability: US IQ prediction until 2060 based on NAEP. PLoS One 2015;10(10): e0138412 [Epub 13. Okt.; doi: 10.1371/journal.pone.0138412]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151429

KOMMENTAR

Angesichts zunehmend komplexerer beruflicher Anforderungen wird die IQ-Zunahme um drei Punkte dringend gebraucht, so die Autoren. Allerdings ist die Zunahme im Vergleich mit den Jahrzehnten vor 1972 mit international 2–3 IQ-Punkten pro Dekade „enttäuschend“. Nicht zuletzt weisen die Autoren auf „knallharte“ ökonomische Konsequenzen hin. So lassen sich die Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten u. a. in Erhöhungen der Arbeitsproduktivität ausdrücken: International betrachtet korrespondiert ein IQ-Punkt mehr mit zusätzlichen 810 US-Dollar pro Kopf und Jahr. Intelligenz punktet also auch im Hinblick auf den globalen Konkurrenzdruck.

Syrische Flüchtlinge in Kanada

„Psychische Gesundheit hat oberste Priorität“

Die kanadische Regierung hat sich verpflichtet, etwa 25 000 Kriegsflüchtlinge aus Syrien aufzunehmen. Kanadische Ärzte bereiten sich auf die Herausforderung vor.

Der an der Flüchtlingsklinik Crossroads Clinic in Toronto arbeitende *Meb Rashid* ist Mitbegründer der „Canadian Doctors for Refugee Care“. Er steht schon in Kontakt mit Lifeline Syria, um die zu erwartenden Behandlungen zu koordinieren. Das Wichtigste ist es, so *Rashid*, „uns um die psychische Gesundheit zu kümmern”. Er erwartet ein hohe Zahl von Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung und Depression. Die meisten Flüchtlinge sind außerdem krank vor Sorge um ihre Angehörigen in Syrien – bei Telefonaten hören sie im Hintergrund oft Schüsse und Explosionen.

„Wenn ich mich auf eine Sache fokussieren müsste, wäre es mit Sicherheit die psychische Gesundheit“, ist auch die Meinung von *Kevin Pottie*, der Co-Chair der „Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health” und Gründungsdirektor der „Immigrant Health Clinic of Ottawa“ ist. Er hat Flüchtlingslager im Libanon und in Jordanien besucht und nimmt an, dass die meisten, wenn nicht alle Flüchtlinge traumatisiert sind, viele haben Folterungen hinter sich. *Pottie* warnt davor, die Betroffenen zu früh zu retraumatisieren, wie es bei einem sofortigen Screening auf psychische Störungen passieren würde. Er möchte Empathie und Beistand bieten und warten, bis die Flüchtlinge für eine Bearbeitung ihrer Schrecken bereit sind.

Mit diesem Ansatz wurden an der „Mosaic Refugee Health Clinic“ in Calgary in den letzten Monaten bereits Erfahrungen mit einigen Flüchtlingsfamilien gesammelt. Klinikleiterin *Annalee Coakley*: „Üblicherweise bauen wir in den ersten Sitzungen Vertrauen auf, und erst später befassen wir uns mit Aspekten der psychischen Gesundheit.“ In einigen Fällen sei die Traumatisierung allerdings so nah an der Oberfläche, dass sie sich unerwartet Bahn bricht, insbesondere, wenn die Familienmitglieder in Einzelgesprächen sind, so *Coakley*. Hinzu kommt, dass die verängstigten Flüchtlinge den ihnen fremden Institutionen nicht trauen.

Sorgen machen sich die engagierten Ärzte aber um die Finanzierung der Betreuung einer so großen Zahl von Flüchtlingen. Sie befürchten, dass nicht alle Kosten durch das privatfinanzierte Interim Federal Health Program gedeckt sein werden. Allerdings überwiegt der Optimismus. Neben einer speziellen Einrichtung in Vancouver wurde jüngst eine Flüchtlingsklinik in Halifax gegründet. „Es besteht eine unglaubliche Hilfsbereitschaft unter den Kanadiern und sicher auch in der Gesundheitsszene“, bekräftige *Rashid*, die sicherstellen wird, „dass die Flüchtlinge die Versorgung erhalten, die sie brauchen”. **JL**

S Colborne M: Syrian refugees' mental health is top priority. CMAJ 2015 [Epub 2. Nov.; doi:10.1503/cmaj.109-5183]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151430

Foto: ©mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

JETZT HANDELN.
EFFEKTIV BEHANDELN.

TYSABRI®:

54 % Reduktion der Behinderungsprogression vs. Placebo[1*]

68 % Reduktion der jährlichen Schubrate vs. Placebo[1]

92 % Reduktion der mittleren Anzahl an Gd+-Läsionen vs. Placebo[1]

TYSABRI®
(natalizumab)

DAS ZIEL IM BLICK

1-Polman CH et al. NEJM 2006; 354: 899 – 910
* Anhaltend über 24 Wochen

TYSABRI® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Wirkstoff:** Natalizumab. **Zusammensetzung:** Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab (300 mg Natalizumab pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Natriumchlorid, Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** indiziert für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Patientengruppen: erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat oder erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML); Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind); Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat; Bekannte aktive Malignome (Ausnahme: Basaliom); Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Nebenwirkungen:** Häufig: Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber, Abgeschlagenheit; Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML); Selten: Opportunistische Infektionen; Einzelfälle: leberbezogene Ereignisse, Wirkungen auf Labortests. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich. **Stand:** Juli 2013.

TY GER 0410

Biogen

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

1,5 Millionen TB-Tote

29-10-2015: Tuberkulose (TB) ist zusammen mit HIV/AIDS die weltweit führende Ursache von infektionsbedingten Todesfällen. Im Global Tuberculosis Report 2015 der WHO wird gegenüber 1990 ein Rückgang der TB-Toten um 47% konstatiert, dennoch sind 2014 noch 1,5 Millionen Menschen daran gestorben (HIV/AIDS: 1,2 Millionen). Seit der Aufstellung der Millennium Development Goals im Jahre 2000 wird ein jährlicher Rückgang um 1,5% verzeichnet. 2014 sind schätzungsweise 9,6 Millionen neue TB-Infektionen aufgetreten, 54% davon in China, Indien, Indonesien, Nigeria und Pakistan. Noch bleiben mehr als ein Drittel der Fälle undiagnostiziert (und unbehandelt).

Smartphones für Zweijährige

02-11-2015: Pädiater fanden heraus, dass insbesondere Kinder aus armen Familien und Minoritäten in immer früherem Alter mit Smartphones, Tablets und anderen Internet-fähigen Geräten umgehen. Die Befragung von 350 Eltern ergab, dass bereits unter den Vierjähigen drei Viertel ein mobiles Internetgerät besitzen. Nur 3,4% der (Klein-)Kinder hatten noch nie ein derartiges Gerät benutzt. 92% der unter Einjährigen hatten schon mit einem solchen Gerät „gespielt", und 43,5% nutzen es täglich, um Spiele zu spielen, Apps zu benutzen und Videos anzuschauen. Unter den bis zu Zweijährigen waren dies schon 76,6%.

Strom aus Fäkalien

04-11-2015: Das Institute for Water, Environment and Health der U.N. ist dabei, eine umweltfreundliche Technologie zu entwickeln, mit der sich aus menschlichen Fäkalien mithilfe von Bakterien Biogas zur Stromerzeugung generieren lässt. Einer Studie zufolge ließe sich weltweit genug Energie gewinnen, um 130 Millionen Haushalte zu versorgen. Die Verarbeitung der Fäkalien würde zudem die hygienischen Bedingungen verbessern. Derzeit defäzieren etwa eine Milliarde Menschen im Freien.

Cholera im Nahen Osten

09-11-2015: Wie die UNICEF meldet, breiten sich Cholera-Erkrankungen vom Irak ausgehend auf Syrien, Kuwait und Bahrain aus. Nach den ersten Fällen westlich von Baghdad im September haben sich inzwischen weit über 2000 Menschen infiziert (darunter 20% Kinder). Im Irak sind bereits sechs Personen gestorben. Die Situation könnte sich im Dezember massiv verschärfen, wenn Millionen von schiitischen Pilgern in das irakische Kerbala kommen, um am Trauertag Arbaeen teilzunehmen.

Generalisierter konvulsiver Status epilepticus

Nicht mit der Zweitlinientherapie zögern

Finnische Neurologen untersuchten in einer retrospektiven Analyse, welche Faktoren für die schnelle bzw. verzögerte Beendigung eines generalisierten konvulsiven Status epilepticus (GCSE) ausschlaggebend sind. Besonders wichtig ist offenbar der schnelle Wechsel auf die Zweitlinientherapie.

Konsekutiv waren in einer Klinik 70 GCSE-Patienten im Alter über 16 Jahren zwei Jahre lang behandelt worden. Eine Status-Beendigung war in drei Stufen definiert: a) Freiheit klinischer Anfallszeichen, b) das Erreichen eines Burst-Suppression-Musters im EEG und c) die Wiedererlangung des Bewusstseins. Die Intervalle bis zum Eintreten dieser drei Endpunkte ergaben das quantitative Maß für die Verzögerung der SE-Beendigung. Außerdem wurden zahlreiche andere Parameter auf ihren prognostischen Wert untersucht.

Die Verzögerungen bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins als unzweifelhaftestes Zeichen des SE-Endes korrelierte jeweils signifikant mit dem Intervall bis zur Gabe der Zweitlinientherapie, wie z. B. Fosphenytoin ($p = 0{,}027$), bis zum Auftauchen einer Burst-Suppression ($p = 0{,}005$) und bis zur klinischen Anfallsfreiheit ($p = 0{,}035$).

Interessanterweise bestanden darüber hinaus zwischen der Beendigung des GCSE und weiteren Faktoren keine signifikanten Korrelationen: weder mit dem Alter der Patienten noch dem Epilepsie-Typ, der Schwere des SE nach dem Status Epilepticus Severity Score (STESS), etwaigen Anfällen in der 48-h-Periode vor dem SE, der Art des SE-Beginns oder den Effekten der Erstlinienmedikation.

Nachdem das Kriterium der klinischen Anfallsfreiheit sehr unzuverlässig ist (da der Status im EEG bei bis knapp der Hälfte der Patienten fortbesteht), schlagen die Autoren vor, vermehrt die Burst-Depression als Marker für das SE-Ende einzusetzen. **JL**

S Kämppi L et al.: Delays and factors related to cessation of generalized convulsive status epilepticus. Epilepsy Res Treat 2015; 591279 [Epub 10. Aug.;doi: 10.1155/2015/591279]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151409

KOMMENTAR

Zeitliche Verzögerungen im medikamentösen Behandlungsablauf, insbesondere längere Intervalle bis zum Einsatz der Zweitlinientherapie, scheinen einen stärkeren Einfluss auf den Erfolg der GCSE-Beendigung zu haben als zahlreiche andere „etablierte" Outcome-Prädiktoren, z. B. schlechtere Ergebnisse bei höherem Alter. Die Vermeidung von zu langen Wartezeiten im gestuften Schema scheint der effektivste Weg zu sein, die SE-Behandlung zu verbessern.

Zertifizierungsfrage 1: Welcher der folgenden Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf die endgültige GCSE-Beendigung?

- ☐ **A** Patientenalter
- ☐ **B** Epilepsietyp
- ☐ **C** SE-Schwere
- ☐ **D** Wirkung der Erstlinienmedikation
- ☐ **E** Intervall bis zur Gabe der Zweitlinienmedikation

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ©St.Op. – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Fieberkrämpfe bei Kindern

Eisenmangel als Risikofaktor

Forscher fanden in einer prospektive Fall-Kontroll-Studie einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fieberanfällen im frühen Kindesalter und einem Eisenmangel.

Von 100 Kindern (sechs bis 60, median 25,6 Monate alt) litt eine Hälfte unter Fieber ohne epileptische Anfälle, die andere hatte mindestens einen Fieberanfall erlebt. In 36 der 50 Fälle waren es leichte Anfalle (< 15 Min., einmal in 24 h), die keine neurologischen Defizite hinterließen. Von den übrigen 14 Kindern hatten 12 eine komplexere Form mit mehrmals in 24 h einsetzenden, mehr als 15 Min. dauernden und mit neurologischen Beeinträchtigungen verbundenen fokalen Anfällen, bei zwei Kindern handelte es sich um einen febrilen Status epilepticus (SE).

Ein Eisenmangel (hier Ferritin < 30 ng/ml) war bei den Kindern mit Fieberanfällen deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe (4% vs. 24%; $p = 0{,}004$). Der mediane Ferritin-Wert war signifikant niedriger (42,8 vs. 58,3 ng/ml; $p = 0{,}02$), die Totale Eisenbindungskapazität (TEBK) deutlich höher (267 vs. 243 µg/dl; $p = 0{,}04$).

Bei den zwölf Kindern mit komplexeren Fieberanfällen betrugen die durchschnittlichen Ferritin-Werte 30 vs. 89 ng/ml und die TEBK 292,92 vs. 232,08 µl/dl. In dieser Gruppe hatten 50% einen Eisenmangel. Ein einziger anderer Risikofaktor fand sich für die familiäre Neigung für Fieberanfälle (46% vs. 4% bei den Kontrollen; $p < 0{,}001$). **NW**

Papageorgiou V et al.: Association between iron deficiency and febrile seizures. Eur J Paediatr Neurol 2015; 19(5): 591-6

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151353

Nicht-interventionelle EPOS-Studie

Frühe Add-on-Therapie mit ESL im Praxisalltag

Real-World-Studien sind wichtig, um Informationen zu einem Medikament aus der und für die Praxisroutine zu erhalten. Die europäische EPOS-Studie liefert diese jetzt für das Antiepileptikum Eslicarbazepinacetat (ESL). Diskutiert wurden die Resultate auf einem von Eisai veranstalteten Fachpressegespräch auf dem DGN-Kongress in Düsseldorf.

Die nicht-interventionelle Studie Eslicarbazepine acetate in Partial-Onset Seizures (EPOS) wurde in sieben europäischen Ländern an 219 Patienten mit fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung durchgeführt. Mit 104 Teilnehmern stammt fast die Hälfte des Kollektivs aus Deutschland, informierte *Prof. Martin Holtkamp*, Berlin. Die Anfälle der Patienten waren unter einer Monotherapie mit Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat oder Carbamazepin aber nicht ausreichend kontrolliert, so dass eine frühe Add-on-Therapie mit ESL eingeleitet wurde. Primärer Endpunkt war die Retentionsrate nach sechs Monaten, die *Holtkamp* als relevant charakterisierte, da sie Wirksamkeit und Verträglichkeit widerspiegelt.

Nach dem halben Jahr waren im Gesamtkollektiv mit 82% noch sehr viele Patienten bei der Add-on-Therapie mit ESL geblieben. Auch die übrigen Ergebnisse waren positiv: Nach dieser Zeit wurde ein Ansprechen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥ 50%) bei ebenfalls 82%, Anfallsfreiheit sogar bei rund 40% erreicht. In der Gruppe deutscher Patienten war die Retentionsrate mit 86% nach sechs Monaten noch höher als im Gesamtkollektiv. Dies reflektiert *Holtkamp* zufolge die gute Anfallskontrolle und das günstige Verträglichkeitsprofil von ESL. Nach sechs Monaten lag die Ansprechrate hier bei 86%, und 45% wurden komplett anfallsfrei.

Die Verträglichkeit war sowohl im Gesamt- als auch im deutschen Kollektiv gut. Schwere Nebenwirkungen waren selten; am häufigsten wurden Schwindel, Kopfschmerzen, Fatigue und Hyponatriämie berichtet.

ESL wurde in den kontrollierten zulassungsrelevanten Studien erst relativ spät im Krankheitsverlauf der Patienten eingesetzt. Die EPOS-Ergebnisse sprechen dafür, das Antiepileptikum auch in der frühen Zusatztherapie als vorteilhaft zu bewerten. **KA**

PRESSE-ROUNDTABLE

„Update Epilepsie: Neue Daten und Therapiestrategien", 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. Sept. 2015. Veranstalter: Eisai.

Eslicarbazepinacetat: Zebinix®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151060

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

Sie lesen Qualität

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

Ihr Urteil ist uns wichtig.
Bitte nehmen Sie teil!

LA-MED
Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.

Perinataler Hirninfarkt

Wie stark belastet die Situation die Familie?

Ein perinataler Hirninfarkt und die resultierenden neurologischen Probleme bedeuten für die Eltern zunächst großes Leid. In welchem Maß die Pflegesituation das Familienleben belastet und bei den betreuenden Personen Depressionen hervorruft, wurde jüngst in einer kanadischen Studie erforscht.

Die Daten aus einer großen Bevölkerungsstudie umfassten 103 Elternteile im Alter von median 39,2 Jahren. Alle versorgten in ihrem Haushalt ein nach einem perinatalen Hirninfarkt neurologisch beeinträchtigtes Kind im Alter von durchschnittlich 7,5 Jahren. Pflegende Hauptkraft waren zu 73,8% die Mütter, nur 26,2% der Väter kümmerten sich um die Pflege des Kindes.

Berücksichtigt wurden beim Kind die Schwere des Zustands, kognitive Defizite und Verhaltensstörungen. Bei den Eltern wurden mit verschiedenen Skalen (darunter dem spezifischen APSP Parental Outcome Measure, POM) sechs psychosoziale Variablen überprüft: Angst, Stress, soziale Unterstützung, Qualität der Partnerschaft sowie Schuld- und Schamgefühle.

Für eine elterliche Depression (nach der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) waren die Krankheitsschwere des Kindes sowie eigene Angstzustände, mangelnde soziale Unterstützung und Schuldgefühle unabhängige Prädiktoren. Für das Familienleben (nach dem Pediatric Quality of Life Inventory Family Impact Module, PedsQL FIM) waren dies ebenfalls der Zustand des Kindes, insbesondere aber Stress und Beziehungsprobleme.

Bei der Suche nach Mediatoren zwischen kindlichem Zustand, psychosozialen Variablen und Depression fanden sich einzig Schuldgefühle als unabhängiger Prädiktor für eine mütterliche Depression. **NW**

KOMMENTAR

Ärzte sollten der durch das pflegebedürftige Kind stark belasteten Familie geeignete Strategien zur Angst- und Stressbewältigung sowie eheliche Beratung und psychologische Unterstützung vermitteln. Insbesondere wenn Eltern sich die Schuld an der Situation ihres Kindes geben, scheint dies eine Depression zu fördern.

K Bemister TB et al.: Predictors of caregiver depression and family functioning after perinatal stroke. BMC Pediatr 2015; 15: 75 [Epub: 25. Juli; doi: 10.1186/s12887-015-0397-5]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/150914

Zertifizierungsfrage 2:
Kein(!) unabhängiger Prädiktor für elterliche Depression war

- ☐ **A** kindliche Krankheitsschwere
- ☐ **B** Angstzustände
- ☐ **C** unzureichende soziale Unterstützung
- ☐ **D** Beziehungsprobleme der Eltern
- ☐ **E** Schuldgefühle

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de.

CAVE: Ischämischer Insult

Rezidivgefahr durch alle Antidepressiva

Antidepressiva können bei Schlaganfallpatienten offenbar das Risiko für ein Rezidiv erhöhen. Welcher Antidepressiva-Typ besonders riskant ist, und um welche Apoplex-Formen es sich bevorzugt handelt, wurde jetzt in einer großen Studie analysiert.

