

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurologie

Ch. Baumgartner

NEUROLOGIE

Neue orale immunmodulierende Therapien bei Multipler Sklerose

T. Berger

Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik

C. Mielke, R. Krüger

NEUROCHIRURGIE

Intrakranielle Stenose: Stent oder konservativ? Die Sicht des Neurologen

T. Neumann-Haefelin

PSYCHIATRIE

Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels euklidischer Distanz

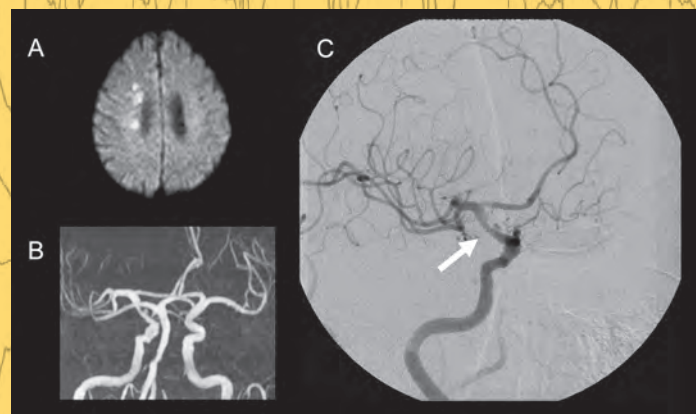
J. Grünberger et al.

Versuch einer Bestimmung von Psychopathie bei nach § 21/2 STGB im österreichischen Maßnahmen-vollzug Untergebrachten mittels Pupillometrie (Kurzversion, Vollversion online)

J. Grünberger et al.

Langzeitprophylaxe manischer Episoden bei bipolaren affektiven Störungen

E. Windhager, K. Zauner



RUBRIKEN

Fallbericht

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Für Sie zusammengefasst

Für Sie gelesen

Kongressbericht

Pharma-News

www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Member of the



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Ihre Parkinson-Patienten ist
die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

Trends und Perspektiven in der Neurologie	
Pharmakotherapie der Epilepsie	4
Ch. Baumgartner	

NEUROLOGIE

Neue orale immunmodulierende Therapien bei Multipler Sklerose	7
T. Berger	
Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik	16
C. Mielke, R. Krüger	

NEUROCHIRURGIE

Intrakranielle Stenose: Stent oder konservativ? Die Sicht des Neurologen	20
T. Neumann-Haefelin	

PSYCHIATRIE

Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels euklidischer Distanz	24
J. Grünberger, P. Fischer, M. Rainer, J. Scharfetter, P. Frottier, J. Heilmann, H. Stöhr, C. Ansel, S. Kasper	
Versuch einer Bestimmung von Psychopathie bei nach § 21/2 STGB im österreichischen Maßnahmenvollzug Untergebrachten mittels Pupillometrie (Kurzversion)	32
J. Grünberger, J. Heilmann, T. Wisnecky, J. Pasierbek, T. Twardowsky, A. Bösch, K. Keckeis, M. Grünberger, H. Stöhr	
Online: Vollversion	Softlink A11991
Langzeitprophylaxe manischer Episoden bei bipolaren affektiven Störungen	33
E. Windhager, K. Zauner	

RUBRIKEN

Fallbericht	38
News-Screen Psychiatrie	42
News-Screen Neurologie	46
Für Sie zusammengefasst	49
Für Sie gelesen	52
Kongressbericht	56
Pharma-News	58
Impressum	50

Titelbild: 72-jähriger Patient mit vor wenigen Tagen aufgetretener beinbetonter Hemiparese links. Vormedikation ASS 100 mg/die. Aus: Neumann-Haefelin T., S. 21, Abb. 1.

Hintergrundbild: Generalisierte Spike-Wave-Muster bei einem Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie. Zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich.

Pharmakotherapie der Epilepsie

Die Pharmakotherapie der Epilepsie hat in den vergangenen Jahren durch die Einführung neuer Substanzen und die Zulassungserweiterung bereits verfügbarer Antiepileptika eine Bereicherung und Neuorientierung erfahren. Neben der antiepileptischen Wirksamkeit wurden auch Verträglichkeit, Langzeiteffekte und pharmakokinetische Eigenschaften als zunehmend wichtig für die Wahl des Antiepileptikums erkannt.

■ Initiale Therapie fokaler Epilepsien

Für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien sind mittlerweile – in alphabetischer Reihenfolge – Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Topiramat, Valproat und Zonisamid zugelassen, wobei die genannten Substanzen eine vergleichbare antikonvulsive Wirksamkeit zeigen (Ausnahmen: Gabapentin ist weniger wirksam als Carbamazepin; Pregabalin ist weniger wirksam als Lamotrigin). Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate waren die neueren Antiepileptika in den meisten Fällen besser verträglich als nichtretardiertes Carbamazepin, wobei in rezenten Studien kein signifikanter Vorteil in der Verträglichkeit von Levetiracetam und Zonisamid gegenüber retardiertem Carbamazepin gefunden werden konnte. Ein entscheidender Vorteil der neueren Substanzen ist allerdings die Pharmakokinetik mit fehlender Enzyminduktion. Entsprechend den aktuellen Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie sollten deshalb Lamotrigin und Levetiracetam für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter bevorzugt werden.

■ Altersepilepsie

Für die Altersepilepsie sind Lamotrigin, Levetiracetam und Gabapentin Mittel der ersten Wahl.

■ Generalisierte und unklassifizierbare Epilepsien

Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien ist Valproat nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Valproat ist hier wirksamer als Lamotrigin und besser verträglich als Topiramat. Valproat zeigte einen geringen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Levetiracetam bei vergleichbarer Verträglichkeit, wobei die Studienabbruchrate vergleichbar war. Die hohe Effektivität von Valproat wird allerdings durch die Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial, negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproat exponiert wurden) relativiert, sodass Valproat – insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter – zurück-

haltend eingesetzt werden sollte.

■ Genetische Epilepsiesyndrome

Für die 4 wichtigen genetischen Epilepsiesyndrome (Absence-Epilepsie des Schulalters, juvenile Absence-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand-mal-Epilepsie) ist ebenfalls Valproat mit den genannten Einschränkungen das Mittel der ersten Wahl. Lamotrigin ist eine Alternative bei der Absence-Epilepsie des Schulalters und bei der juvenilen Absence-Epilepsie. Bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters mit isolierten Absencen ist Ethosuximid zu bevorzugen (Ethosuximid und Valproat waren wirksamer als Lamotrigin, Ethosuximid ist besser verträglich als Valproat – Aufmerksamkeitsstörungen treten unter Ethosuximid signifikant seltener auf als unter Valproat). Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Aufwach-Grand-mal-Epilepsie sind Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam und Zonisamid mögliche Alternativen zu Valproat, wobei Lamotrigin myoklonische Anfälle auslösen und verschlechtern kann.

■ Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom erweist sich in 80–95 % der Fälle als therapieresistent. Therapeutische Optionen umfassen Valproat, Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam, Zonisamid, Felbamat und Rufinamid.

■ Was tun bei Versagen der initialen Monotherapie?

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen bestehen, sollte überlappend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum (sequenzielle Monotherapie) oder auf eine Kombinationstherapie umgestellt werden. Bei Versagen der ersten Monotherapie kann bei ca. 20–30 % aller bzw. bei 40–60 % der zunächst nicht anfallsfreien Patienten durch nachfolgende Therapieversuche (sequenzielle Monotherapie oder Kombinationstherapie) Anfallsfreiheit erreicht werden. Die Kombination von Antiepileptika sollte nach einem rationalen Konzept erfolgen (rationale Kombinationstherapie). Hier sind die folgenden Aspekte zu berücksichtigen: antiepileptische Wirksamkeit, Nebenwirkungen, pharmakokinetische Interaktionen, pharmakodynamische Interaktionen und unterschiedliche Wirkmechanismen der kombinierten Medikamente.