In die repräsentative Kohortenstudie wurden 16 770 Patienten (> 20 Jahre) aufgenommen, die zwischen 2000 und 2009 einen Insult erlitten hatten. 4695 (28%) waren trizyklische Antidepressiva (TZA; n = 1814 [38 %]), SSRI (n = 661; [14 %]), Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-I; n = 95 [2 %]) und „andere Antidepressiva“ verschrieben worden.

Während des Follow-up (63 715 Personenjahre) ereigneten sich 3769 erneute Hirninfarkte. Das (adjustierte) Rezidivrisiko wurde in allen Antidepressiva-Klassen erhöht, für die Gesamtgruppe um 42% (Hazard Ratio: 1,42; 95%-KI: 1,24–1,62). Die Gefährdung betraf insbesondere einen ischämischen Schlaganfall (HR: 1,48; 95%-KI 1,28–1,70), weniger einen hämorrhagischen Insult (HR: 1,22; 95%-KI: 0,86–1,73).

Die differenzielle Analyse zeigte, dass das Rezidivrisiko unter (einer Monotherapie mit) SSRI um 31% (HR: 1,31; 95%-KI: 1,00–1,73) höher war als bei Nicht-Einnahme eines Antidepressivums, unter TZA um 41% (HR, 1,41; 95%-KI: 1,14–1,74), 41% unter MAO-I (HR, 1,41; 95%-KI: 0,76–2,63) und bei „anderen Antidepressiva-Klassen“ um 46% (HR: 1,46; 95%-KI: 1,15–1,84). Mit 84% besonders stark war die Gefahr eines erneuten Hirninfarkts bei Patienten, die Antidepressiva-Kombinationen erhalten hatten (HR: 1,84; 95%-KI: 1,04–3,25).

Erhielten die Teilnehmer seit Längerem Antidepressiva, war das Risiko für einen erneuten Schlaganfall geringer (HR 1,23) als bei erstmaliger Einnahme (HR 1,57). Ein beträchtlicher Unterschied im Rezidivrisiko ergab sich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern (HR: 1,70 vs. 1,20; $p = 0,01$). **NW**

S Juang HAT et al.: Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study. BMC Neurol 2015; 15: 86 [Epub 5. Juni; doi: 10.1186/s12883-015-0345-x
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/150772

Zertifizierungsfrage 3:
Das Rezidivrisiko war erhöht um

- ☐ **A** 31% unter SSRI
- ☐ **B** 46% unter TZA
- ☐ **C** 84% unter „anderen Antidepressiva“
- ☐ **D** 42% unter MAO-I
- ☐ **E** 41% unter Antidepressiva-Kombinationen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de.

Foto: ©mauritius images

©GFI. Der Medizin-Verlag

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

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

Merck Serono

Merck Serono ist eine Sparte von Merck

MERCK

NOAKs: CHMP empfiehlt Dabigatran-spezifisches Antidot

Idarucizumab kurz vor Zulassung

In der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) bestätigen umfangreiche Real-World-Daten die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran (Pradaxa®). Dies schilderten Experten zu diesem ersten Vertreter der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten Oralen Antikoagulanzien (NOAK) auf einem von Boehringer Ingelheim unterstützten interdisziplinären Schlaganfall-Symposium beim DGN-Kongress 2015. Vorgestellt wurden auch die Daten zu dem ersten umfangreich klinisch geprüften NOAK-Antidot, dem spezifisch die Dabigatran-Wirkung aufhebenden Idarucizumab (Praxbind®). Am Tag nach dem Symposium empfahl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA die Zulassung dieses Antidots in der EU.

„Wenn unter Antikoagulation Einblutungen ins Gehirn auftreten, besteht für den Patienten eine Wahrscheinlichkeit von über 50%, daran zu versterben", erläuterte *Prof. Martin Grond*, Siegen. NOAKs haben die Sicherheit in der Gerinnungshemmung deutlich erhöht. Zu Dabigatran existieren umfangreiche Daten aus Studien über bis zu sechs Jahre *(siehe Textkasten rechts)*.

Dabigatran im klinischen Alltag

Wie *Grond* berichtete, bestätigen umfangreiche Registerdaten aus der ganzen Welt das aus Studien bekannte günstige Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Dabigatran. Beispielsweise ergaben Analysen der US-amerikanischen FDA (n > 134 000; Nachbeobachtung 37 500 Patientenjahre) gegenüber Warfarin bei nvVHF eine um 20% reduzierte Rate ischämischer Schlaganfälle (Hazard Ratio: 0,80; $p = 0{,}02$) und 66% weniger intrakranielle Blutungen (HR: 0,34; $p = 0{,}001$); die Mortalität wurde um 14% reduziert (HR: 0,86; $p = 0{,}006$). Mit großem Abstand zu den drei übrigen NOAKs stehen zu Dabigatran „Daten aus der klinischen Praxis von über 250 000 Patienten zur Verfügung", so *Grond* in Düsseldorf, „es ist eben auch schon am längsten von allen NOAKs auf dem Markt". Eigentliche Herausforderung sei das Notfallmanagement von Blutungen antikoagulierter Patienten. „Die baldige Verfügbarkeit eines Antidots für Dabigatran", weiß *Grond*, „wird die Therapie mit diesem NOAK noch sicherer machen".

Erstes spezifisches Antidot

Für Dabigatran hat Boehringer Ingelheim das spezifische Antidot Idarucizumab entwickelt. Das humanisierte Antikörperfragment (Fab) bindet nur am Dabigatran-Molekül und hebt dessen antikoagulatorischen Effekt auf, ohne in die Gerinnungskaskade einzugreifen. Idarucizumab wurde gezielt für den Einsatz in den (seltenen) Notfallsituationen entwickelt, in denen eine rasche Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation erforderlich ist. Die Bindungsaffinität des Antidots ist etwa 350-fach höher als die Affinität von Dabigatran zu Thrombin. Idarucizumab wird in einem groß angelegten Programm geprüft: Nach drei abgeschlossenen Phase-I-Studien wird das Antidot seit Mai 2014 in der internationalen, offenen, einarmigen Phase-III-Studie RE-VERSE AD™ bei 300 Dabigatran-Behandelten mit lebensbedrohlicher bzw. nicht beherrschbarer Blutung oder Erfordernis einer Notfalloperation untersucht.

In wenigen Minuten wirksam

Dass Idarucizumab (2 x 2,5 g in getrennten Infusionen) beträchtliche Zusatzvorteile bieten kann, zeigen neben vielen experimentellen Untersuchungen die Interimsdaten aus RE-VERSE AD, die *PD Dr. Dr. Oliver Grottke*, Aachen, auf dem Symposium vorstellte. Danach tritt die Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung innerhalb weniger Minuten ein, ohne dass prokoagulatorische Effekte beobachtet werden. Zudem macht seine kurze Halbwertszeit eine rasche Wiederaufnahme der gerinnungshemmenden Therapie möglich: In Phase-I-Studien an Gesunden konnte 24 h nach der Idarucizumab-Verabreichung durch die erneute Gabe von Dabigatran der gewünschte antikoagulatorische Effekt erzielt werden.

„Als therapeutischer Notfallplan kann ein spezifisches Antidot das Vertrauen in den Einsatz von NOAKs steigern", sagte *Grottke*. Angesichts der überzeugenden klinischen Daten wird Idarucizumab bereits in der aktualisierten Leitlinie der EHRA (Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide) im Rahmen der Empfehlungen zum Blutungsmanagement von mit NOAKs antikoagulierten Patienten erwähnt.

KURZGEFASST: DABIGATRAN

- Als direkter oraler Thrombininhibitor erzielt Dabigatran seinen starken antithrombotischen Effekt durch die spezifische Aktivitätshemmung des Schlüsselenzyms Thrombin. Es führt zu einer zuverlässig wirksamen und vorhersagbaren Gerinnungshemmung. Dabigatran weist nur ein geringes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen auf, es sind keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln bekannt. Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten erfordert Dabigatran in der Regel weder Dosisanpassungen noch ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring.
- Dass Dabigatran über ein günstiges Anwendungsprofil verfügt, zeigte bereits die 2009 veröffentlichte, zulassungsrelevante RE-LY®–Studie an 18 113 Schlaganfall-gefährdeten VHF-Patienten. Hier kam es unter 110 bzw. 150 mg Dabigatran zwei mal täglich zu einer signifikanten Senkung der intrakraniellen Blutungen gegenüber Warfarin um 70% bzw. 59%. „Jeder, der damals von der RE-LY®-Studie gehört hat, staunte, dass Pradaxa® 150 mg besser wirken kann als der bisherige Standard und dabei eine geringere Rate an Hirnblutungen zeigt", sagte *Grond* auf dem Symposium.
- Seit der Publikation von RE-LY®, hob *Grond* in Düsseldorf hervor, wurden zu dieser Studie 78 wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht. Die Erfahrungen mit Dabigatran in klinischen Studien und im Behandlungsalltag wachsen stetig – in allen zugelassenen Indikationen werden mittlerweile mehr als 4,6 Millionen Patientenjahre überblickt.

Fazit: Praxisrelevanter Vorteil

Dabigatran ist das einzige NOAK, für das die Zulassung eines spezifischen, die gerinnungshemmende Wirkung aufhebenden Antidots ansteht – und Idarucizumab könnte einen weiteren Meilenstein in der antikoagulatorischen Therapie darstellen. Nach der „Positive Opinion" des CHMP am 25. Sept. 2015 wird das Antidot hierzulande Ärzten und Patienten – mit einem deutlichen zeitlichen Vorsprung gegenüber anderen in Entwicklung befindlichen Antidota – vorraussichtlich schon Anfang 2016 bereitgestellt. Zwischenzeitlich (19. Okt. 2015) wurde das als „Breakthrough Therapy" eingestufte Idarucizumab von der FDA zugelassen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

Quelle u. a.: „Sie fragen? – Wir antworten! Interdisziplinäres Schlaganfall-Symposium", 88. DGN-Kongress, Düsseldorf, 24. Sept. 2015; unterstützt von der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Dabigatran: Pradaxa®
Idarucizumab: Praxbind®

©GFI. Der Medizin-Verlag

88. Kongress der DGN, Düsseldorf, 23. bis 26. 9. 2015

Aktuelle Themen der Neurologie

Beim 88. Kongress des Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Düsseldorf trafen sich etwa 6000 Neurologen und fachverwandte Berufe aus rund 20 Ländern. Unter dem Motto „Mensch im Blick – Gehirn im Fokus" umfasste das wissenschaftliche Programm 500 Vorträge in 91 Symposien und 320 Poster, die DGN-Fortbildungsakademie 45 Kurse mit 270 Vorträgen. Diskutiert wurden aktuelle Etwicklungen im gesamten neurologischen Themenfeld, darunter bei Demenz, Epilepsie, MS, Morbus Parkinson und Schlaganfall.

Hier eine – notwendig sehr begrenzte – Auswahl aus dem vielfältigen Themenspektrum.

Mikrobiom-Forschung bei MS

Der Darm wird als das größte Immunorgan des menschlichen Körpers betrachtet. Nun steht das Mikrobiom, bestehend aus etwa 100 Billionen Bakterien, im Fokus der neurologischen Erforschung. Bei der DGN-Eröffnung erläuterte *Prof. Hartmut Wekerle*, Planegg-Martinsried, die Zusammenhänge zwischen Darmflora und Multipler Sklerose (MS). Seiner Ansicht nach kommt „den Mikrobiota eine entscheidende Bedeutung als Trigger zu". In eigenen Untersuchungen trat bei nicht keimfrei gehaltenen genetisch veränderten Mäusen mit vielen autoreaktiven T-Zellen wie erwartet die MS-ähnliche experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) auf, nicht aber, wenn sie von Anfang an keimfrei gehalten worden waren. Letztere entwickelten aber ebenfalls eine EAE, sobald ihr Darm mit der Darmflora normal gehaltener Tiere besiedelt wurde. U. a. führen dann von spezifischen B-Lymphozyten gebildete Autoantikörper zu den Entmarkungsläsionen im ZNS. In einem weiteren Versuch entwickelten Mäuse, in deren Darm Stuhl von MS-Kranken eingebracht wurde, deutlich häufiger eine EAE als Tiere nach Applikation von Stuhl gesunder Menschen. „Fäkaltransplantationen" von gesunden Spendern auf MS-Patienten stehen auf der Agenda der Forscher, so *Wekerle*. Eine „Hirn-Darm-Achse" wird auch bei Demenz, Schlaganfall und Parkinson angenommen und erforscht.

MS-spezifische Diät?

Vom Mikrobiom zur Ernährung ist es nicht weit: Mittels Prä- und Probiotika, aber auch durch Antibiotika könnte die Zusammensetzung der Darmflora gezielt beeinflusst werden. Wie *Prof. Aiden Haghikia*, Bochum, darlegte, führten langkettige Fettsäuren (FS) im EAE-Modell zu vermehrter Differenzierung und Proliferation pathogener TH1-Helfer- und/oder Th17-Zellen im Dünndarm, während kurzkettige FS die regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) förderten und die Axonschäden reduzierten Die Forscher arbeiten nun an einer Fettsäure-Diät für MS-Patienten. Außerdem fördert Erlangener Forschern zufolge eine kochsalzreiche Ernährung die MS-Entzündung.

„Revolution Thrombektomie"

Von fünf positiven Studien zur mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit schweren Schlaganfällen wurden vier wegen offenkundiger Vorteile vorzeitig beendet, sagte *Prof. Hans-Christoph Diener,* Essen. Die insgesamt 633 Patienten mit Thrombektomie wiesen gegenüber den 650 mit systemischer Thrombolyse eine 2,42-fache Wahrscheinlichkeit auf, den Schlaganfall mit nur minimalen neurologischen Ausfällen zu überleben. Die Rekanalisationsraten sind mit 70–90% deutlich höher als unter einer Thrombolyse mit 40–50%. „Die Ergebnisse sind so klar, dass derzeit von einer Revolution in der Schlaganfalltherapie gesprochen wird", so *Diener*. Herausforderung ist, die Versorgung in den 256 Stroke Units und Schlaganfallzentren für möglichst viele Patienten zu organisieren und sicherzustellen, dass die 10 000 zusätzlichen radiologisch-interventionellen Eingriffe pro Jahr mit der notwendig hohen Qualität erfolgen.

Neue S3-Leitlinie Demenz

Die von der DGN und DGPPN gemeinsam mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. erarbeitete neue S3-Leitlinie befasst sich mit Diagnose und Therapie der verschiedenen Demenzformen. Aufgrund des Scheiterns vieler Therapiestudien in den letzten Jahren bleiben die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie in Vielem unverändert: Im leichten bis mittleren Alzheimer-Stadium verbessern Acetyl-Cholinesterase-Hemmer u .a. die Alltagsverrichtungen. Im schweren Stadium kann der AChE-Hemmer Donepezil oder der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin empfohlen werden, letzterer auch im mittleren Stadium. Neu gewichtet wurde dagegen Ginkgo biloba: Es liegen Hinweise darauf vor, dass der Extrakt EgB 761 auf die Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer- oder vaskulärer Demenz und auf nicht-psychotische Verhaltenssymptome wirkt, für eine Demenzprävention besteht allerdings keine ausreichende Evidenz. Kein Wirksamkeitsnachweis besteht für Vitamin E, nicht-steroidale Antiphlogistika, Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin), Nimodipin, Cerebrolysin oder den MAO-B-Hemmer Selegilin.

Neue Parkinson-Therapiestandards

Vier Jahre hat die Bearbeitung der neuen S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom" gebraucht, berichtete *Prof. Richard Dodel*, Marburg, Autoren und Organisationen arbeiteten ohne Entgelt. Anhand von Evidenztabellen lassen sich die Beurteilungen medikamentöser Therapieoptionen und diverser Zusatzverfahren wie Physio- und Ergotherapie, Logopädie etc. nachvollziehen. Insbesondere die Tiefe Hirnstimulation sowie die invasiven Optionen für weit fortgeschrittene Patienten wurden neu bewertet. Die finale Version soll noch im Nov. 2015 erscheinen.

NS-Vergangenheit aufarbeiten

Zuletzt sei zumindest erwähnt, dass die DGN „die Rolle der deutschen Neurologie in der NS-Zeit" aufarbeitet, so *Prof. Martin Grond*, Siegen auf dem DGN-Präsidentensymposium in Düsseldorf. Wie weit boten sich Neurologen dem Regime an, und was versprachen sie sich davon? *Prof. Heiner Fangerau* und *Prof. Axel Karenberg* vom Institut für Geschichte und Ethik der Medizin der Universität zu Köln trugen dazu erste Ergebnisse ihrer wissenschaftsgeschichtlichen „Bestandsaufnahme" vor. **JL**

Olanzapin-Valproat-Kombi bei Manie Ist die Kombination von Olanzapin (10 mg/d) und Valproat (600 mg/d) der jeweiligen Monotherapie gegen die Manie von Bipolar-I-Patienten überlegen? Einer randomisierten Vierwochen-Studie aus China zufolge ja: Die Werte der Young Mania Rating Scale (YMRS) verbesserten sich in allen Gruppen deutlich, doch unter der Kombi signifikant stärker ($p < 0,01$). Ab der dritten Woche ergab sich zudem ein signifikant stärkerer Effekt auf die Krankheitsschwere nach Clinical Global Impression – Bipolar (CGI-BP) ($p < 0,01$). In den beiden Gruppen mit Olanzapin waren Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Müdigkeit, Verwirrung und Obstipation häufiger als unter einer Valproat-Monotherapie (je $p < 0,05$).

R *Xu L et al.: Olanzapine-valproate combination versus olanzapine or valproate monotherapy in the treatment ... Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 1265-71*

Gewichtsverlust unter AChE-I US-Geriater fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie, dass neu verordnete Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) bei 1188 Demenz-Patienten mit einer signifikanten Gewichtsabnahme (≥ ca. 5 kg) einhergehen: Gegenüber 2189 Demenz-Kranken ohne AChE-I-Therapie war das Risiko nach 12 Monaten um 28% erhöht (Hazard Ratio: 1,23; 95%-KI: 1,07–1,41). Bei 29,3% der Betroffenen unter AChE-Hemmern und 22,8% der Kontrollen betrug die Number Needed to Harm (NNH) 21,2.

K *Sheffrin M et al.: Weight loss associated with cholinesterase inhibitors in individuals with dementia in a national healthcare system. J Am Geriatr Soc 2015; 63(8): 1512-8*

Früher kognitiv beeinträchtigt Eine schlafbezogene Atemstörung (sleep-disordered breathing, SDB) wie eine Schlafapnoe kann bei Älteren die Entstehung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) oder einer Alzheimer-Demenz (AD) begünstigen. Dies ergab eine Auswertung dreier Studienkohorten. Die SDB+-Personen wiesen gegenüber Nicht-Betroffenen bei Eintreten einer MCI ein deutlich jüngeres Alter auf (z. B. MC1: 73 vs. 84 Jahre; $p < 0,01$). Dies galt auch für eine AD, zumindest in einer Kohorte (AC3: 83 vs. 88 Jahre; $p < 0,5$). In zwei Subgruppen wirkte die Therapie mit einer Überdruckbetamung (CPAP) dem MCI-fördernden Effekt entgegen (z. B. CMC1: 73 vs. 82 Jahre; $p < 0,01$).

K *Osorio RS et al.: Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. Neurology. 2015 84(19): 1964-71*

Erwachsene mit ADHS

Es herrscht „kognitive Heterogenität“

Kognitive Einschränkungen sind von Patienten mit vielen psychiatrischen (und anderen) Erkrankungen bekannt. Welche Fähigkeiten sind bei Erwachsenen mit einer ADHS beeinträchtigt? Dazu führten niederländische Forscher eine systematische, sehr detaillierte Untersuchung durch.

Den umfangreichen neuropsychologischen Tests unterzogen sich 133 Patienten mit einer ADHS (42% Männer) und 132 gesunde Erwachsene (40% Männer) – beide Gruppe im Durchschnittsalter von 36 Jahren. In den zahlreichen Tests wurden die Prävalenz einzelner Defizite und deren Schwere bestimmt.

Nur 11% der ADHS-Kranken zeigten keine neuropsychologischen Dysfunktionen. Die Patienten hatten in einer größeren Zahl von Tests unzureichende Ergebnisse (15,82% vs. 9,16%; $p = 0,001$) als die Kontrollen – allerdings mit sehr hoher inter-individueller Variabilität. Gegenüber den gesunden Erwachsenen wiesen die ADHS-Patienten unter anderem beeinträchtigte exekutive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit auf, aber nicht hinsichtlich der Flexibilität (set-shifting), der Wortflüssigkeit oder der Inhibition (wobei Letztere ja eigentlich ein Kerndefizit der ADHS darstellt). Die Gruppe zeigte eine vermehrte Impulsivität in Entscheidungsaufgaben und insgesamt eine deutlich höhere Response-Variabilität. In den auffälligen Parametern waren die Effektgrößen (für die Unterschiede zu Gesunden) klein bis mittelgroß (Spanne: 0,05–0,70). Diese Relationen waren im Übrigen unabhängig vom IQ.

In einem zusätzlichen Versuch, anhand verschiedener kognitiver Variablen ein möglichst präzises Diagnosemodell zu erstellen, ergab die Kombination von sechs kognitiven Domänen – Digit span forward, Flanker (total SD of RT), SA-dots (SD series errors und response bias), Delay discounting (k100) – für die ADHS-Diagnose eine Spezifität von 82,1% und eine Sensitivität von 64,9%.

Wider Erwarten wichen Patienten unter einer Stimulanzien-Behandlung und solche mit einer anamnestischen Major Depression in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit von den übrigen nicht maßgeblich ab. **JL**

R Mostert JC et al.: Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic analysis of neuropsychological measurements. Eur Neuropsychopharmacol 2015; pii: S0924-977X(15)00263-1 [Epub 21. Aug.; doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.010]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151410

KOMMENTAR

Von Kindern mit ADHS sind Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen (EF), des Belohnungssystems und des Zeitempfindens bekannt. Für Patienten mit Persistenz der ADHS ins Erwachsenenalter fehlen bislang detaillierte Untersuchungen. In dieser Studie ergab sich nun ein komplexes Bild mit verschiedenen starken kognitiven Einbußen, deren Muster sich allerdings von Patient zu Patient sehr unterschieden. Somit konstatieren die Autoren bei den ADHS-Erwachsenen eine starke „kognitive Heterogenität“.

Zertifizierungsfrage 4: Die Defizite der Patienten (vs. Gesunden) betrafen

- ☐ **A** nur die Wortflüssigkeit
- ☐ **B** nur das Arbeitsgedächtnis
- ☐ **C** nur die Aufmerksamkeit
- ☐ **D** Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit
- ☐ **E** Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ©freshidea – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

MEDICE: Der Spezialist für ADHS

So individuell wie Ihre ADHS-Patienten.

5 mg | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 50 mg **NEU!** | 60 mg **NEU!**

Eine adulte ADHS hat viele Facetten und jeder Ihrer Patienten ist anders. Individuelle Medikation ist also für den Erfolg der Therapie essentiell. **Medikinet® adult** gibt es als einziges MPH-Präparat in 7 Wirkstärken, darunter 5 mg für die Feindosierung. Zudem ist **Medikinet® adult** bei Bedarf auch für die Zweimalgabe zugelassen. Ein Maximum an Individualität, die Ihnen von keinem anderen Pharmaunternehmen in dieser Form geboten wird. Optimieren auch Sie die Therapie Ihrer ADHS-Patienten mit einem Produkt, das schnell wirkt und dabei sicher und zuverlässig ist: **Medikinet® adult.**
Sie möchten mehr wissen?
Besuchen Sie uns auf **www.adhs-infoportal.de**

Medikinet® adult 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg. Wirkst.: Methylphenidathydrochlorid. **Zus.setzg.:** 1 Hartkps. enthält Methylphenidathydrochlorid 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg/40 mg/50 mg/60 mg. Sonst. Best.teile: Kps.inhalt: Sucrose, Maisstärke, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talkum, Triethylcitrat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Polysorbat 80, Na-hydroxid, Na-dodecylsulf., Simeticon, hochdispers. Si-dioxid, Methylcellul., Sorbinsäure, Indigocarmin, Al-hydroxid. Kps.hülle: Gelatine, Ti-dioxid, Na-dodecylsulfat, Ger. Wasser; zusätzl. b. 10 mg u. 20 mg: Erythrosin, Patentblau V; zusätzl. bei 30 mg, 40 mg, 50 mg u. 60 mg: Erythrosin, Fe(II,III)-oxid, Indigocarmin. **Anw.:** Im Rahmen einer therap. Ges.strategie zur Behandl. einer seit Kindesalter fortbest. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Erw. ab 18 J., wenn sich and. therap. Maßn. allein als unzureich. erwiesen haben. Die Behandl. muss unter Aufsicht e. Spezialisten f. Verh.störungen durchgef. werden. Die Diagn. sollte anhand der gültigen DSM-Krit. o. Richt. in ICD-10 gestellt werden u. basiert auf e. vollst. Anamn. u. Unters. d. Pat. Diese schließen ein strukturiertes Interview inkl. SB-Skalen zur Erfassung d. akt. Sympt. d. Pat. ein. Die retrosp. Erf. d. Vorbest. e. ADHS im Kindesalt. muss anhand val. Instr. erfolgen. Die Diagn. darf sich nicht allein auf das Vorhandens. eines o. mehrerer Sympt. stützen. **Gegenanz.:** Bek. Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandt.; Glaukom; Phäochromozytom; während od. inn. v. mind. 14 Tagen n. Einn. v. MAO-Hemmern; Hyperthyreose o. Thyreotoxikose; Diagn. o. Anamn. v. schw. Depr.; Anorexia nerv./anorekt. Störg.; Suizidneig.; psychot. Sympt.; schw. affekt. Störg.; Manie; Schizophr.; psychopath./Borderline-Pers.k.störg.; Diagn. o. Anamn. v. schw. u. episod. (Typ I) bipol. affekt. Störg.; vorbest. Herz-Kreislauf-Erkr. einschl. schw. Hypertonie, Herzinsuffizienz, art. Verschlusskrankh., Angina pec., hämodyn. signifik., angeb. Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinf., Arrhythmien u. Kanalopathien; vorbest. zerebrovaskul. Erkrank.; bek. ausgepr. Anazidität d. Magens mit pH-Wert > 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- o. Antazidatherapie. **Nebenw.: Sehr häufig: Schlaflosigk., Nervos., Kopfschm. Häufig: Nasopharyng.; Anorexie,** verm. Appetit, mäßig verr. Gewichts- u. Größenzunahme b. längerer Anw. b. Kindern; Affektlab., Aggression, Unruhe, Angst, Depression, Reizbark., anorm. Verh.; Schwindel, Dyskinesie, psychomot. Hyperakt., Somnolenz; Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen; Hypertonie; Husten, Rachen- u. Kehlkopfschm.; Bauchschm., Durchfall, Übelkeit, Magenbeschw. u. Erbrechen; Mundtrockenh.; Haarausfall, Pruritus, Hautausschl., Urtikaria; Arthralgie; Fieber; Veränd. v. Blutdr. u. Herzfreq. Gelegentlich: Überempf.keitsreakt., wie z. B. angioneurot. Ödem, anaphylakt. Reakt., Ohrschwellung, bullöse u. exfol. Hauterkrank., Juckreiz, Eruptionen; psychot. Störg.; akust., opt. u. takt. Halluzinationen; Wut, Suizidgedank., Stimmungsänd. u. -schwankungen, Rastlosigk., Weinerlichk.; Tics, Verschlecht. best. Tics o. Tourette-Syndrom, erh. Wachheit, Schlafstörg.; Sedierung, Tremor; Diplopie, verschw. Sehen; Brustschm.; Dyspnoe; Verstopfung; Anstieg v. Leberenzym.; Myalgie, Muskelzucken; Hämaturie; Müdigk.; Herzgeräusch. Selten: Manie, Desorientierth., Libidostörg., Probl. b. d. Augenakkomodat., Mydriasis, Sehstörg., Angina pec., Hyperhidrosis, makul. Hautausschl., Erythem; Gynäkomastie. Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytop. Purpura; Suizidvers. (einschl. vollend. Suizid), vorüberg. depr. Verstimmung, anorm. Denken, Apathie, stereotype Verh.weisen, Überfokussierung; Krampfanf., choreoathetoide Beweg., revers. ischäm. neurol. Defizit, NMS (schwach dokumentiert); Herzstillst., Myokardinf.; zerebr. Arteriitis u./o. Hirngef.verschl.; periphere Kälte, Raynaud-Phänom.; exfoliat. Dermatitis, fix. AM-Exanthem; Muskelkrämpfe, plötzl. gestört. Leberfunkt. einschl. hepat. Koma; Erythema multif., Blut; red. Thromboz.zahl, anorm. Zahl d. weißen Blutkörp. Herzstillst., erhöhte alkal. Phosphatase u. erh. Bilirubin im Verwirrtheitszust., zerebrovask. Erkrank. (einschl. Vaskulitis, Hirn-Nicht bekannt: Panzytopenie, Wahnvorstell., Denkstörungen, Grand-Mal-Anfälle, Migräne, supraventrikul. Tachykardie, Brady-blutungen, Schlaganf., zerebr. Arteriitis, Hirngefäßverschluss), störungen, Thoraxbeschw., Hyperpyrexie. Hinw.: Es wurden kardie, ventrikul. Extrasystolen, Extrasystolen, Menstruations-freisetzenden Darreichungsformen. Warnhinw.: Enth. Sucrose. Fälle v. Missbrauch u. Abhängigk. beschrieben, öfter b. sofort Pharma GmbH & Co. KG, Kuhloweg 37, 58638 Iserlohn. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinw. s. Fachinfo. MEDICE Stand: 04/2014 (5-40 mg); 12/2014 (50+60 mg)

GEMEINSAM ADHS BEGEGNEN
MEDICE – EINE GUTE WAHL

Welche Optionen gibt es?

Pharmakotherapie der Narkolepsie

Die Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) ist eine noch immer unzureichend behandelbare Erkrankung. Welche Medikamente wirksam sind, fassten nun ein Team von Schlafforschern zusammen.

Methylphenidat und Amphetamine

Methylphenidat (MPH) und Amphetamine wirken vor allem auf die exzessive Tagesmüdigkeit (EDS). Ihr Einsatz ist durch das Nebenwirkungsprofil und das Missbrauchspotenzial begrenzt. MPH wurde jüngst zurückgestuft auf eine Second line- und Amphetamine auf eine Third line-Option. Sie werden am häufigsten eingesetzt, wenn andere Medikamente (s. u.) die EDS nicht ausreichend verringern oder aus anderen Gründen nicht eingenommen werden können. Höhere als die empfohlenen Dosen (je 60 mg/d) können mit Herzrhythmusstörungen, psychiatrischen Störungen und häufigeren Hospitalisierungen einhergehen.

Antidepressiva

Zur Wirksamkeit von SSRI (z. B. Fluoxetin), SNRI und TZA auf die Kataplexie existieren wenige Studiendaten, jedoch Fallberichte. Anscheinend verringert gerade die Noradrenalin-Aufnahmehemmung wie beim SNRI Venlafaxin die Kataplexie, die Wirkung selbst niedriger Dosen setzt oft innerhalb von 48 h ein. Nach Auftitrierung, startend mit 37,5 mg/d Venlafaxin, sind häufig höhere Dosen (75–300 mg/d) erforderlich. Nebenwirkungen umfassen u. a. Insomnie und sexuelle Dysfunktionen, Schlafstörungen wie eine RBD und ein RLS können begünstigt werden. Antidepressiva sind weder von der FDA noch der EMA bei Kataplexie zugelassen, dienen aber off-label vor allem als Alternative zu Natriumoxybat (siehe mittlere Spalte). (Clomipramin wird in dem Review übrigens nicht erwähnt!)

Modafinil/Armodafinil

Diese Stimulanzien reduzieren vor allem die EDS, haben aber keine Effekte auf die übrigen Symptome der Narkolepsie. Die meisten Patienten benötigen die zugelassene Höchstdosis (400 mg/d) oder mehr (600 mg/d), viele kommen aber auch mit 100 mg/d Modafinil (oder 50 mg/d Armodafinil) zurecht. Kopfschmerzen können Dosisanpassungen erforderlich machen. Selten können (bei Kindern) schwere Hautausschläge auftreten, und die Wirkung oraler Kontrazeptiva kann beeinträchtigt werden. In Kombination mit Natriumoxybat können sie die Verringerung der Tagesmüdigkeit verstärken.

Natriumoxybat

Das zentral dämpfende Natriumoxybat ist die einzige Substanz, mit der sich praktische alle Symptome der Narkolepsie behandeln lassen. Bei meist guter Verträglichkeit können bei einigen Patienten aber auch – teils schwere – Übelkeit, Verwirrung, Angst, depressive Symptome, RLS, Schlafwandeln oder Enuresis auftreten. Anfängliche neuropsychiatrische Probleme können zum Teil auf Einschlafstörungen zurückgeführt werden. Missbrauchsbefürchtungen durch Narkolepsie-Patienten haben sich laut den Autoren weitgehend nicht bestätigt, Todesfälle unter Natriumoxybat gehen zumeist auf absichtliche Überdosierungen oder die gleichzeitige Einnahme von Sedativa, Alkohol etc. zurück („Partydroge"). Zu Beginn kann es bei Kataplexie (z. B. mit Venlafaxin) oder bei schwerer Tagesmüdigkeit (z. B. mit Modafinil) kombiniert werden. **JL**

Ü Thorpy MJ, Dauvilliers Y: Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Med 2015; 16(1): 9-18

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151431

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

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

IVIG verbessert Kraft und Beweglichkeit

Die CIDP ist eine Erkrankung des peripheren Nervensystems, die sich meist als symmetrische motorische Dysfunktionen in Armen und Beinen manifestiert. Eine gute Möglichkeit, die Symptome zu beheben, besteht in der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG). Über ihre Erfahrungswerte berichteten jetzt Neurologen auf einem von CSL Behring veranstalteten Satellitensymposium beim DGN-Kongress in Düsseldorf.

Ausgelöst wird die CIDP durch eine Demyelinisierung peripherer Nerven. Patienten berichten, dass sie die Treppe nicht mehr hochkommen, dass ihnen im Alltag häufig die Kraft fehlt, sie sich schwach und atemlos fühlen. *Prof. Dr. Patrick Küry*, Düsseldorf, führte aus, dass Schwannsche Zellen bei der Regeneration der Nerven eine zentrale Rolle spielen – und durch IVIG zur Bildung von neuen Myelinscheiden angeregt werden können. Auf diese Weise wird die normale Nervenfunktion wieder hergestellt.

Praktische Aspekte der CIDP-Behandlung mit Immunglobulinen erläuterte *Prof. Dr. Stephan Braune*, Prien. Der Literatur zufolge liegt die Chance auf ein Ansprechen auf die IVIG-Therapie etwa zwischen 50 und 90%. Responder verbessern sich klinisch meist innerhalb von sechs bis 12 Wochen, so *Braune*. Der maximale Effekt wird in der Regel nach 20 bis 24 Wochen erreicht. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv war in einer Studie unter IVIG mit 13% vs. 45% signifikant geringer als unter Placebo. Sie hat auch gezeigt, dass nach ca. 13 Wochen kein weiterer Patient unter IVIG ein Rezidiv erlitten hat. Dies wertete *Braune* als Hinweis auf eine mögliche Modifikation der Erkrankung. Die Behandlung der CIDP mit Immunglobulinen, bei Patienten die gut auf die Therapie ansprechen, nach sechs Monaten zu beenden, scheint keine gute Idee zu sein: Gemäß einer aktuellen Studie verschlechterte sich der Zustand bei 87% der 28 IVIG-Responder ohne Therapie bereits innerhalb von 4,5 Monaten. Faktoren, die darauf hindeuten, dass ein Patient einer langfristigen Behandlung bedarf, sind u. a. multifokale Defizite, eine fehlende Wirksamkeit von Kortikosteroiden in der First line-Therapie und ein langsameres initiales Ansprechen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 g/kg KG, verteilt über zwei bis fünf aufeinanderfolgende Tage, die Erhaltungsdosis 1 g/kg KG über ein bis zwei aufeinanderfolgende Tage alle drei bis vier Wochen. **mb**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Neues zur Neuroimmunologie: Von der Forschung zur Praxis", 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. Sept. 2015. Veranstalter: CSL Behring GmbH.
IVIG: Privigen®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151075

©GFI. Der Medizin-Verlag

Zusatzbehandlung mit dem dual wirkenden Safinamid

Motorische und nicht-motorische Symptome und Lebensqualität gebessert

Das seit Mai 2015 verfügbare Safinamid (Xadago®, Zambon) ist das erste seit langem neu zugelassene Parkinson-Medikament und wirkt über einen einzigartigen dualen Ansatz: Aus der Kombination einer dopaminergen Stimulation durch MAO-B-Hemmung und der Dämpfung der exzessiven glutamatergen Transmission resultiert ein breiter therapeutischer Nutzen. Als Zusatztherapie zu L-Dopa werden die On-Zeit verlängert, die Off-Zeit verkürzt, die motorischen sowie die nicht-motorischen Symptome und damit die Lebensqualität verbessert – und vorbestehende schwere Dyskinesien verringert. Die kurz- und langfristigen Therapieaussichten mit Safinamid berichteten Parkinson-Experten auf einem Satellitensymposium beim DGN-Kongress in Düsseldorf.

Wir haben zehn Jahre lang nichts Neues gehabt, schilderte *Prof. Dr. Wolfgang Jost*, Wolfach, die Situation vor der Safinamid-Einführung. Er betonte, dass das α-Aminoamid mit seiner dualen Wirkweise eine „New chemical entity" und „nicht ein weiterer MAO-B-Hemmer ist, wie wir sie bisher kannten".

Hohe Wirksamkeit von Safinamid in klinischen Studien

Bereits nach relativ kurzer L-Dopa-Therapie leiden viele Parkinson-Patienten unter Fluktuationen. Neben der pulsatilen Stimulation der Dopamin-Rezeptoren fördert eine Sensitivitätssteigerung von Glutamatrezeptoren an striatalen Neuronen die Entstehung von Dyskinesien, so *Jost*. Beides sollte therapeutisch berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des dual wirkenden Safinamid als Add-on ist bei fluktuierenden Patienten durch Studien über zwei Jahre eindeutig belegt, sagte *Jost*. In die randomisierte placebokontrollierte Doppelblinsstudie 016 wurden 669 Patienten eingeschlossen, die unter stabiler L-Dopa-Dosis täglich mehr als 1,5 h im Off waren.[1] Sie erhielten sechs Monate lang als Add-on Safinamid (50 oder 100 mg/d) oder aber Placebo.