Univ.-Prof. Dr. Dr. Christoph Baumgartner

■ Gründe für unbefriedigende Anfallskontrolle

Wenn mit der genannten Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann, sollte man die möglichen Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle systematisch analysieren: (1) Der Patient leidet nicht an einer Epilepsie, sondern an nicht-epileptischen Anfällen. (2) Der Behandlungsversuch war nicht informativ bzw. aussagekräftig. (3) Es bestehen Probleme bei der Lebensführung und bei der Adhärenz. (4) Der Patient leidet an einer therapieresistenten Epilepsie. Wenn mit 2 vertragenen, geeignet und angemessen angewendeten Antiepileptika-Therapieplänen (als Mono- oder Kombinationstherapie) keine anhaltende Anfallsfreiheit erzielt werden konnte, liegt definitionsgemäß eine therapieresistente Epilepsie vor.

■ Vorgehen bei therapieresistenter Epilepsie

In diesem Fall bestehen für das weitere Vorgehen folgende Möglichkeiten: (1) Im Falle einer fokalen Epilepsie: Durchführung einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit der Frage nach der Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. (2) Falls ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht möglich ist, Diskussion von palliativen Neurostimulationsverfahren wie Vagus-Nerv-Stimulation, tiefe Hirnstimulation (Stimulation des Nucleus anterior thalami) oder responsive Hirnstimulation. (3) Jedenfalls weitere Optimierung der medikamentösen Therapie zur Verbesserung von Anfallskontrolle und Verträglichkeit. Auch bei therapieresistenten Patienten kann durch eine Optimierung der Pharmakotherapie in 4–20 % eine länger dauernde Anfallsfreiheit erzielt werden.

Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
Editor Neurologie

Univ.-Lektorin OÄ Dr. Susanne Pirker

Wir danken den Reviewern 2013

C. Baumgartner, T. Brücke, S. Döring, M. Erdler, P. Fischer, W. Grisold, A. Gruber, R. Katzenschlager, F. Leutmezer, W. Löscher, H. Mori, W. Pirker, G. Ransmayr, H. Rauschka, H. Rittmannsberger, S. Rosales-Rodriguez, H. Schanda, J. Spatt, K. Ungersböck, H. Walter, G. Wenning, F. Zimprich

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln
Th. Berger, Innsbruck
H. Binder, Wien
Th. Brücke, Wien
M. Feichtinger, Graz
E. Fertl, Wien
C. Geretsegger, Salzburg

Editor Neurochirurgie:
K. Ungersböck, St. Pölten

W. Grisold, Wien
A. Gruber, Wien
M. Kalousek, Wien
H. P. Kapfhammer, Graz
A. Kastner, Linz
R. Katzenschlager, Wien
E. Knosp, Wien
W. Kristoferitsch, Wien
W. Lang, Wien

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

M. Mühlbauer, Wien
M. Musalek, Wien
L. Pezawas, Wien
C. Rados, Villach
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

**PERSPEKTIVE
INKLUSIVE!**

**AN GUTEN WIE AN
SCHLECHTEN TAGEN**

**„ON THE BASIS OF HIGH QUALITY EVIDENCE, NATALIZUMAB AND
IFN β -1A (REBIF®) ARE SUPERIOR TO ALL OTHER TREATMENTS
FOR PREVENTING CLINICAL RELAPSES IN RRMS IN
THE SHORT-TERM (24 MONTH) COMPARED TO PLACEBO.“¹**

¹ Filippini G. et al: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta analysis (Review)
Summary: Reprinted from The Cochrane Library: Issue 6, June 2013 DOI: 10. 1002/14651858.CD008933.pub2; WILEY
InterScience

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

Fachkurzinformation siehe Seite 53

Neue orale immunmodulierende Therapien bei Multipler Sklerose

T. Berger

Kurzfassung: Seit 20 Jahren sind nun krankheitsmodifizierende Therapien zur Behandlung von Patienten mit insbesondere schubförmiger Multipler Sklerose (MS) verfügbar. Ungeachtet der therapeutischen Errungenschaften der aktuellen Basis- und Eskalationstherapien bestehen Limitationen hinsichtlich Nutzen einerseits und Risiken andererseits. Die Konsequenz daraus, gemeinsam mit neuen Konzepten zur Immunopathogenese von MS, ist die Weiterentwicklung neuer und innovativer MS-Therapien. Die vorliegende Übersicht beschreibt im Detail 3 neue orale Immunmodulatoren zur Behandlung der schubförmigen MS. Darüber hinaus werden die Ergebnisse und die erfolgte/anstehende/eingereichte EU-Markt-zulassung dieser 3 Therapien in den Kontext der

Erwartungshaltungen an neue immunmodulierende Therapien bei MS gesetzt.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, krankheitsmodifizierende Therapien, neue orale Therapien, Teriflunomid, BG-12, Laquinimod

Abstract: New Oral Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis. Disease-modifying therapies for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) have been available for 20 years. Apart from therapeutic achievements of current standard and escalation therapies there are limitations regarding

both efficacy and risk of adverse events. Consequently, and based on new immunopathogenetic concepts of MS, new and innovative MS treatments have been and are being developed. This paper reviews in detail 3 emerging oral immunomodulatory treatments for relapsing-remitting MS. In addition, results and occurred/anticipated EU authority approvals of these 3 oral drugs are discussed within the context of expectations of new disease-modifying treatments in MS. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 7–14.**

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying therapies, new oral treatments, teriflunomide, BG-12, laquinimod

■ Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit potenziellem Risiko einer zukünftigen Behinderung. Weltweit sind ca. 2 Millionen Menschen von MS betroffen, in Österreich nach einer rezenten Untersuchung ca. 12.500 [1]. Das Erkrankungsalter liegt bei 70 % der Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. MS betrifft Frauen deutlich und zunehmend häufiger als Männer, in Mitteleuropa beträgt das Verhältnis Frauen zu Männern bereits 3–4:1.

Bei MS kommt es durch Entzündung und Demyelinisierung zur Schädigung von Myelinscheiden und Axonen im zentralen Nervensystem (ZNS) [2]. Der entzündlich-demyelinisierende Prozess äußert sich klinisch in akuten Krankheitsschüben und entspricht somit dem schubhaft-remittierenden MS- (RRMS-) Verlauf. Die sekundär chronisch progrediente MS (SPMS) ist hingegen von zunehmender Krankheitsprogression gekennzeichnet, welche nicht oder nur selten von Schüben überlagert wird. Die Lebenserwartung bei MS ist zwar gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur gering erniedrigt, dafür ist aber die individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Belastung – sowohl direkt als auch indirekt – durch MS enorm.