Eine Stunde täglich länger im ON

Nach sechs Monaten führten beide Dosierungen zu einem signifikanten Anstieg der täglichen On-Zeit (ohne oder mit nicht-behindernden Dyskinesien) um 1,23 h bzw. 1,28 h, von etwa 9,5 auf nahezu 11 h.[1] Die Least Square (LS)-Diffferenz vs. Placebo von 0,51 bzw. 0,55 h war signifikant (50 mg/d: p = 0,0223; 100 mg/d: p = 0,0130). Dies ist „vergleichbar mit unseren Pramipexol- und Rasagilin-Studien", sagte *Jost*. Zugleich wurde die tägliche Off-Zeit in beiden Dosisgruppen um ca.1,3 h verringert. Der LS-Unterschied (0,6 h) vs. Placebo war ebenfalls für beide Dosen signifikant (p = 0,0043 bzw. p = 0,00349). Die Wirkung ging aber darüber hinaus.

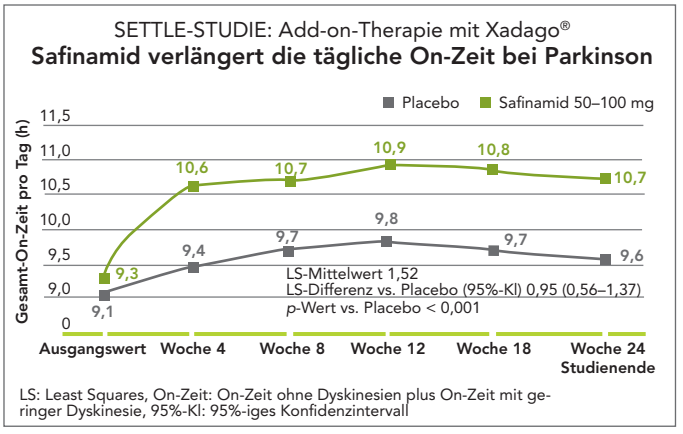


Abb. 1: Die tägliche On-Zeit nahm unter der Therapie mit Safinamid in der SETTLE-Studie um ca. 1,4 Stunden zu. Der Effekt blieb über den gesamten Studienzeitraum erhalten.

Fakten zu Safinamid (Xadago®)

- Safinamid ist zugelassen für Erwachsene mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im mittleren bis späten Stadium und bei Auftreten von Fluktuationen als Add-on-Therapie zu einer stabilen Dosis von L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten.
- Die empfohlene Startdosis beträgt 50 mg/d und kann nach 14 Tagen je nach individuellem klinischen Bedarf auf 100 mg/d gesteigert werden.
- Die Tablette wird Mahlzeiten-unabhängig einmal täglich eingenommen.
- Bei Älteren und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
- Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme sind nicht notwendig.
- Da kein relevanter Einfluss auf den Tyramin-Abbau vorliegt, bestehen keine diätetischen Einschränkungen.
- Das kardiale Sicherheitsprofil ist günstig: Es besteht kein klinisch relevanter Einfluss auf das QT-Intervall.
- Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen ist gering.

Auch Motorik und die Lebensqualität gebessert

Die sigifikanten Therapieeffekte von Safinamid erstreckten sich auch auf die Motorik (UPDRS III: -6,1 bzw. -6,9 Punkte) und den klinischen Gesamteindruck der Krankheitsschwere (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). Unter 100 mg/d stieg zudem die Lebensqualität (Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) signifikant an (-16,5 vs. Placebo; p = 0,036) und die UPDRS-II- und IV- Werte verbesserten sich.[1]

Langzeitwirkung über zwei Jahre belegt

Die Wirksamkeit von Safinamid hielt in der placebokontrollierten offenen Verlängerungs-

Dualer Therapieansatz von Safinamid im Fokus

Modulation nicht-dopaminerger Systeme

Angesichts des eklatanten striatalen Dopaminmangels basieren die meisten Parkinson-Therapien auf Dopaminergika. Da die Erkrankung aber eine Multitransmitterstörung ist, werden auch vielfältige nicht-dopaminerge Ansätze erprobt, die bislang allerdings noch nicht im Behandungsalltag einsetzbar sind. Safinamid ist die einzige zugelassene Therapieoption, die zusätzlich zur potenten dopaminergen Wirkkomponente auch das glutamaterge System wirksam moduliert.

In den motorischen Schleifen zwischen Basalganglien und Kortex lässt sich eine Vielzahl nicht-dopaminerger Rezeptoren mit Einfluss auf die Motorikkontrolle pharmakologisch modulieren, berichtete *Prof. Dr. Werner Poewe*, Innsbruck.

Nicht-dopaminerge Ansätze

Durch entsprechende Rezeptoragonisten/-antagonisten bzw. Wiederaufnahmehemmer sollen die glutamaterge, GABAerge, cholinerge (ACh-E-Hemmer), noradrenerge, serotonerge, histaminerge und adenosinerge Transmission beeinflusst werden. Trotz der wissenschaftlichen Rationale sind die meisten Substanzen – spätestens in Phase-III-Studien – gescheitert, also „insgesamt eine ernüchternde Bilanz für die nicht-dopaminergen Therapieansätze", bedauerte *Poewe*. „Immerhin sind mit Istradefyllin und Tozadenant noch zwei der Adenosin-A2A-Antagonisten im Rennen." Doch „was wir jetzt schon haben", so der Neurologe in Düsseldorf, „ist Safinamid, das erste zugelassenes Parkinson-Medikament mit einem Dualmechanismus aus beiden Komponenten – dopaminergem und nicht-dopaminergem Wirkmechanismus".

Fokus glutamaterge Modulation

Safinamid blockt sehr selektiv die Monoaminoxidase (MAO)-B in den Astrozyten und damit den Dopaminabbau *(Abb. 2)*. Anders als bei den übrigen MAO-B-Hemmern ist die MAO-B-Blockade unter Safinamid „vollständig reversibel", betonte *Poewe*. Während es keinerlei Wirkung an Adenosin-, Glutamat-, Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Rezeptoren hat, blockiert Safinamid aktivitätsabhängig die Na^+-Kanäle und moduliert die Ca^{++}-Kanäle. Es kommt zu einer Depression der neuronalen Aktivität bei hochfrequenter Entladung, z. B. in hyperexzitablen Neuronen, doch die Blockierung ist bei normalen Entladungen ineffektiv. Safinamid hemmt demzufolge selektiv die abnormale Aktivität hyperexzitabler Neurone, ohne die physiologische Aktivität zu beeinflussen.

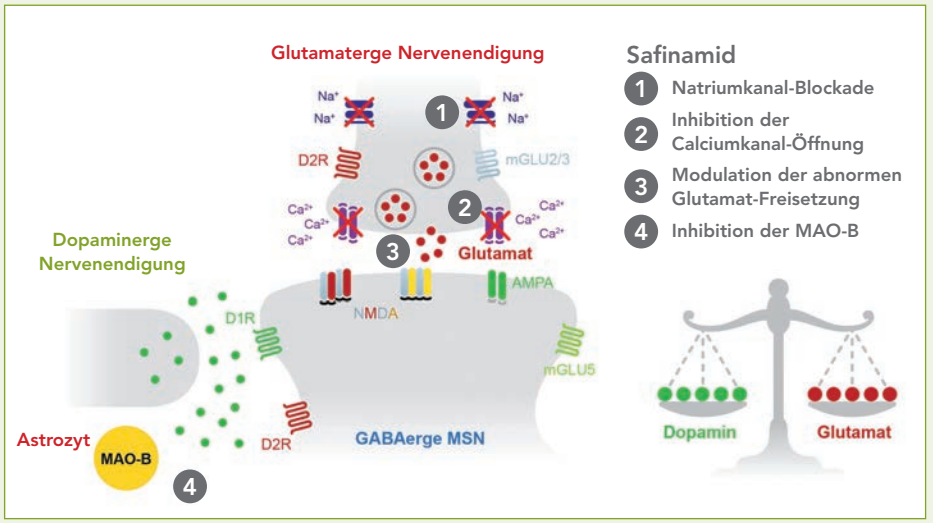


Abb. 2: Safinamid ist ein neuer chemischer Wirkstoff („New Chemical Entity") mit einem einzigartigen dualen Wirkmechanismus, der zugleich dopaminerge und nicht-dopaminerge Systeme beeinflusst: Zum einen hemmt Safinamid reversibel das Dopamin-abbauende Enzym MAO-B und stellt so den dopaminergen Tonus wieder her. Zum anderen reduziert es durch eine Verringerung des Natrium- und Calciumeinstroms die pathologisch erhöhte Glutamat-Freisetzung, die mit Kardinalsymptomen der Parkinson-Erkrankung und mit Dyskinesien assoziiert ist.

Effekte auf Dyskinesien

Hauptmerkmal von Dyskinesien ist die Zunahme der kortiko-striatalen Glutamat-vermittelten Transmission. Ihre Verringerung ist daher Ziel antidyskinetischer Therapien. In den Safinamid-Studien „gab es keine Dyskinesie-Verstärkungen, obwohl man dies mit der MAO-B-Hemmung und der Verstärkung des dopaminergen Inputs erwarten könnte". Dies könnte an der Glutamat-Modulation liegen: „Wenngleich Studien mit AMPA- und mGluR5-Antagonisten bislang negativ verliefen", so *Poewe*, „bleibt die glutamaterge Transmission der wesentliche Zielpunkt für antidyskinetische Therapien". Dies spiegelt sich nicht zuletzt in der Dyskinesie-Verringerung durch den antiglutamaterg wirkenden N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten Amantadin wider.

Fazit: Erste duale Therapieoption

Die Basalganglienmotorik ist komplex, es gibt eine Vielzahl nicht-dopaminerger Einfluss- und Modulationsmöglichkeiten, fasste *Poewe* zusammen. Mit dem dopaminerg wirkenden MAO-B-Hemmer Safinamid, das als zweiten Wirkmechanismus die pathologisch gesteigerte Glutamat-Freisetzung selektiv reduziert, kann Patienten, die unter L-Dopa wieder motorische oder nicht-motorische Symptome entwickeln, erstmals eine dual wirkende, effektive und gut verträgliche Add-on-Therapie angeboten werden, die zusätzlich die Dyskinesien kontrolliert.

©GFI. Der Medizin-Verlag

▶ *Fortsetzung von S.1*

studie 018 (n = 544) an.[2] Am Ende war die tägliche On-Zeit unter Safinamid (50 bzw. 100 mg/d) um durchschnittlich 1,01 bzw. 1,18 h verlängert (Placebo: 0,5 h). Der LS-Mittelwert vs. Placebo betrug signifikante 0,67 h bzw. 0,83 h (p = 0,0031 bzw. p = 0,0002).

Dyskinesien verringert

Nach der Dyskinesia Rating Scale (DRS), primärer Endpunkt in 018, ging die Dyskinesie-Schwere in beiden Verum-Gruppen zurück (-31% bzw. -27%) während sie sich unter Placebo kaum veränderte (-3%), die Signifikanz wurde aber verfehlt.[2] Da 74% der Patienten zu Baseline keine oder nur milde Dyskinesien (DRS ≤ 4) hatten, bestand kaum Raum für Verbesserungen. „Doch bei schweren Dyskinesien haben wir unter 100 mg einen signifikanten Effekt", betonte *Jost*: Bei jenen 242 Patienten (36%), die bereits zu Beginn der Studie 016 unter mittelschweren bis schweren Dyskinesien (DRS > 4) gelitten hatten, verringerte sich der DRS-Wert einer Ad-hoc-Analyse zufolge unter 100 mg/d vs. Placebo signifikant um 1,22 Punkte (p = 0,0317). „Bei leichten Dyskinesien kommt der Safinamid-Effekt nicht zum Tragen, aber das ist ja auch nicht unserer Problem", erläuterte der Experte in Düsseldorf, „bei klinisch relevanten Dyskinesien jedoch haben wir nicht nur keine Zunahme, wie wir das ja aus STRIDE-PD [zum COMT-Hemmer Entacapon] und ähnlichen Studien kennen, sondern sogar eine signifikante Abnahme".

Klare Bestätigung in SETTLE

Die Therapieeffekte von Safinamid wurden in der zulassungsrelevanten SETTLE-Studie klar bestätigt.[3] In diese 24-wöchige, ebenfalls placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 549 Patienten mit motorischen Fluktuationen eingeschlossen. Unter Safinamid (50–100 mg/d) als Add on (zu stabilen Dosen von L-Dopa ggf. plus Dopaminagonist, COMT-Hemmer, Amantadin etc.) wurde der primäre Endpunkt erreicht: Es kam (ab Woche 2) zu einer deutliche Zunahme der täglichen On-Zeit (ohne oder nur mit nicht-behindernden Dyskinesien) um am Ende ca. 1,4 h *(Abb. 1, S. 1)*, fast eine Stunde mehr (+0,96 h) als unter Placebo (p < 0,001).

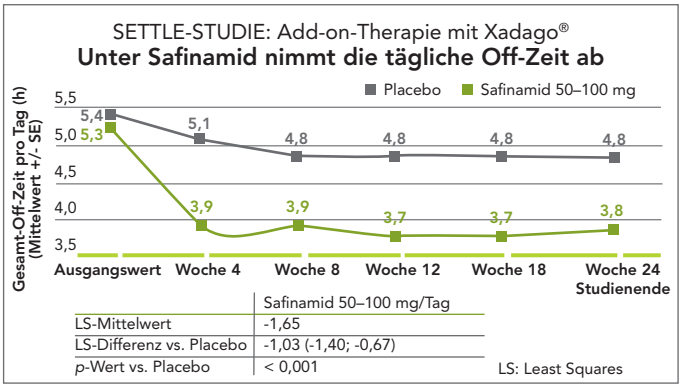


Abb. 3: In der SETTLE-Studie verringerte Safinamid die tägliche Off-Zeit um etwa 1,6 h, signifikant um ca. 1 h stärker als Placebo.

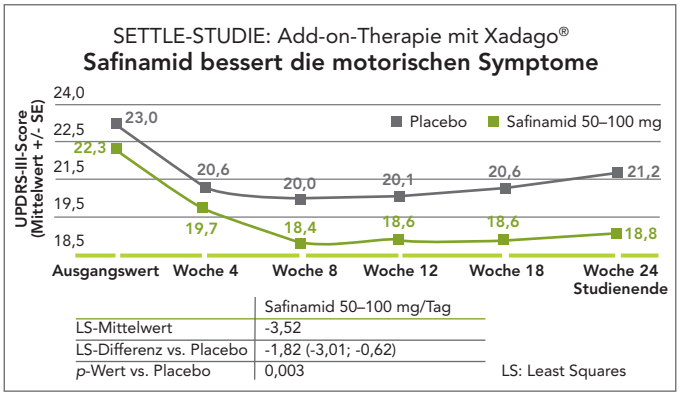


Abb. 4: In der SETTLE-Studie bewirkt Safinamid eine signifikante Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptome.

Wie in den Studien 016/018 nahm auch hier die tägliche Off-Zeit unter Safinamid ab (-1,65 h; LS-Differenz vs. Placebo: 1,03 h; p < 0,001) *(Abb. 3)*. Auch die motorischen Parkinson-Symptome (UPDRS Teil III) verringerten sich signifikant (-3,25 Punkte; (LS-Differenz vs. Placebo: -1,82; p = 0,003) *(Abb. 4)*. Neben signifikanten CGI-C-Verbesserung stieg auch die Lebensqualität der Patienten (PDQ-39) unter Safinamid signifikant an. Übrigens waren die Abbruchraten unter Safinamid und Placebo mit je ca. 12% ähnlich. Häufigste unerwünschte Ereignisse (UE) waren Übelkeit, Harnwegsinfektion, Sturz und Rückenschmerz.

Safinamid: Einfache Anwendung und gutes Verträglichkeitsprofil

Safinamid wird mit einer niedrigen Rate dopaminerger Nebenwirkungen allgemein sehr gut vertragen, berichtete *Jost*. Zudem gestaltet sich die Therapie unkompliziert für Arzt und Patient: keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und keine Einschränkungen hinsichtlich Tyramin (Rotwein, Hartkäse etc.). *Jost* hob hervor, dass Safinamid, anders als Rasagilin und Selegilin inaktive Metabolite hat. Schließlich ist – bei nicht relevanten Interaktionen mit den Cytochrom (CYP)-Ezymen 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A43 – das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen gering. „Wir brauchen darauf praktisch nicht zu achten", so *Jost*. Die gute Kombinierbarkeit ist essenziell bei multimorbiden, weitere Medikamente einnehmenden Patienten. Als sehr wichtig für die klinische Praxis bezeichnete er die kardiale Sicherheit: „Wir haben bei Amantadin die Auflage, es ab einer QT-Zeit von 420 ms nicht einzusetzen und es bei Anstieg auf 480 ms abzusetzen. Mit Safinamid haben wir dagegen nur eine minimale, klinisch nicht relevante QT-Verkürzung (um ca. 5 ms). Gerade bei Patienten, denen wir kein Amantadin geben können", so *Jost*, ist es „eine sehr hilfreiche Ergänzung unseres therapeutischen Spektrums". Die Reversibilität der MAO-B-Blockade „macht sich vor allem beim Absetzen bemerkbar, z. B. vor Operationen: Bereits nach einem Tag haben Sie nur noch die Häfte an MAO-B-Hemmung". Er fasste in Düsseldorf die wichtigsten – auch langfristigen – Therapieeffekte so zusammen: Safinamid

- erhöht die tägliche On-Zeit und verkürzt die Off-Zeit
- bessert die motorischen Funktionen
- kontrolliert Dyskinesien
- steigert die Lebensqualität

Interaktionsarmes, gut verträgliches Safinamid

Wertvolle Ergänzung im Praxisalltag

Auf dem Satellitensymposium von Zambon wurde die leitliniengerechte, individuelle Parkinson-Behandlung diskutiert. Angesichts der Probleme bei älteren, multimorbiden Patienten wird Safinamid als neue interaktionsarme und gut verträgliche Therapieoption begrüßt.

Das Ziel der medikamentösen Parkinson-Behandlung besteht darin, mit bestmöglicher Symptomkontrolle ohne relevante Therapiekomplikationen bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität der Patienten möglichst lange zu erhalten, berichtete *PD Dr. Karla Eggert*, Marburg, aus den Leitlinien. Zur Beseitigung des Transmitterungleichgewichts werden vor allem Dopaminergika, aber auch nicht-dopaminerge Wirkstoffe wie NMDA-Rezeptorblocker und Anticholinergika eingesetzt. Safinamid stellt mit seiner selektiven, reversiblen MAO-B-Hemmung plus Modulation der Glutamat-Freisetzung „eine einzigartige Option für die Modulation dopaminerger und nicht-dopaminerger Systeme" und eine neue Therapieoption dar, so *Eggert* in Düsseldorf.

Keine L-Dopa-Phobie!