■ Krankheitsmodifizierende Therapien bei MS

Die etablierten immunmodulierenden Therapien für RRMS (Interferon- β - [IFN- β -] Präparate, Glatirameracetat [GA], Na-

talizumab und Fingolimod) haben den Verlauf der Erkrankung und das Leben der Betroffenen in den vergangenen 20 Jahren grundlegend verändert [3]. Die aktuellen Therapieoptionen bei RRMS und SPMS sind konsensuell unter Mitwirkung österreichischer MS-Experten in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zusammengefasst (Tab. 1) [4]. MS-Patienten sprechen aber unterschiedlich und unvorhersagbar auf die vorhandenen Therapien an. Die subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) verabreichten IFN- β -Präparate und GA erreichen durchschnittlich eine 30%ige Reduktion der jährlichen Schubrate, sodass bei vielen Patienten diese Behandlung nicht ausreichend wirksam ist und es folglich zu weiteren Krankheitsschüben und/oder Krankheitsprogression kommt. Andererseits können diese Basistherapien auch Nebenwirkungen verursachen, die entweder die Lebensqualität bzw. auch die Therapieadhäsion von Patienten beeinträchtigen oder auch einen Wirkverlust bedingen (neutralisierende Antikörper gegen IFN- β -Präparate). Bei unzureichendem therapeutischem Erfolg einer Basistherapie wird bei Patienten mit RRMS mit entweder Natalizumab 1× monatlich intravenös oder Fingolimod 1× täglich *per os* (p.o.) die Therapie eskaliert. Mit beiden Therapien ist aufgrund der jeweiligen Studienergebnisse gegenüber den bereits genannten Basistherapien ein deutlicher Effekt auf die Reduktion der Schubrate anzunehmen (Natalizumab mit einer Schubreduktion um 68 %, Fingolimod um 54 %). Dem klinischen Nutzen von Natalizumab und Fingolimod stehen aber auch Nebenwirkungen und Risiken gegenüber (Natalizumab: insbesondere Progressive Multifokale Leukenzephalopathie [PML]; Fingolimod: insbesondere Teratogenität und kardiovaskuläre Risiken), die jeweils ein spezifisches Therapiemonitoring erfordern.

Die limitierte Wirksamkeit, die potenziellen Nebenwirkungen und die über die Zeit verminderte Therapieadhäsion bei den s.c.- bzw. i.m.-applizierten Basistherapien einerseits und die mit spezifischen Risiken verbundenen Eskalationstherapien andererseits führen auf Basis neuer immunpathogenetischer Erkenntnisse zu weiteren und innovativen krankheits-

Eingelangt am 24. Juli 2013; angenommen nach Revision am 22. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 22. November 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc, Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.berger@i-med.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle MS-Therapieempfehlungen [4]

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹		SPMS ¹	
Eskalationstherapie			1. Wahl Fingolimod ⁴ Natalizumab ⁴	2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁵	Mit aufgesetzten Schüben Ohne aufgesetzte Schübe
Basistherapie	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c.	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. (Azathioprin) ² (IVIg) ³			Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁵
Schubtherapie	2. Wahl	Plasmaseparation			
	1. Wahl	Methylprednisolonpuls			

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens). ² Zugelassen, wenn INF-β nicht möglich ist oder unter Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wird. ³ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. ⁴ Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalationstherapie auch eine Zulassung zur Behandlung therapie-naiver Patienten bei mindestens 2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogression binnen der vergangenen 12 Monate und mindestens einer GD⁺-Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT. ⁵ Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

modifizierenden Therapieentwicklungen bei RRMS. Diese neuen Therapien stehen in der Erwartung eines besseren Nutzen-Risiko-Profiles den derzeit zugelassenen und kostenstateterten Therapien gegenüber.

■ Neue orale immunmodulierende Therapien

Teriflunomid (Aubagio®)

Wirkmechanismus

Teriflunomid hat entzündungshemmende Eigenschaften mit selektiver und reversibler Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase, das für die *De-novo*-Pyrimidinsynthese erforderlich ist [5]. Der genaue Wirkmechanismus von Teriflunomid ist nicht vollständig geklärt, es dürfte aber die Proliferation sich teilender Zellen blockieren, die auf diese *De-novo*-Pyrimidinsynthese angewiesen sind. Weitere Wirkmechanismen (Einfluss auf Zellmembran, Beeinflussung von *second messengers*, zytoprotektive Effekte) werden diskutiert [5].

Wirksamkeit

Phase-II-Studien

Die erste Phase-II-Studie [6] zeigte für Teriflunomid 7 mg/14 mg 1× täglich p.o. für den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion kombiniert aktiver MRT-Läsionen auf 0,2–0,3 ($p < 0,03$ bzw. $p < 0,01$ versus Placebo) nach 36 Wochen. Unter Teriflunomid 14 mg war auch ein Trend zur Reduktion der jährlichen Schubrate (um 32 % versus Placebo) und der Krankheitsprogression zu sehen. In der Extension dieser Studie [7] blieb die Krankheitsaktivität (klinisch und MRT) über bis zu 8,5 Jahre Studiendauer niedrig, bei tendenziell besserem Effekt von Teriflunomid 14 mg. In einer weiteren Phase-II-Studie (Teriflunomid 7 mg/14 mg als *add on* zu IFN-β-1a i.m. [8]) war nach 24 Wochen das relative Risiko für Gadolinium-anspeichernde (Gd⁺-) MRT-Läsionen im Vergleich zur INF-β-1a i.m. um 84,6 % (7 mg; $p = 0,0005$) und 82,8 % (14 mg; $p < 0,0001$) verringert. Die jährliche Schub-

rate war unter Teriflunomid 7 mg/14 mg dosisabhängig tendenziell niedriger. Die dazu entsprechende Phase-III-Studie TERACLES wurde 2013 vorzeitig beendet, da die *Add-on*-Therapie mit IFN-β nicht mehr als aktueller Therapieansatz angesehen wurde.

Phase III (TEMSO) [9]

Eingeschlossen waren 1088 Patienten, davon 91 % mit RRMS und 9 % mit SPMS und superponierten Schüben. Einschlusskriterium war ≥ 1 Schub im vergangenen Jahr oder ≥ 2 Schübe in den vergangenen 2 Jahren. Primärer Studienendpunkt war die jährliche Schubrate unter Teriflunomid 7 mg/14 mg versus Placebo über einen Studienzeitraum von 108 Wochen. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Die *Drop-out*-Rate lag zwischen 25 % (Teriflunomid 7 mg) und 29 % (Placebo). Teriflunomid senkte in beiden Dosierungen die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo signifikant (0,37 vs. 0,54; $p < 0,001$), entsprechend einer relativen Schubreduktion durch Teriflunomid um etwa 31 %. Teriflunomid 14 mg, nicht aber Teriflunomid 7 mg, verringerte den Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression signifikant (Placebo: 27,3 %; Teriflunomid 7 mg: 21,7 %; $p = 0,08$; Teriflunomid 14 mg: 20,2 %; $p = 0,03$). In den MRT-Studienendpunkten war Teriflunomid 7 mg/14 mg Placebo signifikant überlegen: Reduktion der Gd⁺-T1-Läsionen um 57,2 % ($p < 0,001$) bzw. 80,4 % ($p < 0,001$) und des Gesamtläsionsvolumens um 39,4 % ($p = 0,03$) bzw. 67,4 % ($p < 0,001$) für Teriflunomid 7 mg/14 mg.

Phase III (TOWER) [10]

Verglichen wurde Teriflunomid 7 mg/14 mg mit Placebo bei 1169 MS-Patienten über einen variablen Zeitraum von bis zu 48 Wochen. Die Mehrheit der Patienten hatte RRMS (98 %). Es liegen derzeit noch unpublizierte 2-Jahres-Daten vor, die beimECTRIMS 2012 präsentiert wurden. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Teriflunomid 14 mg führte zu einer signifikanten Schubreduktion um 36,3 % ($p = 0,0001$) und einer Reduktion der (über 12 Wochen bestätigten) Behinderungsprogression um 31,5 % ($p = 0,0442$) im Vergleich zu Place-

Tabelle 2: Basisdaten zu den Patienten der Phase-III-Studien

	Teriflunomid		BG-12/Dimethylfumarat		Laquinimod	
	TEMSE	TOWER*	DEFINE	CONFIRM	ALLEGRO	BRAVO*
Studiendauer	108 Wochen	48 Wochen	2 Jahre	2 Jahre	24 Monate	24 Monate
Anzahl Patienten	1088 (Placebo 363)	1169 (Placebo 338)	1234 (Placebo 408)	1430 (Placebo 363)	1106 (Placebo 556)	1331 (Placebo 450)
Drop-outs in den Verumgruppen	26 %	30 %	23 %	16 %	20 %	k. A.
Alter (in Jahren)	38	38	39	37	39	38
MS-Dauer (in Jahren)	8,7	8,0	8,3	7,7	8,7	6,8
Schübe im Jahr vor Studienbeginn	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3
EDSS	2,7	2,5	2,4	2,6	2,6	2,7
Patienten mit früheren DMTs	27 %	k. A.	41 %	29 %	40 %	k. A.
Zahl Gd ⁺ -T1-Läsionen	1,7	k. A.	1,3	2,4	1,9	k. A.

* Studie noch nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert; DMTs: disease-modifying therapies; k. A.: keine Angaben

bo. Teriflunomid 7 mg führte zwar auch zu einer signifikanten, jedoch weniger ausgeprägten Verminderung der Schubrate (22,3 %; $p = 0,0183$), die Reduktion der Behinderungsprogression war aber nicht signifikant.

Nebenwirkungen und Risiken [11]

Nebenwirkungen

Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. Ein Effluvium im Schläfenbereich trat dosisabhängig in den ersten 6 Monaten auf, führte aber nur bei 12 (1,5 %) Patienten zur Beendigung der Studienteilnahme.

Wechselwirkungen

Teriflunomid interagiert aufgrund seiner Metabolisierung unter anderem mit Vitamin-K-Antagonisten (Verringerung der antikoagulierenden Wirkung von Warfarin um 25 %) und Ethinylestradiol. CYP-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut sollten daher während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Die FDA hat Teriflunomid als Risikokategorie X (tierexperimentelle und humane Teratogenität) bewertet. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher bei Behandlung mit Teriflunomid und danach bis zum Absinken des Plasmaspiegels $< 0,02$ mg/l eine zuverlässige Kontrazeption anwenden. Bei geplanter oder ungeplanter Schwangerschaft muss Teriflunomid abgesetzt und mit Cholestyramin forciert eliminiert werden. Der Serumspiegel $< 0,02$ mg/l sollte dann nach etwa 14 Tagen erreicht sein, die Messung der Plasmakonzentration von Teriflunomid kann mit Unterstützung der Herstellerfirma durchgeführt werden. Ohne beschleunigte Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Teriflunomid-Spiegel $< 0,02$ mg/l erreicht werden.

Zulassungsstatus

Am 26.08.2013 wurde Aubagio® 14 mg von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung erwachsener Pa-

tienten mit RRMS zugelassen [17] und als *new active substance* anerkannt.

BG-12 (Dimethylfumarat, Tecfidera®)

Wirkmechanismus

BG-12 ist ein Fumarsäure-Ester der zweiten Generation, Dimethylfumarat (DMF). DMF wird rasch zu Glukose, Fumarsäure und Monomethylfumarat metabolisiert. Obwohl der Wirkmechanismus noch nicht gänzlich bekannt ist, geht man aufgrund experimenteller Studien davon aus, dass die Substanz über Aktivierung der Transkription des „nuclear factor E2- (erythroid-derived 2-) like factor-2“ (Nrf2) zytoprotektive Effekte erzielt und über Modulation der NF- κ B-Transkription in Immunzellen antiinflammatorisch wirksam ist [18–21]. Diesem neuen Wirkmechanismus von BG-12 wird auch durch die eigenständige ATC-Kodierung N07XX09 Rechnung getragen [22].

Wirksamkeit

Phase IIb

Diese Studie [23] hat für 240 mg BG-12 3× täglich p.o. in Bezug auf den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion von Gd⁺-T1-Läsionen um 69 % gegenüber Placebo (1,4 versus 4,5 Gd⁺-Läsionen; $p < 0,0001$) gezeigt. Außerdem bestand die Tendenz zur Reduktion der Schubrate (um 32 %).

Phase III (DEFINE)

Es wurden die Effektivität, Sicherheit und Tolerabilität von 240 mg BG-12 2× oder 3× täglich p.o. gegenüber Placebo bei 1234 Patienten mit RRMS untersucht [12]. Der primäre Studienendpunkt war die Proportion von Patienten mit Krankheitschüben nach 2 Jahren Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, Zahl der Gd⁺-T1-Läsionen, annualisierte Schubrate, Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression, Sicherheit und Tolerabilität von BG-12. Einschlusskriterien waren unter anderem: 18–55-jährige Patienten mit RRMS, einem EDSS von 0 bis inklusive 5,0 und zumindest einem Schub in den vergan-

Tabelle 3: Häufige (gegenüber der jeweiligen Placebogruppe) Nebenwirkungen aus den Phase-III-Studien

	Teriflunomid¹ (Placebo)	Dimethylfumarat² (Placebo)	Laquinimod³ (Placebo)
Diarrhö	14–17 % (8 %)	15–19 % (13 %)	8 % (6 %)
Nausea	9–14 % (7 %)	13 % (9 %)	6 % (6 %)
Oberbauchschmerzen	–	10–12 % (7 %)	5 % (3 %)
Effluvium	11–15 % (4 %)	–	–
Parästhesien	10–11 % (8 %)	–	–
Infekte			
– Influenza	10–12 % (9 %)	–	–
– Obere Atemwege	11 % (9 %)	–	–
– Harnwegsinfekte	–	–	6 % (4 %)
Flushes	–	24–38 % (5 %)	–
Pruritus	–	8–10 % (5 %)	–
Rückenschmerzen	–	–	14 % (8 %)
Husten	–	–	5 % (3 %)
Erhöhung Transaminasen	54–57 % (36 %)	47–56 % (41 %)	30 % (18 %)
> 3× oberer Normwert	6–7 % (6 %)	6 % (3 %)	4 % (0,4 %)
Leukopenie	15 % (k. A.)	11–12 % (k. A.)	–
< 1,5 × 10 ⁹ /l Neutrophile	10–15 % (5 %)	k. A.	–
< 0,5–0,8 × 10 ⁹ /l Lymphozyten	7–10 % (5 %)	4–5 % (1 %)	–
Proteinurie	–	9–12 % (8 %)	–

Leerfelder bedeuten, dass diese Nebenwirkung in den jeweiligen Studien explizit nicht als häufige Nebenwirkung angeführt ist. k. A.: keine Angabe bei an sich angeführter Nebenwirkung in dieser Kategorie. ¹ aus TEMSO [9] und TOWER [10]; ² aus DEFINE [12] und CONFIRM [13]; ³ aus ALLEGRO [14], BRAVO [15] und der gepoolten Analyse beider Studien [16].

genen 12 Monaten (oder zumindest 1 Gd⁺-T1-Läsion innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung). In die MRT-Kohorte wurden 540 Patienten inkludiert. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. BG-12 zeigte in beiden Dosierungen eine deutlich signifikante Reduktion des Anteils der Patienten mit einem Krankheitsschub um 27 % bzw. 26 % für 240 mg BG-12 2× bzw. 3× täglich p.o. versus 46 % in der Placebogruppe. Ebenso führte BG-12 zu einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate von 0,17 bzw. 0,19 für 240 mg BG-12 2× bzw. 3× täglich p.o. versus 0,36 für Placebo. Die relative Schubreduktion war in den beiden BG-12-Behandlungsarmen 48–53 % gegenüber Placebo ($p < 0,0001$). Des Weiteren reduzierte BG-12 in beiden Dosierungen signifikant die Krankheitsprogression um 34–38 % ($p = 0,0050$ bzw. $p = 0,0128$) gegenüber Placebo. In den MRT-Endpunkten zeigten sich ebenfalls deutliche Therapieeffekte: Reduktion der Zahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen um 74–85 % (jeweils $p < 0,001$ gegenüber Placebo) und neuer Gd⁺-T1-Läsionen um 73–90 % gegenüber Placebo ($p < 0,001$).