L-Dopa ist nach wie vor das wirkungsvollste und verträglichste Medikament, so die Neurologin. Doch bei seiner kurzen Halbwertszeit ist die Pulsatilität der Rezeptorstimulation ein Hauptgrund für Dyskinesien. Sie empfahl daher, „die Tagesdosis pro kg Körpergewicht (kg KG) im Auge zu behalten". So ist bei 7 mg/kg KG L-Dopa weniger mit Dyskinesien zu rechnen, bei > 9 mg/kg KG mehr. Ihr Motto: „So wenig wie möglich, so viel wie nötig!" Um die L-Dopa-Dosis gering zu halten, kann frühzeitig mit Medikamenten wie Safinamid kombiniert werden.

Therapie des älteren Patienten: Verträglichkeit im Vordergrund

„Wir sollten die älteren Patienten vor allem hinsichtlich des Erhalts der Alltagsfunktionen behandeln", hob *Eggert* hervor, „wir müssen Begleiterkrankungen beachten und an Medikamenteninteraktionen denken. Die Verträglichkeit steht hier ganz im Vordergrund". Wir haben eine hohe Prävalenz neuropsychiatrischer Syndrome wie Psychose, Demenz und Depression sowie L-Dopa-resistenter Symptome, die häufig für die Lebensqualität – und für die Gefährdung – entscheidender sind als die motorischen Symptome.

„Bei älteren Patienten sollten Sie vorsichtig sein in der Anwendung von Selegilin," warnte *Eggert*, einerseits wegen der Gefahr neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, aber durchaus auch wegen der Gefahr einer arteriellen Hypertension. Für Dopaminagonisten konstatiert sie „eine relative Unverträglichkeit bei Multimorbidität". Gerade bei dementen Patienten besteht zudem ein erhöhtes Risiko für die Induktion von Psychosen. Ferner können Ödeme auftreten, und „auch auf autonomer Ebene haben wir Probleme, wie z. B. die othostatische Dysregulation".

Wer ist ein geeigneter Safinamid-Patient?

Patienten mit L-Dopa,

- die mehr als 400 mg L-Dopa/Tag benötigen
- die erste motorische Komplikationen zeigen
- die leichte Dyskinesien haben
- die über Müdigkeit klagen (spekulativ)
- die eine Medikamentensteigerung benötigen
- die Anzeichen von Depression bemerken

Abb. 5: Die Auflistung zeigt einige Krankheitsmerkmale, bei denen das neue Safinamid eine Therapieoption ist.[4] Es bietet den Experten zufolge nicht nur eine symptomatisch wirksame, sondern auch einfach handhabbare, interaktionsarme und gut verträgliche Behandlung – gerade für den älteren, den fortgeschritten erkrankten und den multimorbiden Parkinson-Patienten. Studien zu Safinamid zeigten weder Ödeme oder orthostatische Hypotonien noch ein erhöhtes Risiko für Psychose oder Impulskontrollstörungen.

Cave Impulskontrollstörungen

Unter Dopaminagonisten treten auch „sicherheitsrelevante Nebenwirkungen auf, über die Sie Ihre Patienten aufklären müssen", warnte *Eggert*. Neben exzessiver Tagesmüdigkeit/Schlafattacken betrifft dies vor allem Impulskontrollstörungen (ICD), die bei ca. 10%–15% der Patienten im Erkrankungsverlauf auftreten. Unter einer (ggf. hochdosierten) Dopaminagonisten-Therapie besonders gefährdet sind männliche und jüngere Patienten, solche mit psychiatrischer Komorbidität, familiärem Substanzgebrauch und „Novelty-seeking"-Persönlichkeit. In einer Studie an 233 Parkinson-Patienten fand sich unter einer Dopaminagonisten-Monotherapie über ein halbes Jahr eine ICD bei 39%.

Bei Therapiekomplikationen..

„Gegen Dyskinesien setzen wir Amantadin ein", berichtete die Expertin, doch neben dem Psychoserisiko ist gerade bei multimorbiden geriatrischen Patienten die renale Elimination zu beachten. Außerdem verursacht es – anders als Safinamid – eine QT-Zeit-Verlängerung. Bei motorischen Komplikationen wie End-of-Dose-Akinesien empfahl *Eggert* neben COMT-Hemmern und reinen MAO-B-Hemmern das neue Safinamid zur Kombination mit L-Dopa. Sie begrüßte den neuen Wirkstoff als wertvolle Ergänzung im Praxisalltag.

Literatur

[1] Borgohain R et al. Mov Disord 2014; 29: 229-37

[2] Borgohain R et al. Mov Disord 2014; 29: 1273-80

[3] Schapira AH et al. Poster N.424, 17. MDS-Kongress 2013 in Sydney

[4] TherapieTabellen Nr. 62: Morbus Parkinson / RLS, Herausgeber: Heinz Reichmann, Westermayer-Verlag, Juli 2015

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: Satellitensymposium „Parkinson-Therapie – die neue Generation", 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 25.9.2015
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2015 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH

Artikelnummer 114024

©GFI. Der Medizin-Verlag

Sehr große Metaanalyse

Welche Angsttherapie ist wie wirksam?

Göttinger Psychiater haben in einer sehr groß angelegten Metaanalyse die Wirksamkeit verschiedener Angsttherapien untersucht. Offenbar sind die medikamentösen Behandlungen den psychotherapeutischen Ansätzen überlegen. Wie sieht es im Einzelnen aus?

Es wurden 234 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 37 333 Patienten ausgewertet, die unter einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, einer generalisierten Angststörung und/oder sozialen Phobie litten. Ausgewertet wurden Veränderungen auf etablierten Skalen wie der Hamilton Anxiety Scale (HAMA) bzw. der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS).

Unter den medikamentösen Therapien ergab sich prä-post insgesamt eine höhere Effektstärke (ES; nach Cohen's d) als unter den Psychotherapien (2,02 vs. 1,22; $p < 0,0001$). Im Einzelnen lagen diese bei 2,25 für SNRI, 2,15 für Benzodiazepine, 2,09 für SSRI und 1,83 für Trizyklika. Die effektivsten Substanzen waren Delorazepam (3,54), Quetiapin (3,39), Escitalopram (2,75) und Hydroxyzin (2,56), doch basierten diese ES teils auf sehr wenigen Studien.

Die Psychotherapien schnitten deutlich schlechter ab. Die ES betrug u. a. 1,56 für die „Mindfulness"-Therapien, 1,36 für Entspannungstherapien, 1,30 für die Einzel- und 1,22 für die Gruppen-CBT, 1,17 für die psychodynamische Therapie, 1,11 für nicht-Personen-bezogene (z. B. Internet-basierte) Therapien, 1,03 für das aus der PTBS-Therapie stammende Eye Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) und 0,78 für die interpersonelle Psychotherapie. Bei einer Kombination von Medikamenten und CBT betrug die ES 2,12, bei körperlichen Übungen allein 1,23.

Es muss angemerkt werden, dass die Baseline-Werte von HAMA (22,1 vs. 24,2) und LSAS (73,2 vs. 84,0) in den Psychotherapie-Gruppen signifikant niedriger waren als in den Medikamenten-Gruppen, während sich die am Ende erreichten Scores zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Im Durchschnitt umfassten die Medikamenten-Studienarme mehr Patienten (109,7 vs. 29,7), und die Studien waren kürzer (9,2 vs. 12,4 Wochen).

Interessanterweise war auch die ES in den Kontrollgruppen mit Tabletten-Placebo hoch (ES: 1,29), nicht aber für „psychologisches" Placebo (0,83) und für die Wartelisten-Kondition (0,20). Mithin war die Gruppen-CBT weniger wirksam war als die Gabe von Placebo-Tabletten. **JL**

K Bandelow B et al.: Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2015; 30(4): 183-92

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151411

KOMMENTAR

Mit allen Einschränkungen einer gepoolten Datenauswertung zeigt diese Metaanalyse doch ein klares Ranking in der Wirksamkeit der Angsttherapien. Die Autoren betonen, dass die Therapieentscheidung im Einzelfall darüber hinaus die Berücksichtigung von Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Interaktionen und die Patientenpräferenz sowie Wartezeiten und Kosten umfasst.

Zertifizierungsfrage 5: Welche Effektstärken-Zuordnung ist richtig?

- ☐ **A** 1,22 für SNRI
- ☐ **B** 2,25 für Benzodiazepine
- ☐ **C** 2,15 für SSRI
- ☐ **D** 1,83 für Trizyklika
- ☐ **E** 2,09 für die Gruppen-CBT

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ©mauritius images

SITE-SEEING

www.dgpalliativmedizin.de

Die 1994 gegründete Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) strebt die interdisziplinäre und multiprofessionelle Vernetzung aller in der Palliativmedizin Tätigen an. Auf der Seite können Sie u. a. Stellungnahmen zum kürzlich beschlossenen Verbot der kommerziellen Suizidhilfe nachlesen.

www.eapcnet.eu

Die European Association for Palliative Care (EAPC) ist eine anerkannte International Non-Governmental Organisation (INGO) des Europarates, in der Vertreter von 55 Palliativmedizin-Organisationen organisiert sind. U. a. werden aktuelle wissenschaftliche Studien zum Thema vorgestellt.

www.dhpv.de

Unter dieser Adresse firmiert der Dachverband der Hospiz- und Palliativeinrichtungen, dem mehr als 1000 Hospizvereine und Palliativeinrichtungen angehören Der DHPV gibt monatlich den elektronischen Newsletter „DHPV Aktuell" für alle in der Hospiz- und Palliativarbeit Tätigen heraus. Hier finden Sie auch eine umfangreiche Liste von Ansprechpartnern.

Kortikale Faltung in der MRT

Gyrifikations-Index als Marker der Krankheitsschwere?

Eine Schizophrenie verläuft individuell sehr unterschiedlich, eine Prognose ist meist schwierig. Als mögliche anatomische Prädiktoren gelten u. a. das Volumen der grauen Substanz verschiedener Regionen sowie die kortikale Dicke und Faltung. Welcher dieser histomorphologischen Parameter den Verlauf am Besten vorhersagt, haben englische und kanadische Forscher in einer Querschnittstudie untersucht.

Von 41 Patienten mit einer antipsychotisch behandelten, klinisch stabilen Schizophrenie oder schizoaffektiven Erkrankung wurde die Krankheitsschwere anhand eines zusammengesetzten Scores bestehend aus Krankheitslast und -persistenz, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Krankheitsdauer sowie sozialen und beruflichen funktionalen Kapazitäten bestimmt. Danach war die Schizophrenie bei 20 Personen schwer und bei 21 eher leicht ausgeprägt.

Mit Hilfe einer Support Vector Machine (SVM)-Auswertung der strukturellen MRT-Daten von 148 Regionen wurden die kortikale Dicke, das Volumen sowie der Gyrifikations-Index (GI) bestimmt. Patienten mit einer schweren Form der Schizophrenie wiesen in den meisten Hirnregionen eine geringere Gyrifikation im Kortex auf als Patienten mit einer leichteren Erkrankung.

Unter Berücksichtigung von Geschlecht und sozioökonomischem Status eignete sich zur Unterscheidung zwischen schweren und leichten Erkrankungen als bester Klassifikator die kortikale Faltung (GI) mit einer Sensitivität von 60% und Spezifität von 85,7%, mithin mit einer Genauigkeit von 73,2% ($p = 0{,}004$). Dagegen war die diskriminatorische Fähigkeit der kortikalen Dicke (Genauigkeit: 65,9%; $p = 0{,}07$) und des Volumens der grauen Substanz (Genauigkeit: 51,2%; $p = 0{,}5$) deutlich schwächer und ohne Signifikanz. Die „diagnostische Odds Ratio" für den GI betrug 9,0. **NW**

KOMMENTAR

Die Gyrifikation oder Gyrierung steht für die Ausbildung von Furchen während des Hirnwachstums und gilt auch als ein Maß für die Anzahl untereinander verschalteter Neurone im Kortex. Der Gyrifikations-Index (GI) wird über eine präzise dreidimensionale Rekonstruktion des Kortex anhand zahlreicher Oberflächenpunkte ermittelt und beschreibt das Ausmaß dieser kortikalen Faltung. Da diese kortikale Morphologie offenbar mit der Schizophrenie-Schwere korreliert und diskriminatorisch einsetzbar ist, könnte der GI als objektiver Marker für die Krankheitsschwere und möglicherweise sogar als Prognosemarker dienen.

S Guo S et al.: Cortical folding and the potential for prognostic neuroimaging in schizophrenia. Br J Psychiatry 2015; [Epub 23. Juli; doi: 10.1192/bjp.bp.114.155796]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151323

Umfassende Wirkung von Aripiprazol-Depot

Auch die Lebensqualität der Patienten steigt

Über die Verringerung von Positiv- und Negativsymptomatik sowie die Prävention von Rezidiven hinaus umfassen die Therapieziele heute die Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus schizophrener Patienten. Auf einem von Otsuka und Lundbeck beim ECNP-Kongress unterstützten Satellitensymposium erläuterten führende Psychiater, dass Aripiprazol-Depot diesen anspruchsvollen, Patienten-relevanten Zielen gerecht wird.

Die Optimierung des subjektiven Wohlbefindens und der Lebensqualität zählt nach den Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) neben der Verbesserung der Psychopathologie und des sozialen Funktionsniveaus zu den wichtigsten Zielen der Langzeittherapie von Patienten mit Schizophrenie, berichtete *Prof. Dieter Naber*, Hamburg, auf dem Satellitensymposium. Dabei geht eine Wiederherstellung des prämorbiden Funktionsniveaus im Sinne einer ‚Recovery' „über eine symptomatische Remission hinaus und umfasst zusätzlich eine adäquate soziale und berufliche Funktionsfähigkeit", sagte *Prof. Wolfgang Gaebel*, Düsseldorf. Dafür habe der möglichst frühzeitige Einsatz moderner Depot-Antipsychotika einen hohen Stellenwert.

Dass sich die verfügbaren Atypika in Depotform in ihren Therapieeffekten und der Verträglichkeit durchaus unterscheiden, legte *Prof. John Kane*, Glenn Oaks/USA in Amsterdam dar. So zeigen die Ergebnisse der randomisierten, offenen Head-to-Head-Studie QUALIFY (n = 295), dass Aripiprazol-Depot im direkten Vergleich die Lebensqualität nach der Skala Heinrichs-Carpenter Quality of Life (QLS) über 28 Wochen deutlich stärker besserte als Paliperidonpalmitat. Der QLS-Gesamtscore nahm unter Aripiprazol-Depot um 7,47 und unter Paliperidonpalmitat um 2,80 Punkte zu. Die Differenz von 4,67 Punkten war signifikant ($p = 0{,}036$). „Ein beachtlicher Gewinn an Lebensqualität unter Aripiprazol-Depot", betonte *Kane*, besonders angesichts der relativ kurzen Studiendauer.

Interessanterweise profitieren den Ergebnissen einer Subgruppenanalyse zufolge von Aripiprazol-Depot besonders die jüngeren Patienten: Bei den ≤ 35-Jährigen war die Überlegenheit von Aripiprazol-Depot mit 10,7 Punkten im QLS-Gesamtscore gegenüber Paliperidonpalmitat nach 28 Wochen besonders stark ausgeprägt. Dies zeigt nach *Kane*, „dass wir die Behandlung mit dem atypischen Depot-Antipsychotikum so früh wie möglich im Krankheitsverlauf beginnen sollten". Mit Aripiprazol-Depot lässt sich eine kontinuierliche, auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten abgestimmte Langzeittherapie sicherstellen. **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Functioning and quality of life as a long-term treatment goal in schizophrenia", 28. Kongress des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Amsterdam, 29. August 2015. Veranstalter: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. und H. Lundbeck A/S

Aripiprazol-Depot: Abilify Maintena®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151398

©GFI. Der Medizin-Verlag

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

rTMS bessert die Depression – und zugleich die Motorik

Einer aktuellen Metaanalyse randomisierter klinischer Studien (RCT) zufolge kann die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) die depressiven Symptome von Parkinson-Patienten wirksam lindern. Darüber hinaus stellte sich unter dem Verfahren aber auch eine Besserung der motorischen Funktionen der Patienten ein.

Acht qualitativ hochwertige Studien an insgesamt 312 depressiven Parkinson-Patienten, in denen die antidepressive Wirkung der rTMS mit einer Scheinstimulation (drei Studien) oder SSRI-Gabe (Sertralin, Paroxetin etc.; fünf Studien) verglichen worden war, wurden metaanalytisch ausgewertet.

Gegenüber der Scheinstimulation konnte die rTMS die Depressivität nach der Hamilton Rating Scale für Depression (HRSD) hoch signifikant verbessern ($p < 0{,}00001$).

Im Vergleich von rTMS und SSRI fand sich eine ähnliche antidepressive Wirksamkeit, so fielen die Werte der HRSD und des Beck Depression Inventory (BDI) jeweils nicht signifikant unterschiedlich aus ($p = 0{,}65$ bzw. $p = 0{,}75$).

Von größtem Interesse ist, dass sich unter einer rTMS deutliche symptomatische Verbesserungen nach UPDRS einstellten: Gegenüber der Schein-rTMS und gegenüber der SSRI-Behandlung verbesserten sich sowohl die Werte für die Motorik (Teil III) als auch für die Aktivitäten des täglichen Alltags (ADL, Teil II) jeweils signifikant ($p < 0{,}05$ bzw. $p = 0{,}05$)

Die Subgruppenanalyse nach der rTMS-Frequenz ergab zum einen, dass die niedrigfrequente rTMS (≤ 1Hz) der Scheinstimulation nach HAMD-Skala signifikant überlegen war ($p < 0.0001$), während die hochfrequente rTMS (> 1Hz) gleich bzw. nicht signifikant unterschiedlich wirksam war wie die Therapie mit den SSRI ($p = 0{,}94$). **GS**

KOMMENTAR

Diese Metaanalyse belegt nicht nur eine starke, einer SSRI-Therapie in etwa ebenbürtige antidepressive Wirkung der rTMS bei den Parkinson-Patienten, sondern sogar eine signifikante und klinisch relevante Besserung von Motorik und ADL, die sich bei den SSRI-Behandelten nicht einstellte.

K Xie CL et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Neurol Sci 2015; 36(10): 1751-61

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151412

Zertifizierungsfrage 6: Welche Besserungen erzielte die rTMS gegenüber der Scheinstimulation nicht(!)?

- ☐ **A** depressive Symptome nach HRSD
- ☐ **B** depressive Symptome nach BDI
- ☐ **C** der Motorik (UPDRS Teil III)
- ☐ **D** der ADL (UPDRS Teil II)
- ☐ **E** falsche Fragestellung, alle Antworten sind richtig

Zertifizierungsfrage 7: In der Senkung der Depressivität war die rTMS

- ☐ **A** der Scheinstimulation etwa ebenbürtig
- ☐ **B** den SSRI deutlich überlegen
- ☐ **C** den SSRI etwa ebenbürtig
- ☐ **D** den SSRI deutlich unterlegen
- ☐ **E** der Scheinstimulation deutlich unterlegen

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Neue Biomarker für frühes Stadium?

Die bei genetisch bedingten Parkinson-Erkrankungen beteiligten Gene könnten auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom eine Rolle spielen. Zum besseren Verständnis der Pathogenese idiopathischer Parkinson-Formen analysierte eine russische Arbeitsgruppe die Expression von zehn Genen im Blut behandelter und unbehandelter Patienten.

47 Parkinson-Patienten wurden in die Studie aufgenommen, 35 unbehandelte und 12 behandelte. Alle waren im Hoehn und Yahr-Stadium 1–2, also in einer frühen Krankheitsphase. Als Kontrollen dienten 44 neurologisch Gesunde und 21 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wie ALS. Vor dem Frühstück wurde allen Teilnehmern Blut abgenommen und die RNA isoliert. Mittels reverser Transkriptasereaktion und PCR wurde eine Expressionsanalyse der Gene ATP13A2, PARK2, PARK7, PINK1, LRRK2, SNCA, ALDH1A1, PDHB, PPARGC1A und ZNF746 durchgeführt.

Nur bei den Parkinson-Patienten zeigte sich in der Expression der Gene ATP13A2, PARK7 und ZNF746 eine signifikante und spezifische Erhöhung um mehr als das 1,5-Fache (Ausnahme: nicht für ZNf746 bei behandelten Parkinson-Patienten). Außerdem ergab sich bei den Parkinson-Kranken noch eine um den Faktor 4 signifikant verringerte Expression von SNCA – dieser Rückgang war jedoch nicht spezifisch für Parkinson, denn auch bei den Kontrollen mit anderen neurologischen Erkrankungen wurde eine signifikante SNCA-Downregulation beobachtet. Letztere Gruppe wies auch eine dramatische Abnahme der SNCA-Expression auf, die in allen anderen Kollektiven nicht aufgetreten war. **GS**

K Alieva A et al.: Potential biomarkers of the earliest clinical stages of Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2015; 294396 [Epub 21. Sept.; doi.org/10.1155/2015/294396]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151340

KOMMENTAR

Auch Veränderungen auf zellulärer Ebene, einschl. dem Level der Transkriptome, können an der Pathophysiologie des M.Parkinson beteiligt sein. Offenbar besteht die Hochregulierung der Expression von ATP13A2, PARK7 und ZNF746 bei unbehandelten Parkinson-Patienten in frühen klinischen Stadien schon in präklinischen. Die Autoren schlagen vor, diese Gene als potenzielle Biomarker in Betracht zu ziehen.

Foto: ©mauritius images

Deutsches FOG-Questionnaire validiert

Das Einfrieren des Gangs (Freezing of Gait, FOG) ist ein belastendes Parkinson-Syndrom, das u. a. mit Stürzen einhergeht. Das in klinischen Studien breit eingesetzte englische FOG-Questionnaire wurde jetzt in der Schweiz ins Deutsche übersetzt und validiert.

Die Konstruktvalidität des deutschen FOG-Q wurde bei 27 deutschsprachigen Parkinson-Patienten (Hoehn & Yahr 2–4) mit Freezing-Beschwerden geprüft. Die Konvergenzvalidität wurde im Abgleich mit der Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil II–III, dem Parkinson Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) zur Lebensqualität und dem Timed Up and Go Test (TUG) untersucht, die Divergenzvalidität im Abgleich mit Teil I der MDS-UPDRS (Kognition).

Das FOG-Q zeigte eine gute internale Konsistenz (Cronbach's α: 0,83). Eine signifikante mittelgradige Korrelation fand sich mit dem Item Freezing (2,13) der MDS-UPDRS ($p = 0{,}002$) und der Subskala Mobilität bzw. Alltagsaktivitäten des PDQ-39 ($p = 0{,}006$ bzw. $p = 0{,}035$). Auch das Fehlen einer signifikanten Korrelation mit der MDS-UPDRS Teil I ($p = 0{,}079$) spricht für eine gute Divergenzvalidität. Das FOG-Q, das nur fünf bis zehn Minuten in Anspruch nimmt, stellt den Autoren zufolge das am besten geeignete Instrument dar, um das Freezing im klinischen Alltag zu quantifizieren. **JL**

S Vogler A et al.: German translation and validation of the "freezing of gait questionnaire" in patients with Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2015; 982058 [Epub 29. Jan.; doi: 10.1155/2015/982058]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151432

Schmerzen bei Morbus Parkinson

Fixkombination bessert belastende Symptome

Muskuloskelettale Schmerzen belasten vor allem Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson stark, werden aber häufig nicht mit der Grunderkrankung in Verbindung gebracht. Für behandlungsbedürftige Symptome bietet sich die Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon an, erläuterten Experten auf einem von Mundipharma unterstützten Satellitensymposium beim Schmerzkongress in Mannheim.

Wird die Lebensqualität in der Frühphase der Erkrankung vorrangig durch motorische Symptome, d. h. Bewegungsverlangsamung und Tremor eingeschränkt, so treten später nicht-motorische Symptome wie Schmerzen in den Vordergrund, erklärte *PD Dr. Karla Eggert*, Marburg. Schätzungen zufolge leiden 40 bis 85% der Parkinson-Patienten an Schmerzen bzw. schmerzhaften Missempfindungen, die direkt auf die neurodegenerative Erkrankung zurückzuführen sind. Beklagt werden vor allem Muskelverspannungen, Krämpfe oder Gelenkschmerzen, vorrangig in den Beinen. Die Diagnose werde – falls überhaupt – oft erst spät gestellt: 40% der Parkinson-Patienten sehen die Schmerzen nicht als Teil ihrer Grunderkrankung, geben sie beim Arztgespräch nicht an, und erhalten deshalb auch keine adäquate Schmerztherapie. *Eggert* rät deshalb, Parkinson-Patienten gezielt auf etwaige Schmerzen anzusprechen. Die Symptomatik könnte dann z. B. mit der NMS-Skala, einem Fragebogen zu nicht-motorischen Symptomen, oder der speziell auf Morbus Parkinson abgestimmten King's PD Schmerz-Skala zuverlässig erfasst werden.

Für die Therapie bietet sich die Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon an. Sie zeigte in der 16-wöchigen multizentrischen doppelblinden und placebokontrollierten Doppelblindstudie „Parkinson's Disease Associated Pain" (PANDA) versus Placebo einen deutlichen Trend zur Besserung schwerer Schmerzen, berichtete *Prof. Dr. Alexander Storch*, Rostock. In einer weiteren unabhängigen monozentrischen Studie bewirkte die achtwöchige Therapie mit der Fixkombination in niedriger Dosierung (2 x 5 mg/2,5 mg/d) eine effiziente Schmerzlinderung. Dabei traten keine opioidtypischen Nebenwirkungen wie Obstipation und Schläfrigkeit auf, betonte *Storch*, und die begleitende dopaminerge Medikation musste im Studienzeitraum bei keinem Patienten erhöht werden. **Ay**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Spot on: Beleuchtung spezieller Aspekte bei M. Parkinson", Deutscher Schmerzkongress (DGSS), Mannheim, 15. Oktober 2015. Veranstalter: Mundipharma

Oxycodon/Naloxon: Targin®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151207

ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension/ ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Durchstechfl./Fertigspr. ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: *Pulver:* Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H2O, Natriumhydroxid; *Lösungsmittel:* Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA® wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Extrapyramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, Muskuloskelettale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle (Auftreten häufiger bei Injektionen in Delta- im Vergleich zu Glutealmuskel), Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht *Gelegentlich:* Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperprolaktinämie, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zähneknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Diplopie, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, Häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, Anomaler Leberfunktionstest, Erhöhtes Leberenzym, Erhöhte Alaninaminotransferase, Erhöhte Gammaglutamyltransferase, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Erhöhte Aspartataminotransferase, Alopezie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brust schmerzempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbbeschwerden, Reaktion an der Injektionsstelle (Auftreten häufiger bei Injektionen in Delta- im Vergleich zu Glutealmuskel), Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Taillenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. *Häufigkeit nicht bekannt:* Leukopenie, Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsödeme, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, Vollendeter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Nervosität, Aggression, Malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, Serotoninsyndrom, Sprachstörung, Unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers.

Warnhinweise: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. **Örtliche Vertretung in D:** Otsuka Pharma GmbH, Friedrichstraße 2-6; 60323 Frankfurt. **Stand:** Juni 2015. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.**

©GFI. Der Medizin-Verlag

Mensch Maintena – kontrollierte Freiheit von Anfang an.

OPG/0915/MTN/1819 | 904643

Bei Schizophrenie

Abilify Maintena®, das Monats-Depot:

- **Reduktion von Rezidiven[(a)1,3] und Hospitalisierungen[(b)2]**
- **Wirksam bei Positiv- und Negativsymptomen[1,3]**
- **Überlegene Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Paliperidonpalmitat[4]**
- **Verträglichkeitsprofil[(c)5] – übereinstimmend mit Abilify® Oral[1,6]**

EINMAL MONATLICH

400 MG

Abilify Maintena®

(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

Ein ganzer Monat voller Leben

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

1 Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014;205:135-144. **2** Kane JM et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J Med Econ 2013;16(7):917–925. **3** Kane JM et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73(5): 617–624. **4** Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. SchizophrRes 2015; doi: 10.1016/j.schres.2015.07.007. **5** Abilify Maintena® Fachinformation, Stand Juni 2015. **6** Fleischhacker WW et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2013a;28:171–176.

Otsuka

Lundbeck

Depressive Verhaltensmerkmale

Monitoring mit dem Smartphone möglich

Depressive Menschen zeigen Auffälligkeiten in verschiedenen alltagsrelevanten Funktionen, wie z. B. der körperlichen Aktivität, des sozialen Lebens und des Schlafes. In einer explorativen Studie untersuchten Mediziner in Chicago, inwieweit mit GPS und Bewegungssensoren ausgerüstete Smartphones dazu geeignet sind, relevante Verhaltenskorrelate einer depressiven Störung zu erfassen.

40 per Anzeige rekrutierte Erwachsene trugen zwei Wochen lang ein mit verschiedenen Sensoren und einer deren Informationen verarbeitenden App („Purple Robot") ausgerüsteten Android-Smartphone bei sich. Zur Beurteilung der Schwere einer depressiven Symptomatik im Alltagsleben wurde der Fragebogen Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) eingesetzt (0–27 Punkte).

28 Teilnehmer, 20 Frauen und acht Männer, konnten ausgewertet werden. 50% waren ohne Depressivität (PHQ-9 < 5; durchschnittlich 1,5), und 50% hatten eine relevante, zumeist leichtgradige Depression (PHQ-9 ≥ 5; durchschnittlich 9,64). Tatsächlich zeigten sechs der zehn mit der App erfassten Parameter eine signifikante Korrelation mit der Depressionsschwere nach PHQ-9: Dazu zählte die Regelmäßigkeit der Bewegung im zirkadianen Muster über 24 Stunden (r= -0,63, p = 0,005), eine „normalized entropy" (Mobilität zwischen bevorzugten Orten) (r = -0,58, p = 0,012) und häufigen Ortswechsel GPS (r = -0,58; p = 0,012). Zusätzlich korrelierten allgemeine Parameter der Smartphone-Nutzung mit der Schwere der Depressivität, so die Dauer des Einsatzes (r = 0,54, p = 0,011) und deren Häufigkeit (r = 0,52, p = 0,015).

Anhand der Unterschiede in den Sensordaten konnten Patienten mit und ohne depressive Symptomatik (PHQ-9-Score: ≥ 5 vs. < 5) mit einer Sensitivität von 83,6% und einer Spezifität von 74,5% (und damit mit einer Genauigkeit von 86,5%) unterschieden werden. In einem Regressionsmodell ergab sich damit eine Fehlerquote von 23,5%. **JL**

KOMMENTAR

Dieser kleinen Studie zufolge können moderne Smartphone-Features wie GPS und die Benutzungsintensität durchaus der Erfassung der Depressionsschwere dienen und z. B. ein aufwändiges, nicht belastendes Monitoring gefährdeter Personen ermöglichen. Nun steht die Prüfung des Nutzens in größeren Studien mit Patienten mit klinisch relevanten depressiven Symptomen an.

S Saeb S et al.: Mobile phone sensor correlates of depressive symptom severity in daily-life behavior: an exploratory study. J Med Internet Res 2015; 17(7): e175 [Epub 15. Juli; doi: 10.2196/jmir.4273]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151433

Therapie der Depression mit Agomelatin

Metaanalysen belegen den hohen Stellenwert

Für Patienten mit einer Depression ist Agomelatin eine umfassend wirksame Behandlungsoption – und wird auch von älteren, depressiven Patienten gut vertragen. Die Evidenz dafür aus Studien und insbesondere Metaanalysen schilderten führende Psychiater jüngst auf einem von Servier unterstützten Satellitensymposium beim 28. ECNP-Kongress Ende August in Amsterdam.

Eine Depression geht sehr häufig mit Motivations- und Interessensverlust, Anhedonie und funktionellen Beeinträchtigungen einher. Mit seinem Agonismus am MT1/MT2-Rezeptor und Antagonismus am 5-HT_{2c}-Rezeptor bietet Agomelatin ein einzigartiges synergistisches Wirkprinzip, das auch seine anti-anhedonen Effekte erklären kann. In der nicht-interventionellen zwölfwöchigen Studie HEDONIE (n = 1513) verringerte Agomelatin die Depressivität (nach MADRS) und die Anhedonie (nach der Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale, SHAPS) erheblich. Mit dem Effekt auf die SHAPS korrelierte die Besserung des psychosozialen Funktionsniveau (nach Sheehan Disability Scale, SDS) der Patienten (r = 0,642; p < 0,0001), so *Prof. Kai Kahl*, Hannover.

Über die symptomatische Remission und Rückfallprävention hinaus ist die Wiederherstellung von Alltagsfunktionen, Lebensfreude und Interesse nicht zuletzt ein dringender Wunsch der Patienten, betonte *Kahl*. Sie wirkt sich positiv aus auf Alltag, Familie und Beruf und hat für das klinische Outcome eine prognostische Bedeutung. Er sprach sich für einen Patienten-zentrierten Therapieansatz aus.

Dass das Antidepressivum auch bei Patienten mit komorbiden Erkrankungen wirksam und gut verträglich ist, belegen u. a. erste Ergebnisse von 30 depressiven Patienten mit Herzkrankheiten, Morbus Parkinson und Multipler Sklerose. Es zeigten sich nach sechs Wochen eine Responserate von 53,3% und eine Remissionsrate von 43,3%. Bezüglich der Leberparameter ergaben sich keine relevanten Anstiege der Glukose-, Triglyzerid- und Leberenzym-Werte (ALT, AST) oder des Körpergewichts. Es wurden auch keine EKG-Veränderungen (inkl. QTc-Intervall) beobachtet.

Die gute Verträglichkeit mit einer Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche auf Placebo-Niveau bestätigte sich in zwei großen Metaanalysen aller klinischen Studien zu Agomelatin. „Selten, dass ein Medikament eine ähnliche Verträglichkeit hat wie Placebo", hob *Prof. David Taylor*, London, hervor. Er sprach gepoolten Auswertungen und Metaanalysen einen hohen Evidenzwert zu. In einer neuen Netzwerk-Metaanalyse – kombinierter direkter und indirekter Vergleich der zehn am häufigsten eingesetzten Antidepressiva aus 76 Studien – hatte in der kombinierten Betrachtung von Verträglichkeit und Response sowie von Verträglichkeit und Remission Agomelatin das beste Ranking. Bei „annähernd identischer Wirksamkeit" so das Fazit von *Taylor* in Amsterdam, „wurde Agomelatin besser vertragen". **JL**

SATELLITENSYMPOSIUM

„Interest in and enthusiasm for meta-analyses", 28. Kongress des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Amsterdam, 30. August 2015. Unterstützt von Servier.

Agomelatin: Valdoxan®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151434

Foto: ©Syda Productions – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Geriatrische Depression

SSRI plus Stimulans überlegen wirksam

Depressive Störungen bei Älteren gelten generell als schwierig zu behandeln. In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde nun untersucht, inwieweit die Therapie mit einem SSRI an Wirksamkeit gewinnt, wenn die Patienten zusätzlich das Stimulans Methylphenidat (MPH) erhalten. Verändert sich dabei auch die Kognition?

In die 16-wöchige Studie wurden 143 ambulant behandelte Ältere mit der Diagnose einer Major Depression eingeschlossen. Nach Randomisierung erhielten 48 MPH/Placebo, 48 Citalopram/Placebo und 47 Citalopram/MPH.

Primärer Studienendpunkt waren Veränderungen auf der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Sekundäre Endpunkte umfassten u. a. Angst, Apathie, Lebensqualität und kognitive Funktionen.

Bei durchschnittlichen Tagesdosen von 32 mg Citalopram (20–60 mg) und 16 mg MPH (5–40 mg) besserten sich sowohl die depressiven Symptome ($p = 0{,}0008$) als auch die Leistungen in einer umfangreichen kognitiven Testbatterie der Patienten in allen drei Gruppen.

In der Citalopram/MPH- Gruppe wurden die HDRS-Werte aber signifikant stärker positiv beeinflusst als in den beiden anderen Studienarmen ($p = 0{,}02$ bzw. $p = 0{,}005$). Dies traf auch auf den Wert des klinischen Globaleindrucks der Besserung (Clinical Global Impressions – Improvement, CGI-I) und die Lebensqualität (SF-36) zu. Zudem kam es in den ersten vier Behandlungswochen unter SSRI plus Stimulans zu einem schnelleren Ansprechen. Am Ende war auch die Rate an Remissionen (HDRS ≤ 6) unter Citalopram/ MPH (60,4%) höher als unter Citalopram/Placebo (41,7%) und vor allem MPH/Placebo (29,8%).

In den kognitiven Leistungen ergab sich hingegen wider Erwarten kein klarer Effekt zugunsten einer der Therapieregime, ebenso wenig wie in Angst und Apathie.

Sowohl MPH allein als auch in Kombination mit Citalopram wurde gut vertragen. Die Nebenwirkungsrate unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht signifikant. **JL**

KOMMENTAR

Anscheinend hat MPH bei SSRI-behandelten geriatrischen Patienten durchaus einen zusätzlichen antidepressiven Effekt. Es könnte bei offenbar guter Verträglichkeit ggf. zur Augmentierung eingesetzt werden.

K Lavretsky H et al.: Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2015; 172(6): 561-9

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151413

Zertifizierungsfrage 8: Was trifft auf die Citalopram/ MPH-Gruppe nicht(!) im Besonderen zu?

- ☐ **A** schnelleres Ansprechen
- ☐ **B** höhere Remissionsraten
- ☐ **C** stärkere Besserung der Kognition
- ☐ **D** stärkere Besserung des klinischen Globaleindrucks
- ☐ **E** stärkere Besserung der Lebensqualität

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Depression bei Jugendlichen

Kann intensiver Sport die Symptome lindern?

Bewegung und Sport können gegen depressive Symptome helfen. Insbesondere bei Jugendlichen existieren zu den Effekten bislang aber nur wenige Untersuchungen. In einer randomisierten kontrollierten Studie haben Forscher aus Nottingham nun den Einfluss eines intensiven Sporttrainings auf die Symptome depressiver Jugendlicher geprüft.

Die 87 psychotherapeutisch und/oder pharmakologisch vorbehandelten Kinder (14 bis 17 Jahre) wiesen auf dem Children´s Depression Inventory, 2. Version (CDI-2), einen Score von mindestens 14 auf. Zusätzlich zur bisherigen Therapie („Treatment as usual", TAU) sollten 44 Patienten in sechs Wochen zweimal wöchentlich eine Stunde lang trainieren. Das betreute Zirkeltraining bestand u. a. aus Kraft-, Gymnastik-, Dehn- und Gleichgewichtsübungen sowie Fahrradfahren. Acht (18,1%) traten nicht an. Von den restlichen 36 Teilnehmern brachen nur drei (8,3%) die Studie nach einer Trainingseinheit ab. Es wurden 70% der Sitzungen absolviert.