Phase III (CONFIRM)

Diese Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit von 240 mg BG-12 2× oder 3× täglich p.o. gegenüber Placebo und gegenüber einem aktiven Komparator mit GA bei 1430 Patienten mit RRMS [13]. Der primäre Studienendpunkt war die Änderung der Schubrate nach 2 Jahren Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, Zahl neuer T1-Läsionen, Proportion der Patienten mit einem Krankheitsschub, Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression sowie Sicherheit und Tolerabilität von BG-12. Die Einschlusskriterien waren ident zur DEFINE-Studie. Für die MRT-Kohorte wurden 540 Patienten inkludiert. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. BG-12 ergab in beiden Dosierungen für den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion der annualisierten Schubra-

te um 44–51 % (jeweils $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Für GA zeigte sich gegenüber Placebo eine Schubreduktion um 29 % ($p < 0,05$). BG-12 reduzierte die Krankheitsprogression in beiden Dosierungen um nichtsignifikante 21–24 % ($p = 0,2536$ bzw. $p = 0,2041$). Für die MRT-Endpunkte ergab die Behandlung mit BG-12 in beiden Dosierungen eine Reduktion der mittleren Zahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen um 71–73 % (jeweils $p < 0,0001$) gegenüber Placebo, während GA nur eine 54%ige Reduktion aufwies ($p < 0,0001$ gegenüber Placebo).

Nebenwirkungen und Risiken

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit werden in kombinierter Form aus den DEFINE- [12] und CONFIRM- [13] Studien dargestellt.

Nebenwirkungen

In der CONFIRM-Studie kam es zu 3 Todesfällen (je einer in der Placebo-, BG-12-240-mg-3×-täglich- und GA-Behandlungsgruppe); Ursachen waren Folgen eines Schlaganfalls, MS-Schub mit konkomitanter intrazerebraler Blutung und ein Suizid. Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. Flushing und gastrointestinale Beschwerden traten am häufigsten im ersten Monat der Behandlung auf und wurden mehrheitlich als milde bis moderate Nebenwirkung eingestuft.

Rezente wurden 2 Kasuistiken publiziert, die über das Auftreten von PML bei Patienten mit Psoriasis und Behandlung mit Fumarsäure berichten [24, 25]. Beide Patienten zeigten eine langjährige (2 und 5 Jahre) schwere Lymphopenie, 2 weitere beschriebene Fälle [26] hatten eine konkomitante Sarkoidose bzw. Tumorerkrankung und wurden immunsuppressiv behandelt. Ein Zusammenhang zwischen Fumarsäure und PML wird in diesen 4 Fällen als nicht kausal angesehen, hingegen

die zur PML prädisponierende verminderte Immunkompetenz bei diesen Patienten.

Schwangerschaft

Solange keine ausreichenden Daten zur Fertilität, Teratogenität, Schwangerschaft und Laktation vorliegen, ist BG-12 vorläufig in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Zulassungsstatus

Tecfidera® 240 mg 2× täglich *per os* erhielt am 21.03.2013 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA eine positive Meinung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS [27]. Mit der EU-Marktzulassung wird im November 2013 gerechnet.

Laquinimod (Nerventra®)

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus ist auch für Laquinimod noch nicht endgültig geklärt. Studien in Tiermodellen der MS geben Hinweise auf die Kombination von immunmodulierenden und gewebe protektiven Effekten. Laquinimod wirkt antiinflammatorisch über Modulation von T-Helfer₁- auf T-Helfer₂-Lymphozyten und über Induktion des Zytokins TGF- β in der Peripherie sowie in ZNS-Läsionen [28]. Weil Laquinimod die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, kommt es einerseits zu einer Reduktion ZNS-infiltrierender autoreaktiver Lymphozyten und Makrophagen, andererseits könnte auch ein gewebe protektiver Effekt wirksam sein [29].

Wirksamkeit

Phase-II-Studien

Bei der ersten Phase-II-Studie [30] zeigte sich nach 24 Wochen für Laquinimod 0,3 mg täglich p.o. eine signifikante Reduktion aktiver MRT-Läsionen um 44 % gegenüber Placebo ($p = 0,0498$). Für Laquinimod 0,1 mg p.o. ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo, ebenso zeigten beide Laquinimod-Gruppen keinen statistischen Effekt auf die sekundären klinischen Endpunkte (Schubrate, EDSS). In einer Phase-IIb-Studie [31] reduzierte Laquinimod 0,6 mg p.o. (nicht aber Laquinimod 0,3 mg) nach 36 Wochen signifikant die kumulative Anzahl von Gd⁺-T1-Läsionen um 40,4 % ($p = 0,0048$) gegenüber Placebo. Die sekundären klinischen Endpunkte (Schubrate, EDSS) ergaben für Laquinimod lediglich tendenzielle Unterschiede zu Placebo. Diese Phase-IIb-Studie wurde dann über weitere 36 Wochen extendiert [32]. Laquinimod 0,3 mg/0,6 mg zeigte eine anhaltende Reduktion von Gd⁺-Läsionen ($p = 0,0013$ bzw. $p = 0,0062$) und bei Patienten, die von Placebo zu Laquinimod 0,3 mg oder 0,6 mg randomisiert wurden, reduzierten sich die Gd⁺-Läsionen um 52 % ($p = 0,0006$).

Phase III (ALLEGRO)

Es wurde die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg versus Placebo bei 1106 Patienten mit RRMS im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht [14]. Für die Studienteilnahme mussten die Patienten unter anderem entweder zumindest einen dokumentierten Schub in den vergangenen 12 Monaten oder zumindest 2 dokumentierte Schübe in den vergangenen 2 Jahren oder mindestens einen Schub in den vergangenen 1–2 Jahren plus mindestens eine Gd⁺-T1-

Läsion in den vergangenen 12 Monaten, sowie einen EDSS $\leq 5,5$ haben. Primärer Studienendpunkt war die Anzahl bestätigter Krankheitsschübe, sekundäre Endpunkte waren unter anderem Änderungen der Krankheitsprogression und diverse MRT-Parameter (Zahl Gd⁺-T1-Läsionen, Zunahme und Volumen von T2-Läsionen, Gehirnvolumen bzw. -atrophie), sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Laquinimod. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Insgesamt haben 78 % der Patienten die Studie planmäßig nach 24 Monaten beendet. Laquinimod verringerte signifikant die annualisierte Schubrate auf 0,30 gegenüber 0,39 in der Placebogruppe, entsprechend einer relativen Schubreduktion um 23 % ($p = 0,002$). Laquinimod verminderte außerdem signifikant das Risiko einer Krankheitsprogression um 36 % (bestätigt über 3 Monate; $p = 0,01$). Die Anzahl Gd⁺-T1-Läsionen war durch Laquinimod signifikant um 37 % geringer gegenüber Placebo (2,12 versus 1,33; $p < 0,001$), ebenso die Anzahl und das Volumen aktiver T2-Läsionen (7,14 versus 5,03; $p < 0,001$) sowie das Fortschreiten der Gehirnatrophie um 32,8 % (–1,30 % versus –0,87 %; $p < 0,001$).