Direkt nach dem sechswöchigen Programm hatte der CDI-2-Wert (von 5,61) zwar um 2,57 Punkte stärker abgenommen, doch der Unterschied zur Kontrollgruppe war nicht signifikant ($p = 0{,}23$). Sechs Monate nach dem Trainingsintervention hingegen verzeichnete die Sportgruppe einen um 4,81 Punkte stärkeren CDI-2-Rückgang – und schnitt damit nun signifkant besser ab als die TAU-Gruppe ($p = 0{,}03$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach EuroQol-5D-5 L und EQ-VAS) verbesserte sich zu keinem Zeitpunkt in keiner der beiden Gruppen. Gleiches galt für die körperliche Aktivität im weiteren Verlauf. **NW**

R Carter T et al.: Preferred intensity exercise for adolescents receiving treatment for depression: a pragmatic randomised controlled trial. BMC Psychiatry 2015; 15(1): 247 [Epub 21. Okt; doi: 10.1186/s12888-015-0638-z]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151322

Zertifizierungsfrage 9: Welchen Effekt hatte das Sportprogramm?

- ☐ **A** Depressionsbesserung nach sechs Wochen
- ☐ **B** Lebensqualitätsanstieg nach sechs Wochen
- ☐ **C** Depressionsbesserung nach sechs Monaten
- ☐ **D** Lebensqualitätsanstieg nach sechs Monaten
- ☐ **E** Depressionsbesserung nach sechs Wochen und sechs Monaten

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

Foto: ©magann – Fotolia.com

Dopamin-Stabilisierer bei Sucht

Der Monoamin-Stabilisierer OSU6162 kann einer vermehrten wie verringerten dopaminergen Transmission entgegenwirken. In einer Phase-II-Studie an 56 Alkoholabhängigen kam es nun unter OSU6162 zu positiven Effekten: Gegenüber Placebo nahm über 14 Tage das Stimulus-evozierte Craving nicht ab, doch das Alkohol-induzierte Craving („Priming") wurde signifikant verringert, besonders bei den Abhängigen mit ausgeprägter Impulsivität. Zudem wurde einer Visuell-Analog-Skala (VAS) zufolge die positive Alkohol-Bewertung reduziert. Der gut vertragene Dopamin-Stabilisierer sollte auf die Reduzierung des Alkoholkonsums geprüft werden.

Khemiri L et al.: The effects of the monoamine stabilizer (-)-OSU6162 on craving... Eur Neuropsychopharmacol 2015; pii: S0924-977X(15)00313-2 [Epub 8. Okt.; doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.018]

Neues Levodopa

In einer doppelblinden Cross-over-Studie im Double-dummy-Design an 25 Parkinson-Patienten mit Fluktuationen wurde die Pharmakokinetik von herkömmlichem Levodopa/Carbidopa (100/25) und Melevodopa/Carbidopa (100/25) als Brausetablette (V1512) verglichen. Anhand der Area under the curve (AUC), der maximalen Plasma-Konzentration (C_{max}) und der Zeit bis zu ihrem Erreichen (t_{max}) führte der Methylester von Levodopa zu einer deutlich schnelleren und weniger variablen Resorption des Wirkstoffs, außerdem akkumulierte er weniger stark.

Stocchi F et al.: L-Dopa pharmacokinetic profile with effervescent melevodopa... Parkinsons Dis 2015; 2015: 369465 [Epub 10. Juni; doi: 10.1155/2015/369465]

Antidepressives Gingko?

Der Ginkgo-Extrakt EGb761 entfaltet u. a. antiinflammatorische und antioxidative Effekte. Nun reduzierte die zehntägige Vorbehandlung mit EGb761 in mittlerer und hoher Dosis bei Mäusen das durch intraperitoneales Lipopolysaccharid (LPS) induzierte depressive Verhalten signifikant, so im Forced swim test (FST), im Tail suspension test (TST) und im Sucrose-Präferenztest, ohne die Spontanbewegungen der Tiere zu beeinträchtigen. Auch die durch LPS induzierten Zunahmen der proentzündlichen Zytokine (TNF-α, IL-1β, -6, -17A) und Verringerungen von IL-10- und BDNF-Werten im Hippokampus wurden gemindert.

Zhao Y et al.: The effects of EGb761 on lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in C57BL/6J mice. Cent Eur J Immunol 2015; 40(1):11-7

Foto: ©Barbara Pheby – Fotolia.com

Überraschend häufig

Zu viel Alkohol Schwangerschaft

Commonwealth-Länder untersuchten den Alkoholkonsum schwangerer Frauen und kamen zu „ernüchternden" Ergebnissen. Gibt es Prädiktoren für das risikoreiche Verhalten, anhand derer sich gefährdete Frauen rechtzeitig erkennen lassen?

Untersucht wurden 17 244 Frauen (überwiegend weißer Hautfarbe), die an den beiden irischen retrospektiven Studien Growing up in Ireland (GUI) und Pregnancy Risk Assessment Monitoring System Ireland (PRAMS Ireland) sowie an der prospektiven internationalen Multizenter-Kohortenstudie Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) teilgenommen hatten.

Die Rate eines jedweden berichteten Alkoholkonsums während der Schwangerschaft rangierte in Irland zwischen 20% (GUI) und 82% (SCOPE Irland). Aus der internationalen Studie ergaben sich Raten von 40% bis > 80% in Australien (40%), Neuseeland (56%) und United Kingdom (75%).

Dabei schwankten die getrunkenen Alkoholmengen ganz beträchtlich: Beispielsweise tranken im ersten Trimester in SCOPE 70% mehr als 1–2 Einheiten (8–10 g)/Woche (46% in GUI und 15% in PRAMS).

Der robusteste Prädiktor für den Konsum in der Schwangerschaft war in allen drei Kohorten der Nikotinkonsum: Raucherinnen wiesen dafür eine um 17% (SCOPE), 50% (GUI) und 42% (PRAMS) höherer Wahrscheinlichkeit auf – die relativen Risiken lagen bei 1,17 (95%-KI: 1,12–1,22), 1,50 (95%-KI: 1,36–1,65) und 1,42 (95%-KI: 1,18–1,70). **JL**

K O'Keeffe LM et al.: Prevalence and predictors of alcohol use during pregnancy: findings from international multicentre cohort studies. BMJ Open 2015; 5(7): e006323 [Epub: 6. Juli; doi: 10.1136/bmjopen-2014-006323]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151414

KOMMENTAR

Diesen Befragungsergebnissen zufolge ist der Alkoholkonsum Schwangerer – zumindest in Irland, Australien, Neuseeland und dem UK – deutlich höher als erwartet und könnte sehr negative Folgen für die Kinder haben. Die Autoren regen intensivierte Anstrengungen auf (gesundheits-)politischer und medizinischer Ebene an, um die Situation zu verbessern. Außerdem könnten Biomarker zur Objektivierung der Trinkmengen und Validierung der epidemiologischen Daten hilfreich sein.

Zertifizierungsfrage 10:
Die Wahrscheinlichkeit für Alkoholkonsum in der Schwangerschaft wurde durch Rauchen um

- ☐ **A** 17–50% erhöht
- ☐ **B** 17–50% verringert
- ☐ **C** 17–42% erhöht
- ☐ **D** 17–42%verringert
- ☐ **E** 42–50% erhöht

Was ist richtig? Bitte vermerken Sie die Antwort auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de

©GFI. Der Medizin-Verlag

Damit Ihr Patient den Alltag besser stemmt!

Privigen®
bei **CIDP** zugelassen.

Immunmodulation mit Immunglobulinen

- **Zur Initial- und Erhaltungstherapie bei CIDP**
- **Behandlung nur alle 3 Wochen**
- **10%ige Fertiglösung zur intravenösen Infusion**
- **Einfache Anwendung**

Privigen® wurde am 26. März 2013 von der EMA zur Therapie der chronischen inflammatorischen demyelinisierenenden Polyneuropathie (CIDP) zugelassen.

privigen®
Human Normal Immunoglobulin

Privigen® 100 mg/ml Infusionslösung zur intravenösen Anwendung. **Wirkstoff:** Normales humanes Immunglobulin. **Zusammensetzung:** 1 ml Privigen® enth. 100 mg humanes Plasmaprotein (Reinheitsgrad mind. 98 % IgG). Verteilung der IgG-Subklassen: IgG1 67,8 %, IgG2 28,7 %, IgG3 2,3 %, IgG4 1,2 %. IgA max. 25 µg/ml. Sonst. Bestandteile: L-Prolin, Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Substitutionstherapie bei prim. Immunmangelsyndr. mit eingeschränkter Antikörperbildung, Myelom od. chron. lymphat. Leukämie mit Hypogammaglobulinämie u. rezidiv. Infekt., Antikörpermangel nach HSCT, kongenitalem AIDS mit rezidiv. Infekt., Immunmodulat. bei ITP (bei hohem Blutungsrisiko od. vor Operat.), Guillain-Barré-Syndrom, CIDP, Kawasaki-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile, Überempfindlichk. gg. humane Immunglobuline (insbes. bei Pat. mit Antikörpern gg. IgA), Hyperprolinämie. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschm. Häufig: Hypertonie, Übelk., Erbrechen, Urtikaria, Hautausschlag, Rückenschm., Fieber, Schüttelfrost, Müdigk., Schwäche, grippeähnl. Sympt. Gelegentl.: Hämolyse (selten mit Transfusionsbedarf), Anämie, Leukopenie, Anisozytose, allerg. Reakt., Benommenh., Beschwerden im Kopfbereich, Somnolenz, Tremor, Sinus-Kopfschm., Migräne, Dysästhesie, Schwindel, Palpitat., Hypotonie, Hautrötung mit Hitzegefühl, periph. Gefäßerkrankung, Dyspnoe, oropharyngeale Bläschen, Schmerzen beim Atmen, Engegefühl im Hals, Durchfall, Schmerzen im Oberbauch, Hyperbilirubinämie, Juckreiz, Hauterkrankung, Schweißausbrüche, Nackenschm., Gliederschm., Steifh. des Bewegungsapparates, Muskelspasmen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, Proteinurie, Schmerzen im Brustraum, allgem. Symptome, Hyperthermie, Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, pos. Coombs-Test, erh. LDH, erh. ALAT, erh. ASAT, erh. Kreatinin. Sehr selten: Thromboembol. Ereignisse (einschl. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie u. tiefe Venenthrombosen). In Einzelfällen anaphylakt. Schock, revers. asept. Meningitis, akute Niereninsuffizienz. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg. **Stand:** Mai 2013.

Bei MS unterschätztes Phänomen

Unter Dysphagie leidet mindestens ein Drittel

Schluckstörungen sind ein belastendes, gerade in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oft lebensbedrohliches Symptom, das bei MS-Patienten gemeinhin unterschätzt wird. Chinesische Neurologen verschafften sich einen systematischen Überblick über die Literatur und führten zur Prävalenz von Dysphagien eine Metaanalyse durch.

Aus dem Zeitraum 1980 bis August 2014 fanden sich 15 veröffentlichten Studien mit insgesamt 4510 Teilnehmern. Anhand der Diagnosekriterien wurden die Patienten in eine subjektiv und eine objektiv diagnostizierte Gruppe aufgeteilt: Erstere hatten in 12 Studien zumeist den Fragebogen Dysphagia in Multiple Sclerosis Questionnaire (DYMUS) ausgefüllt (sowie einen Schlucktest in einer Studie durchgeführt), bei Letzteren war die Dysphagie-Diagnose in vier Studien mittels Videofluoroskopie und Glasfaserendoskopie gestellt worden.

Bei jeweils hoher Heterogenität zwischen den einzelnen Studien ergab sich in der subjektiv diagnostizierten Gruppe eine gepoolte Prävalenz an Schluckstörungen von 36% (95%-KI: 31–42 %), bei den objektiv diagnostizierten Patienten von 81% (95%-KI: 67–94 %). Die großen Unterschiede könnten auf Patienten-Selektion (u. a. Schwere der MS nach EDSS), Diagnosemethode, Publikationsjahr, Gruppengrößen sowie Studienort, -art oder -dauer beruhen: Beispielsweise war die mittels DYMUS-Fragebogen diagnostizierte Rate an Dysphagien niedriger als mit anderen Fragebögen ermittelte, im Jahr 2013 höher als in den Vorjahren, in Europa (8 Studien) mit 51% höher als in den übrigen Ländern mit 31%. Eine Limitation der Metaanalyse besteht darin, dass es sich hier ausschließlich um Querschnittstudien und keine Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien handelte. **LKK**

KOMMENTAR

Auf Schluckstörungen sollte im klinischen Alltag stärker geachtet werden: Unter Berücksichtigung der je nach Diagnosemethode unterschiedlichen Dysphagie-Prävalenz bei MS, ist nach Schussfolgerung der Autoren mindestens ein Drittel der Patienten betroffen. Bei Dysphagie-Verdacht scheint es angeraten, sich weniger auf Fragebögen zu verlassen, sondern objektive Untersuchungsmethoden zu wählen, insbesondere bietet sich dazu die Videofluoroskopie (VFSS) an.

M Guan X-L et al.: Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2015; 36(5): 671-81

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151415

31. ECTRIMS-Kongress 2015

Teriflunomid reduziert Hirnatrophie-Zunahme – Alemtuzumab über fünf Jahre effektiv

Neue, beim 31. ECTRIMS in Barcelona präsentierte Daten zeigen, dass das einmal täglich oral einzunehmende Teriflunomid zusätzlich die Hirnatrophie-Zunahme verlangsamt. Außerdem wurden Langzeitdaten vorgestellt, nach denen lediglich zwei Behandlungsphasen mit dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab bei einem Großteil der Patienten über fünf Jahre zur Freiheit von jeglicher MS-Aktiviät führen.

Eine verstärkte Hirnatrophie tritt bereits in frühen MS-Stadien auf und geht u. a. mit irreversiblen neurologischen Defiziten und kognitiven Beeinträchtigungen einher. Nachdem Teriflunomid bei RRMS-Patienten die jährliche Schubrate, die Behinderungszunahme und die entzündliche MS-Aktivität im MRT signifikant reduziert, zeigen nun beim ECTRIMS präsentierte Daten, dass das orale Medikament auch den Verlust an Hirnvolumen deutlich verringert: Die mittels Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy (SIENA) gemessene Hirnatrophie-Zunahme war in einer Neuauswertung der MRT-Daten aus der Studien TEMSO über zwei Jahre vs. Placebo signifikant verlangsamt. In Monat 12 betrug die mediane prozentuale Abnahme des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert unter 14 mg/d Teriflunomid 0,39 vs. 0,61 unter Placebo (-36,9%), nach 24 Monaten 0,90 vs. 1,29 unter Placebo (-30,6%) (je $p = 0{,}0001$). „Die Eindämmung oder Verhinderung der Hirnatrophie ist ein wichtiges Ziel der MS-Therapie“, betonte *Prof. Ludwig Kappos*, Basel.

Überzeugende Langzeiteffekte zeigten sich unter dem Antikörper Alemtuzumab über fünf Jahre: In den zweijährigen Phase-III-Zulassungsstudien CARE-MS I und II hatten die Patienten Alemtuzumab oder hochdosiertes IFN-beta 1a s.c. erhalten. Obwohl 68% bzw. 60% der Patienten bis einschließl. Monat 60 keine weitere Alemtuzumab-Therapie erhielten, blieb die jährliche Schubrate bis einschließlich Jahr 5 (0,15 bzw. 0,18) anhaltend niedrig. Zudem trat in diesem Zeitraum bei 80% bzw. 76% der Patienten in CARE-MS I und II keine über sechs Monate bestätigte EDSS-Progression auf. Vorbestehende Behinderungen wurden bis einschließlich Jahr 5 bei ca. 33% bzw. 43% (über mind. sechs Monate anhaltend) gebessert.

Eine Freiheit von jeglicher (klinischer oder radiologischer) Krankheitsaktivität fand sich in Jahr 5 der Verlängerungsstudie bei 62% (CARE-MS I) bzw. 58% (CARE-MS II). Schießlich war unter Alemtuzumab auch der mediane jährliche Hirnvolumenverlust (-0,20% bzw. -0,07% in Jahr 5) verlangsamt. Insgesamt war in den Verlängerungen die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse ähnlich wie in den Zulassungsstudien oder niedriger. Schilddrüsen-bezogene UE gipfelten in Jahr 3, danach nahm ihre Inzidenz deutlich ab. **JL**

SCIENTIFIC SESSIONS UND POSTER

Radue E-W et al., Parallel Session 13 Late Breaking News, 10.10. 2015 und diverse Poster, 31.Kongress des European Commitee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 7. bis 10. Oktober 2015. Unterstützt von Genzyme.

Teriflunomid: Aubagio®

Alemtuzumab: Lemtrada®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151435

Foto: ©milan2099 – Fotolia.com

©GFI. Der Medizin-Verlag

Langfristige Kontrolle der MS-Aktivität

Daten zu DMF und pegyliertem IFNβ-1a

Aktuelle Studiendaten zu dem oralen Dimethylfumarat (DMF) und dem nur alle zwei Wochen subkutan zu injizierenden pegylierten Interferon beta-1a (peg-IFNβ-1a) wurden auf einem Pressegespräch von Biogen im Rahmen des 88. DGN-Kongresses in Düsseldorf vorgestellt. Namhafte MS-Experten schilderten den hohen Stellenwert der beiden Medikamente für die möglichst individuell ausgerichtete Therapie der schubförmigen MS.

Die Daten aus den Studien DEFINE, CONFIRM und der Verlängerung ENDORSE belegen, dass die Krankheitsaktivität bei neudiagnostizierten und immunmodulatorisch vorbehandelten MS-Patienten mit DMF (2 x tägl. 240 mg) langfristig erfolgreich kontrolliert werden kann – insbesondere bei frühem Behandlungsbeginn. „Unter DMF zeigt sich eine gute Wirksamkeit über fünf Jahre hinsichtlich anhaltend niedriger jährlicher Schubraten sowie einer anhaltend niedrigen Krankheitsaktivität im MRT“, berichtete *Prof. Ralf Linker*, Erlangen. „Zudem zeigen 92% der neudiagnostizierten Patienten mit kontinuierlicher DMF-Therapie keine Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen).“

Vorbehandelte Patienten profitieren ebenfalls: „Bei Patienten, die von Interferon beta-1a/b auf DMF umgestellt wurden, ergab der Wechsel gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate“, so *Linker*, und „signifikante Wirksamkeit auf subklinische Parameter“.

Den Langzeitdaten zufolge waren nach fünf Jahren kontinuierlicher DMF-Therapie mehr als 80% der Patienten ohne EDSS-Progress und 60% ohne neuen Schub, auch die Zahl T1-, T2- und Gd+-Läsionen war anhaltend niedrig. Aktuellen Interimsdaten zufolge waren die Inzidenz schwerer und opportunistischer Infektionen und die Malignomrate nicht erhöht. DMF zeigte über alle Patientengruppen eine gute und anhaltende Wirksamkeit über fünf Jahre, so das Fazit. Zudem scheint sich ein früher Therapiebeginn mit DMF positiv auf die Langzeitprognose der Erkrankten auszuwirken.