Phase III (BRAVO)

Bei dieser Studie (clinicaltrials.gov: NCT00605215) [33] wurde die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg täglich p.o. versus Placebo und versus INF- β -1a i.m. bei 1331 Patienten mit RRMS im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht [15]. Die BRAVO-Studie ist noch nicht in einem Journal mit Peer-Review publiziert. Einschlusskriterien waren unter anderem zumindest 2 Schübe in den vergangenen 2 Jahren oder mindestens ein Schub in den vergangenen 12 Monaten und ein EDSS $\leq 5,5$. Primärer Studienendpunkt war die annualisierte Schubrate, sekundäre Endpunkte waren Behinderungsprogression und MRT-Parameter (u. a. Gehirnatrophie) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Laquinimod. Zu den Baseline-Daten, soweit bekannt, siehe Tabelle 2. Zu Studienende nach 24 Monaten zeigte sich eine Reduktion der Schubrate von 0,29 für Laquinimod, 0,37 für Placebo und 0,27 für INF- β -1a i.m. Die relative Reduktion der Schubrate von 18 % durch Laquinimod ergab somit für den primären Endpunkt keinen signifikanten Unterschied zu Placebo ($p = 0,075$). Hingegen reduzierte sich die prozentuelle Anzahl von Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression unter Laquinimod um 32,5 % gegenüber Placebo ($p = 0,044$). Die Ergebnisse zu den sekundären MRT-Studienendpunkten sind nur unvollständig publik, die Messung der Gehirnatrophie zeigte für Laquinimod eine geringere Abnahme des Gehirnvolumens gegenüber Placebo (–0,83 % versus –1,14 %; $p < 0,0001$) und INF- β -1a i.m. (–1,25 %; $p = 0,14$ gegenüber Placebo).

Phase III (CONCERTO)

Eine weitere Phase-III-Studie (CONCERTO, clinicaltrials.gov: NCT01707992) [34] wurde jüngst begonnen, bei der die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg und 1,2 mg 1× täglich p.o. versus Placebo auf die bestätigte Krankheitsprogression als primären Endpunkt bei etwa 1800 Patienten mit RRMS über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht wird.

Nebenwirkungen und Risiken

Nebenwirkungen

In den Placebogruppen kam es zu 3 Todesfällen durch Trauma, Suizid und Pneumonie. Unter Laquinimod wurden bei 8

Tabelle 4: Auswahl an Ergebnissen primärer und sekundärer Endpunkte der Phase-III-Studien

	Teriflunomid		BG-12/Dimethylfumarat		Laquinimod	
	TEMESO	TOWER*	DEFINE	CONFIRM	ALLEGRO	BRAVO*
Studiendauer	108 Wochen	48 Wochen	2 Jahre	2 Jahre	24 Monate	24 Monate
Anzahl Patienten	1088 (Placebo 363)	1169 (Placebo 338)	1234 (Placebo 408)	1430 (Placebo 363)	1106 (Placebo 556)	1331 (Placebo 450)
Drop-outs in den Verumgruppen	26 %	30 %	23 %	16 %	20 %	k. A.
Reduktion Schubrate						
Absolut	-0,17	-0,12 bis 0,18	-0,17 bis 0,19	-0,18 bis 0,20	-0,09	-0,08
In %	31–32 %	22–36 %	48–53 %	44–51 % (GA 29 %)	23 %	18 % (IFN- β -1a 0,10 %)
Reduktion Krankheitsprogression in %	24–30 %	32 %	34–38 %	21–24 % (GA 7 %)	36 %	33 % (IFN- β -1a 29 %)
Zahl Gd+-T1-Läsionen	0,4	k. A.	0,3	0,5	1,7	k. A.
Reduktion in %	57–80 %	22–36 %	73–90 %	65–74 % (GA 61 %)	37 %	k. A.

* Studie noch nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert
GA: Glatirameracetat, IFN- β -1a:= Interferon- β -1a: k. A.: keine Angaben

Patienten Malignome (davon 3 Mammakarzinome) detektiert, in der Placebogruppe bei 6. In der Phase-IIb-Studie [31] kam es bei einem Patienten einen Monat nach Beginn mit Laquinimod 0,6 mg zu einem Budd-Chiari-Syndrom (auf Basis einer vorbestehenden heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation), das nach Absetzen von Laquinimod erfolgreich mit einer antikoagulativen Therapie behandelt wurde. Unter Laquinimod kam es bei 5 Patienten (bei 1 in der Placebogruppe) zu einer akuten Appendizitis. Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. In allen Phase-II- und -III-Studien gab es keine Hinweise auf immunsuppressive Wirkungen von Laquinimod.

Wechselwirkungen

Nachdem Laquinimod primär über CYP3A4 metabolisiert wird, sollte die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin) bzw. -Induktoren (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Modafinil) vermieden werden [35].

Schwangerschaft

Solange keine ausreichenden Daten zur Fertilität, Teratogenität, Schwangerschaft und Laktation vorliegen, ist Laquinimod vorläufig in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Zulassungsstatus

Am 24.05.2013 wurde Laquinimod in einer Dosierung von 0,6 mg 1× täglich p.o. bei der EMA zur Zulassung als Therapie der schubförmigen MS eingereicht. Ende 2013 wird mit einer Empfehlung der CHMP gerechnet.

Diskussion

Die etablierten krankheitsmodifizierenden Basistherapien (INF- β -Präparate, GA) zur Behandlung von Patienten mit RRMS haben eine moderate (Langzeit-) Wirksamkeit bei bekanntem gutem Sicherheitsprofil. Die Eskalationstherapien Natalizumab und Fingolimod haben sich im klinischen Alltag als effektivere Therapien bei RRMS erwiesen, bedürfen aber aufgrund ihrer potenziellen Risiken und Nebenwirkungen

einer zusätzlichen sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Neue Therapien kreieren daher, ausgehend von einer über das vergangene Jahrzehnt zunehmend gewohnten Therapiepraxis, mannigfaltige Erwartungen: Neue und spezifische Wirkmechanismen, die sich aus dem immunpathogenetischen Konzept „Inflammation $\leftrightarrow$ Neurodegeneration“ bei MS entwickeln, bessere (oder zumindest gleich gute) therapeutische (Langzeit-) Effizienz bei weniger Nebenwirkungen und Risiken, einfache Applikationen mit guter Verträglichkeit und Adhärenz, geringerer logistischer Aufwand für Patienten und Ärzte und schlussendlich entsprechende individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Relevanz, am besten nach dem Motto „Großer Wert und kleiner Preis“.

Entsprechen die hier vorgestellten, neuen oralen Therapien diesen Erwartungen? Zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur bedingt aus folgenden beispielhaften Gründen:

1. Die postulierten Wirkmechanismen für Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod basieren in erster Linie auf tierexperimentellen und *In-vitro*-Studien. Ob diese Erkenntnisse tatsächlich von *bench* auf *bedside* übertragbar sind, bedarf noch (wie auch bei vielen anderen Medikamenten) zusätzlicher patientenzentrierter Forschungen.
2. Paradoxe Studienergebnisse zu RRMS, die einerseits signifikante Ergebnisse auf die entzündliche Krankheitsaktivität (Reduktion von Schüben korrelierend mit MRT-Aktivitätssurrogaten), aber andererseits keine Effekte auf die Krankheitsprogression (EDSS-Progression und MRT-Parameter zur Gewebedestruktion wie *black holes* und Gehirnatrophie) und *vice versa* zeigen (Tab. 4), erlauben eine Fülle von Erklärungen und Spekulationen, von denen einige hier angedacht sind:
 - a) Das Konzept der „neuroprotektiven“ Wirkung (bei möglicherweise geringeren antiinflammatorischen Effekten) von (beispielsweise ZNS-gängigen) Medikamenten existiert: Hier gilt es, die *clinical meaningfulness* der Ergebnisse bzw. der MRT-Surrogate mittel- und vor allem langfristig im klinischen Alltag zu demonstrieren.
 - b) Alle modernen Phase-III-Studien sind methodisch wohlüberlegt und einwandfrei (durchwegs beispielge-

bend für andere neurologische Erkrankungen) durchgeführt. Nichtsdestoweniger können falsche Annahmen beim Design einer Studie, beispielsweise die präsumptive Krankheitsaktivität einer Placebogruppe, dann die Ergebnisse bzw. deren Ausmaß für die Verumgruppe maßgeblich beeinflussen.

- c) Die besprochenen Studien offenbaren, so wie viele Phase-III-Studien der vergangenen Jahre, dass offensichtlich mehrheitlich Patienten mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden (Tab. 2): Bei einer Krankheitsdauer von 8 Jahren hatten die Patienten 1,4 (nicht immer bestätigte, sondern „nur“ dokumentierte) Schübe in den 12 Monaten vor Studienbeginn und einen EDSS von 2,6 (d. h. es gibt eine substanzielle Gruppe von Patienten mit einem EDSS 0–2, d. h. also ohne Behinderung), dementsprechend wurden auch nur etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten früher mit einer immunmodulierenden Therapie behandelt. Die absoluten Differenzen der Schübe in den Verum- gegenüber den Placebogruppen bewegten sich zwischen (nichtsignifikanten) 0,08 bis (signifikanten) 0,20 annualisierten Schüben. Auch in diesem Zusammenhang gilt es, wenn auch zunehmend schwierig in einem prospektiven Studiensetting, die *clinical meaningfulness* mittelfristig zu belegen.
 - d) Die unter Punkt c genannten Patientenkohorten sind konsistent nahe an der „Definition“ einer benignen MS, die ja nur retrospektiv gestellt werden kann: Nach 10 Jahren Krankheitsdauer EDSS < 3. Die Zulassungsstudien der vergangenen Jahre und deren Auftraggeber/-nehmer stehen aber alle vor demselben Dilemma: Je mehr Therapien selbstverständlich im klinischen Alltag eingesetzt werden, desto schwieriger/unmöglich ist es, tatsächlich krankheitsaktive Patienten in (placebokontrollierte und/oder randomisierte) Studien zu inkludieren, die Limitationen spannen sich von ethischen Aspekten bis zu kompetitiven Patientenrekrutierungen gegenüber Studienzentren in Ländern außerhalb Zentraleuropas und den USA/Australien. Es wird notwendig sein, die gegenwärtige Situation zukünftig mit neuen Studiendesigns (z. B. mit virtuellen Placebo- oder Komparatorgruppen, virtuellen Modellen der Langzeiteffektivität von Medikamenten) weiterzuentwickeln.
3. Die Sicherheitsprofile von Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod sind aus den vorliegenden Studiendaten durchwegs als günstig einzustufen (bis auf geklärte oder noch ungeklärte Teratogenität), hauptsächlich zeigen sich transiente Aspekte der Verträglichkeit. Die günstigen Nebenwirkungsprofile werden auch durch die langjährige Verwendung von Fumarsäure (-estern) bei Psoriasis bzw. Leflunomid bei rheumatoider Arthritis bestätigt. Naturgemäß liegen aber für die Indikation MS noch keine Daten zur Langzeitsicherheit bzw. zu potenziell seltenen Nebenwirkungssignalen vor. Das werden die spezifischen Risikomanagement-Vorkehrungen und Postmarketing-Analysen zukünftig zeigen. Durch diese Maßnahmen wird aber einem weiteren *Caveat* nicht Rechnung getragen, nämlich potenziellen Nebenwirkungen durch sequenzielle Anwendung der Therapien. Dieser Frage kann nur das MS-Register der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie mit seiner konsequenten und aktiven Datenbankpflege qualitätsichernd Rechnung tragen.

4. Dem vermeintlich geringeren logistischen Aufwand einer oralen Therapie stehen neue Herausforderungen gegenüber, die sich von der beidseitigen Sicherstellung der Therapieadhärenz (in Ermangelung gegenwärtiger biologischer Marker zum Monitoring) über inflationäre Therapiewechsel aus einem zunehmend breiteren Spektrum von Therapieoptionen (suggeriert durch günstige Nutzen-Risiko-Profile) bis zum „Outsourcing“ von Patienten aus MS-Zentren (aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils) erstrecken.
5. Neben dem Damoklesschwert der möglichen Behinderung sind sozioökonomische Auswirkungen von MS für Betroffene die ultimativen Ängste und für viele auch die alltagsrelevante und lebensentscheidende Realität. Mangels wissenschaftlicher Generierung (Stichwort: Versorgungsforschung) und gesundheitspolitischer Anerkennung (Stichwort: Volksgesundheit steht über Individualgesundheit) diesbezüglich objektiver Fakten können wir die individuellen Konsequenzen von MS derzeit nicht ausreichend *pro futuro* modellieren und diesen damit vorbeugen, diese entkräften und damit argumentieren. Natürlich rechtfertigen die Mittel (Kosten von MS-Therapeutika) den Zweck („Frei von Krankheitsaktivität und -progression“), aber die grundlegenden Fakten hierfür müssen wir wissenschaftlich belegen. Es ist zu antizipieren, dass uns die Verhandlungen mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger zur Aufnahme von Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod in den Erstattungskodex diese sozioökonomischen Herausforderungen wieder in lebhaftere Erinnerung rufen werden.

Zusammenfassend werden – unter Annahme der Zulassung/Kostenerstattung durch die EMA/Sozialversicherungen – Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod Eingang in die Therapie der RRMS finden und das therapeutische Spektrum erweitern. Die kurzfristigen Bewertungen dieser neuen oralen Therapien sind noch von einzelnen abzuwartenden Publikationen und Informationen (Zulassungstexte, Fachinformationen) abhängig. Die mittel- bis langfristigen Bewertungen werden die Langzeitbeobachtungen (in Follow-up-Studien und Registern) ergeben, vor allem ob sich diese Therapien im klinischen Alltag als ein weiterer bedeutsamer Schritt für individuelle Patienten erweisen. Ein verantwortungsvoller Umgang (in umfassendem Sinne) mit neuen (und „alten“) Therapien wird die grundsätzlich gute Betreuung von MS-Patienten in Österreich jedenfalls noch einmal verbessern.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat in den vergangenen Jahren Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeiten sowie Reise- und Kongressunterstützungen von Allergan, AOP Pharma, Astra, Bayer, Baxter, Biogen Idec, Biotest, CSL Behring, Ebewe, Genzyme, KED Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Octapharma, ratiopharm, Sanofi Aventis und Teva erhalten. Seine Arbeitsgruppe wurde von den meisten genannten Unternehmen in den vergangenen Jahren mit *unrestricted research grants* unterstützt und hat an klinischen Prüfungen von Bayer, Biogen Idec, Merck, Novartis, Octapharma, ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis und Teva teilgenommen.