„Patienten, die gut mit einer Injektionstherapie zurechtkommen, können von der Therapie mit pegyliertem IFNβ-1a mehrfach profitieren“, berichtete *Prof. Sven Meuth*, Münster. Bereits nach einem Jahr war peg-IFNβ-1a Placebo in klinischen und paraklinischen MS-Parametern signifikant überlegen. „Die gute Wirksamkeit setzt nicht nur bereits früh, nach zwölf Wochen, ein, sondern bleibt auch anhaltend über drei Jahre stabil“, so *Meuth*. Interimsdaten der ATTAIN-Studie belegen die Langzeitwirksamkeit mit niedriger Schubrate über drei Jahre. Knapp 70% der Patienten blieben über diesen Zeitraum ohne neuen Schub und mehr als 90% frei von einer Behinderungsprogression (≥ 1,0 EDSS-Punkt).

Die einfache subkutane Injektion von pegyliertem IFNβ-1a alle zwei Wochen bietet einen Anwendungsvorteil, während das „gut dokumentierte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil dem konventioneller Interferon beta-Präparate entspricht“, so *Meuth* in Düsseldorf. **JL**

PRESSEKONFERENZ

„Dimethylfumarat und Peginterferon beta-1a: Wirksame MS-Therapien zur individuellen Behandlungsdauer der schubförmigen MS“, 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. Sept. 2015. Veranstalter: Biogen.
Dimethylfumarat: Tecfidera®
Peginterferon beta-1a: Plegridy®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151436

… diese Seite per Fax an Fax 089 / 43 66 30 - 210

Reichen Ihnen die Referate nicht aus?

Möchten Sie mehr Informationen?

Hier kommen Sie an die Originalarbeiten.

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

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

E-Mail: info@gfi-online.de

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

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

Bestellnummer (Nummer am Ende der Beiträge hinter URL, Bsp. www.neuro-depesche.de/140360)

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

☐ Ich bin Abonnent der **Neuro-Depesche** und bekomme eine Originalarbeit kostenlos.

☐ Ich bin noch kein Abonnent. Anbei 8 € für jede gewünschte Originalarbeit zuzüglich 2 € für Porto und Verpackung.

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

Name, Anschrift

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

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

Name, Anschrift

Datum, erste Unterschrift

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

Datum, zweite Unterschrift

Neuro Depesche

Impressum

Herausgeber: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

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

Geschäftsführung: Michael Himmelstoß

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

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

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

Anzeigenpreisliste: 2015 vom 1. Okt. 2014

Erscheinungsweise: 10 Ausgaben pro Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2015

geprüft Studie 2014

Ältere versus jüngere MS-Studien

Behinderungszunahme wird immer geringer

Um in Studien zur schubförmigen MS Unterschiede in der „natürlichen" Behinderungszunahme zu identifizieren, wertete ein Team die EDSS-Veränderungen in den Placebo-Gruppen älterer und jüngerer klinischer Studien metaanalytisch aus.

39 Studien mit insgesamt 19 714 MS-Patienten wurden analysiert, Bei den 6947 Teilnehmern unter Placebo nahm der Anteil, die sich im EDSS (z. B. ≥ 1 Punkt) verschlechterten, über die Publikationsjahre signifikant um 31% ab ($p < 0{,}001$): Waren es 1990 ca. 30% der Patienten, lag ihr Anteil 2010 nur noch bei ca. 20%.

In der Meta-Regressionsanalyse ließen sich dafür eine größere Teilnehmerzahl und kürzere Studiendauer als Einflussfaktoren identifizieren. Ein EDSS-Progress war mit 13,1% vs. 16,9% im jeweils zweiten Studienjahr deutlich seltener als im ersten Jahr, die Odds Rato um 28% geringer ($p = 0{,}017$) – wohlgemerkt in den Placebo-Gruppen. **JL**

KOMMENTAR

In den letzten beiden Jahrzehnten ist die anfängliche annualisierte Schubrate (ARR) bei MS-Patienten in Studien immer geringer geworden. Wie bei der ARR wird auch bei der MRT-Läsionslast das Phänomen „Regression to the mean" festgestellt. Nun zeigt diese Untersuchung, dass das offenbar auch auf die EDSS-Progression zutrifft. Dies sollte insbesondere beim Vergleich verschiedener Medikamente aus aktuellen und früheren Studien unbedingt beachtet werden.

M Röver C et al.: Changing EDSS progression in placebo cohorts in relapsing MS: a systematic review and meta-regression. PLoS One 2015; 10(9): e0137052 [Epub 1. Sept.; doi: 10.1371/journal.pone.0137052]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151416

B-Zell-fokussierter Therapieansatz

Ocrelizumab bei RRMS und PPMS erfolgreich

Auf dem ECTRIMS 2015 in Barcelona wurden erstmals finale Daten zu dem noch nicht zugelassenen Ocrelizumab vorgestellt: Der gegen CD20-positive B-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper war sowohl bei Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) als auch – eine Art Sensation – bei Patienten mit primär progressiver MS (PPMS) wirksam.

In den Doppelblindstudien OPERA I und II hatten 1656 RRMS-Patienten Ocrelizumab (600 mg, i.v. alle 24 Wochen) oder IFNβ-1a (3 x wöchentl. 44 µg s.c.) erhalten. Im primären Endpunkt, der jährlichen Schubrate (ARR) nach 96 Wochen, wurde unter Ocrelizumab eine Reduktion um 46 bzw. 47% erreicht (je $p < 0{,}000$). Signifikant verringert wurde auch das Risiko für eine nach 12/24 Wochen bestätigte EDSS-Progression (gepoolt je -40%) sowie die Zahl Gd+-T1-Läsionen (-94 bzw. -95%) und neuer/vergrößerter hyperintenser T2-Läsionen im MRT (-77 bzw. -83%), berichtetet *Prof. Stephen Hauser*, San Francisco. Die Hirnatrophie-Zunahme wurde um 23,5 bzw. 23,8% verringert. Dabei war die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (UE) in einer gepoolten Analyse auf dem Niveau des Kontrollarms (6,9 vs. 8,7%; schwere Infektionen: 1,3 vs. 2,9%). Die häufigsten UE unter Ocrelizumab waren Infusions-assoziierte Reaktionen (34,3 vs. 9,7% im IFNβ-1a-Arm).

In der Studie ORATORIO an 732 PPMS-Patienten wurde unter Ocrelizumab der primäre Endpunkt erreicht, berichtete *Prof. Xavier Montalban*, Barcelona. Die nach 12/24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression wurde vs. Placebo über 120 Wochen signifikant um 24 bzw. 25% reduziert ($p = 0{,}0321$ bzw. 0,365). Zudem verringerte sich das Volumen hyperintenser T2-Läsionen (-3,4 vs. +7,4%; $p < 0{,}0001$) und der Hirnvolumenverlust der PPMS-Patienten (-17,5%; $p = 0{,}0206$). Damit wurde erstmals für ein immunmodulatorisches Medikament die Wirksamkeit bei der PPMS belegt. Die Zulassung von Ocrelizumab durch die FDA und EMA könnte bereits Anfang 2016 erfolgen. **JL**

SCIENTIFIC SESSIONS UND POSTER

Diverse Scientific Sessions und Poster, 31.Kongress des European Commitee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 7.–10. Oktober 2015. Unterstützt von Roche Pharma

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/151437

Raus aus dem Stimmungstief

Jatrosom®

Hochwirksam bei allen Formen der Depression

- einzigartige Wirk-Trias (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin)
- über 50-jährige Therapie-erfahrung
- gut dokumentiertes Verträglichkeitsprofil
- hohe Patientencompliance durch umfassende Ernährungsberatung

10mg & 20mg als **Snap-Tab!**

Jatrosom® 10/20 mg Filmtbl. (Rp). Wirkstoff: Tranylcyprominhemisulfat. Zus.: -10mg Filmtbl./ -20mg Filmtbl.: 1 Filmtbl. enth.: Tranylcyprominhemisulfat 13,7mg/27,4mg = 10mg/20mg Tranylcypromin. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Siliciumdioxid, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titan(IV)-oxid, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid, Indigocarmin (E 132). Anw.: -10mg Filmtbl.: Depress. Syndrome unabh. der nosolog. Einordnung. -20mg Filmtbl.: Behandl. v. depress. Episoden; Reserveantidepressivum wenn adäq. Ther. m. 2 Standard-Antidepress. (einschl. Trizyklika) n. ausreich. Erfolgr. od. wenn Standardwirkst. kontraind. od. nicht verträgl. Gegenanz.: Phäochromozytom, Karzinoid, vaskuläre Erkrank. des Gehirns, Gefäßfehlbildungen, schw. Formen von Hypertonie bzw. Herz-Kreislauf-Erkrank., Leberfunktionsstör. bzw. -erkrank., schw. Nierenfunktionsstör. bzw. -erkrank., Porphyrie, Diabetes insip., maligne Hyperthermie (auch anamnest. bek.), akutes Delir, akute Intox. m. zentral-dämpfenden Pharmaka sowie Alkohol. Keine gleichzeitige Anw. mit serotonergen AM, einschl. Reuptakehemmern, Clomipramin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Sibutramin, L-Tryptophan und Serotoninagonisten, Buspiron, Imipramin, indir. Sympathomimetika, Amphetamine, Pethidin, Tramadol, Dextrometorphan, Disulfiram, Levodopa (sofern nicht kombin. mit Decarboxylase-Hemmern). Kdr. u. Jugendl.; Stillzeit; bek. Überempfindlich. geg. Wirkstoff od. ein. d. sonst. Bestandt. Schwangerschaft: Im 1. Trim. kontraindiziert; im 2. u. 3. Trim. nur bei zwing. Indikat. Nebenwirk.: Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Hypotonie, Orthostase-Reaktion (orthostatische Dysregulation). Häufig: Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Angstzustände, Agitiertheit, Unruhe Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Schwäche, Herzklopfen, Hypertonie bis hin zu gelegentlich hypertensiven Krisen, die mit Tachykardie, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen (insbesondere Hinterhauptkopfschmerzen), Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu einhergehen können. Sie können in Einzelfällen, insbes. bei Nichtbeachtung der diätetischen Auflagen od. bei medik. Interaktionen, zu intrakraniellen Blutungen führen. Selten: Anämien, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombopenie, psychische Abhängigkeit zerebrale Krampfanfälle, Ödeme, Obstipation, Diarrhoe, Schwitzen, Muskelspasmen, Muskelschmerzen, Anorgasmie, erektile Impotenz, Ejakulationsstörungen. Selten/sehr selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Polyneuropathien, Akkomodationsstörungen; Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymaktivität, allergische Hautausschläge, Gelenkschmerzen, Hyperthermie. Sehr selten: Haarausfall, verminderte Harnbildung, die dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion entspricht. Nicht bekannt: suizidale Gedanken, suizidales Verhalten. Berichte vorliegend zu Tremor, Schläfrigkeit, Benommenheit; Tinnitus; Übelkeit mit/ ohne Erbrechen, unspez. Magen-Darm-Beschw., Muskelzuckungen, Brustschmerzen, Kälteempfindungen und Erschöpfungszuständen, Dysurie. Enthält Lactose. Bitte Gebrauchsinformation beachten! (verschreibungspflichtig). (Stand Juli 2014). **Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlin.**

Arzneimittel meiner Wahl ARISTO

THERAPIE-OPTIONEN

Tranylcypromin bei Depression

Der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin (Jatrosom®; Aristo) vermindert durch eine nichtselektive und irreversible Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) den Abbau der Transmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin im ZNS. Die Wirksamkeit des einzigen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffs dieser Klasse bewährt sich bereits seit über 50 Jahren im Behandlungsalltag und wurde in etwa 20 kontrollierten Studien bestätigt. Tranylcypromin kann bei einer Therapieresistenz, definiert durch eine fehlende Response auf mindestens zwei Antidepressiva unterschiedlicher Wirkstoffklassen in adäquater Dosis und Dauer, eine wertvolle Therapieoption sein: Das Therapiemanagement ist durch die Notwendigkeit einer tyraminarmen Diät komplizierter als für Antidepressiva der ersten und zweiten Wahl, jedoch in etwa vergleichbar mit der Kontrolle von Plasmaspiegeln und Nierenfunktion unter einer Lithiumaugmentation. Dagegen können Patienten mit therapieresistenter Depression von dem spezifischen Verträglichkeitsprofil profitieren, das sich durch fehlende Sedierung und keine zentralen anticholinergen Effekte auszeichnet. Ein weiterer potenzieller Vorteil des MAO-Hemmers ist die Vermeidung einer ggf. problematischen Polypharmazie, wie die Kombination von Antidepressiva bzw. mit deren Augmentation (z. B. mit Lithium, L-Thyroxin, atypischen Neuroleptika). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) scheint übrigens keine Alternative zur etablierten Elektrokrampftherapie bei Therapieresistenz zu sein, sie weist im direkten Vergleich nur etwa die halbe Effektstärke auf.

Mehrere Behandlungsoptionen bei ADHS

Für Patienten mit einer ADHS bietet das Unternehmen Medice mehrere Therapieoptionen. Für Kinder steht das als Goldstandard geltende Methylphenidat (MPH) als retardierte, langwirksame Zubereitung (Medikinet®) zur Verfügung, die die Kerndefizite der ADHS wirksam und anhaltend lindert. Für erwachsene Patienten liegt mit Medikinet® adult ein ADHS-Medikament vor, das jüngsten Studiendaten zufolge nicht nur die Symptome verringert, sondern auch langfristig das Outcome der Patienten verbessert, zum Beispiel gegenüber Unbehandelten die Kriminalitätsrate signifikant senkt. Sollte MPH bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend erfolgreich sein, kann Dexamfetamin (Attentin®) eine wertvolle Alternative sein. Das Psychostimulans hat gegenüber MPH eine höhere Effektstärke, besitzt allerdings in der Langzeittherapie auch ein Suchtpotenzial. Es ist zugelassen als Second-line-Therapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

NEUE STUDIENDATEN

Positive Langzeitstudie zu Piribedil

Die aktuellen Ergebnisse einer Parkinson-Langzeitstudie zu Piribedil (Clarium®; Desitin), dem einzigen Dopaminagonisten mit noradrenerger Wirkung, bestätigen die motorische Wirksamkeit, die vorteilhafte Wirkung auf die Vigilanz und die Besserung psychiatrischer Begleitsymptome. In der prospektiven nicht-interventionellen Beobachtungsstudie PIRLONG-PD über bis zu vier Jahre (n = 170) wurde die Motorik der Patienten trotz Krankheitsprogression über die ersten zwei bis drei Jahre verbessert bzw. sie blieb erhalten. Vor allem neu auf Piribedil eingestellte Patienten konnten ihre Beweglichkeit langfristig bewahren, ihr durchschnittlicher UPDRS-III-Wert stieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht an. Darüber hinaus verringerte sich bei tagesmüden Patienten der durchschnittliche Wert der Epworth Sleepiness Scale (ESS) um mehr als 3 Punkte. Neu eingestellte Patienten blieben (im Mittel) von vorneherein vigilant und entwickelten keine übermäßige Tagesmüdigkeit. Bei Patienten mit vorbestehender mittelschwerer bzw. schwerer Depression sank der durchschnittliche Wert des Beck-Depressions-Inventars (BDI) unter Piribedil um knapp 80% (von 23 auf 6 Punkte) bzw. um 37% (von 35 auf 22 Punkte). Begleitet wurde dies von einem diskreten, aber nachhaltigen Anstieg der Lebensqualität (um einen Punkt auf einer siebenstufigen Analogskala). Somit bietet sich Piribedil (150 bis 250 mg/d) nicht nur für die Neueinstellung an, sondern auch für die Umstellung von Parkinson-Patienten, die unter Tagesmüdigkeit oder depressiven Verstimmungen leiden.

NEDA unter IFNβ-1a s.c. erreicht

Viele Patienten mit schubförmiger MS erreichen unter 3 x wöchentl. 44 µg IFNβ-1a s.c. (Rebif®, Merck Serono) das – anhand der Parameter Behinderungsprogression, Schubfreiheit und MRT-Aktivität definierte – Behandlungsziel NEDA (no evidence of disease activity). Dies ergab eine Post-hoc-Analyse der EVIDENCE-Studie: Gegenüber 1 x 30 µg/Woche IFNβ-1a i.m. erreichten unter 3 x 44 µg IFNβ-1a s.c. in Woche 24 signifikant mehr Patienten den NEDA-Status (61% vs. 42%, $p < 0{,}001$), d. h. sie zeigten keine bestätigte EDSS-Progression und keine Schübe sowie keine neuen/vergrößerten T2-Läsionen und keine Gd-anreichernden T1-Läsionen. Die zuverlässige Langzeitwirkung und das gute Sicherheitsprofil von IFNβ-1a s.c. wurde in der PRISMS15-Vollpublikation über 15 Jahre bestätigt. Der Monitoring-Aufwand ist im Vergleich mit immunsuppressiven MS-Medikamenten ungleich geringer, unerwartete Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Die nächste Neuro-Depesche

Bericht vom 31. **European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS),** 07. bis 10. Okt. 2015 in Barcelona

CME: Parkinson-Syndrom: Mild Cognitive Impairment korreliert eng mit BDNF-Konzentrationen

ADHS: Kann ein computergestütztes Training das Arbeitsgedächtnis und andere kognitive Funktion verbessern?

CME: Alkohol: Hirnveränderungen bei „Heavy drinking"

Norwegische Multizenter-Studie zur Fatigue bei **Schlaganfall**

CME: CAVE Intrauterine **Antiepileptika**-Exposition: Schlechterer APGAR-Score der Kinder und andere Befunde

CME: Bei **Schizophrenie**: Gesichter-Erkennung und Störung exekutiver Funktionen korrelieren

©GFI. Der Medizin-Verlag

Zertifizierte Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

BAYERISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

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

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

Kennziffer: ND112015 VNR: 2760909006077980015 Einsendeschluss: 30.12.2015

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

			A	B	C	D	E
1.	**Welcher der folgenden ...**	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2.	**Kein(!) unabhängiger Prädiktor ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
3.	**Das Rezidivrisiko war ...**	S. 10	☐	☐	☐	☐	☐
4.	**Die Defizite der ...**	S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
5.	**Welche Effektstärken-Zuordnung ...**	S. 21	☐	☐	☐	☐	☐
6.	**Welche Besserungen erzielte ...**	S. 23	☐	☐	☐	☐	☐
7.	**In der Senkung ...**	S. 23	☐	☐	☐	☐	☐
8.	**Was trifft auf die ...**	S. 27	☐	☐	☐	☐	☐
9.	**Welchen Effekt hatte ...**	S. 27	☐	☐	☐	☐	☐
10.	**Die Wahrscheinlichkeit für ...**	S. 28	☐	☐	☐	☐	☐

7 ☐☐☐☐☐☐☐☐

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

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

NEU!

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

XADAGO mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

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

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

Tägliche Einmalgabe!

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

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

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoff: Safinamidmesilat (50mg bzw. 100mg/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid. Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstad. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschm., Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellenkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrtheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschm., Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schm. i.d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkaliämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schm., Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythropsie, Augenblutung, Augenschm., Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schm. u. Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatose, Ekchymose, lichenoide Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschm., Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatit.; Spondylitis ankylosans, Flankenschm., Gelenkschwell., Schm. d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschm., Osteoarthritis, Synovialzyste; Harndrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschm.; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR (Quick)-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niederer Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Februar 2015. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Fraunhoferstr.18 b, 82152 Planegg.