■ Relevanz für die Praxis

- Innerhalb der letzten 20 Jahren wurden 6 immunmodulierende bzw. selektiv immunsuppressive Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS (Interferon- β -[IFN- β -] 1a i.m., IFN- β -1a s.c., IFN- β -1b, Glatirameracetat, Natalizumab und Fingolimod) zugelassen und diese haben bei individuellen Patienten die Krankheitsaktivität und demnach die Lebensqualität nachhaltig positiv beeinflusst.
- Die für den klinischen Alltag bedeutsame Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei schubförmiger MS um neue orale Medikamente wird 2014 erwartet: Teriflunomid, Dimethylfumarat und Laquinimod.
- Die 3 neuen oralen Therapien haben in ihren Zulassungsstudien unterschiedliche Effektschwerpunkte gezeigt, die möglicherweise Ausdruck ihrer postulierten spezifischen Wirkmechanismen sind, andererseits aber auch methodisch aufgrund der gegenwärtig gebräuchlichen Studiendesigns bedingt sein könnten und damit die Limitationen der Überprüfung potenziell innovativer Therapien in heutzutage verfügbaren Patientenkohorten aufzeigen.
- Alle 3 neuen oralen Therapien haben ein günstiges Sicherheitsprofil mit transienten Problemen in der Verträglichkeit und offenbar geringen Nebenwirkungen/Risiken. Einzige bisherige Ausnahme hiervon ist das teratogene Risiko bei Teriflunomid, das eine effektive Kontrazeption während der Behandlung bzw. ein aktives Auswaschen der Substanz bei Kinderwunsch/Schwangerschaft erfordert.
- Bei sich erweiterndem Therapiespektrum werden Nutzen-Risiko-Evaluationen von krankheitsmodifizierenden Therapien für individuelle Therapieentscheidungen in der täglichen klinischen Praxis zunehmend bedeutsam.

Literatur:

1. Presseinformation „Pressekonferenz der Österreichischen Multiple Sklerose Gesellschaft. Präsentation der Studienergebnisse, Prävalenz der Multiple Sklerose 2010“. 18.05.2011. www.welldone.at/uploads/media/_Presstext_Praevalenz_der_MS.pdf [gesehen 24.10.2013].
2. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 333: 1–4.
3. Berger T, Kristoferitsch W, Lutterotti A, et al. Nutzen-Risiko-Evaluation: zunehmende Bedeutung für Therapieentscheidungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010; 11: 44–9.
4. DGN/KNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Online Version, Stand 12.04.2012. www.dmsg.de/dokumentarchiv/dgnknms_msl_20120412_final.pdf [gesehen 24.10.2013].
5. Wiese MD, Rowland A, Polasek TM, et al. Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1025–35.
6. O'Connor P, Li D, Freedman MS, et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.
7. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of

- oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18: 1278–89.
8. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamli B, et al. Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology* 2012; 78: 1877–85.
 9. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
 10. Kappos L, Comi G, Confavreux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase 3 placebo-controlled study. *Mult Scler* 2012; 18: #153. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=155871&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=171&XNMASKEN_ID=900 [gesehen 24.10.2013].
 11. Prescribing information Aubagio. <http://products.sanofi.us/aubagio/aubagio.pdf> [gesehen 24.10.2013].
 12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
 13. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
 14. Comi G, Jeffrey D, Kappos L, et al. Place-

- bo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1000–9.
15. Vollmer T, Soelberg Sorensen P, Arnold DL, et al. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: S507. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=139560&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=900 [gesehen 24.10.2013].
 16. Comi G, Vollmer T, Soelberg-Sorensen P, et al. Pooled analyses from the ALLEGRO and BRAVO trials on the safety and tolerability of laquinimod as multiple sclerosis treatment. *Neurology* 2012; 78: P04.132.
 17. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Aubagio. Last update: August 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002514/WC500148685.pdf [gesehen 24.10.2013].
 18. Lukashev M, Zeng W, Ryan S, et al. Activation of Nrf2 and modulation of disease progression in EAE models by BG-12 (dimethyl fumarate) suggests a novel mechanism of action combining anti-inflammatory and neuroprotective modalities. *Mult Scler* 2007; 13: S149.
 19. Feinstein DL, Polak PE, Lisa L, et al. Anti-inflammatory and pro-metabolic effects of BG-12 in glial cells. *Neurology* 2010; 74: P06.184.
 20. Schilling S, Goelz S, Linker R, et al. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 101–7.
 21. Barnes J, Karin M. Nuclear factor kappa B – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–71.
 22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New ATC. www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_alter/new_atc?order_by=0&d=DESC [gesehen 24.10.2013].
 23. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–72. Erratum in: *Lancet* 2009; 373: 1340.
 24. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.

25. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–9.
26. Sweetser M, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–60.
27. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation): Tecfidera. 21.03.2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002601/WC500140695.pdf [gesehen 24.10.2013].
28. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, et al. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004; 156: 3–9.
29. Wegner C, Stadelmann C, Brück W. Reduced inflammation, demyelination and axonal damage after therapeutic laquinimod treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2009; 15: 127.
30. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 987–91.
31. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085–92.
32. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, et al. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. *Mult Scler* 2010; 16: 1360–6.
33. Clinicaltrials.gov. BRAVO Study: Laquinimod double blind placebo controlled study in RRMS patients with a rater blinded reference arm of Interferon β -1a (Avonex®). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00605215?term=laquinimod&rank=9> [gesehen 24.10.2013].
34. Clinicaltrials.gov. The efficacy and safety and tolerability of laquinimod in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) (CONCERTO). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01707992?term=laquinimod&rank=6> [gesehen 24.10.2013].
35. Tuveson H, Hallin I, Persson R, et al. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme responsible for the metabolism of laquinimod, a novel immunomodulator. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 866–72.

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc

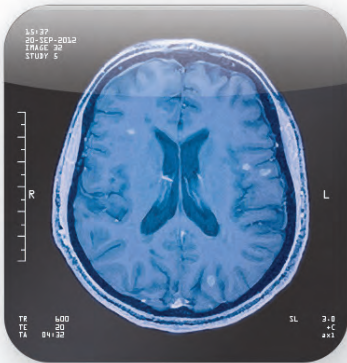
Geboren 1964 in Wien, Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, Promotion 1991. 1992–1995 Univ.-Assistent, Abteilung für Experimentelle Neuroimmunologie und Neuropathologie; 1993–1995 Univ.-Assistent, Klinische Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Univ.-Klinik für Neurologie Wien. Seit 1995 Univ.-Assistent, Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.



1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. 2003 Habilitation für das Fach Neurologie an der MUI. 2005 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften, UMIT, Hall in Tirol. 2005 Reihung secundo loco Berufungsverfahren Professur für Klinische Neurobiologie MUI.

Leiter der AG Neuroimmunologie und Multiple Sklerose sowie der Allgemeinen Neurologischen Ambulanz, Geschäftsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.

DIE MS IM BLICK. DER MENSCH IM FOKUS.



NEU



**Die einmal tägliche, orale MS-Basistherapie.¹
Damit das alltägliche Leben wieder in den
Mittelpunkt rücken kann.**

- Wirksame Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression¹⁻³
- Einfache Tabletteneinnahme 1 x täglich¹
- Überzeugendes Sicherheitsprofil²⁻⁴

NEU

1 x täglich

AUBAGIO®
teriflunomid 14mg Tabletten

1 Fachinformation AUBAGIO®, Stand November 2013. 2 O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365(14):1293-1303. 3 Kappos L et al. Mult Scler 2012;18(suppl4):50. Unter: <http://www.posters2view.com/ectrims2012/view.php?nu=88> (eingesehen im Juli 2013). 4 Confavreux C et al. Mult Scler 2012;18(9):1278-1289.

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 14 mg Teriflunomid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 72 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin, Aluminiumsulfat (E132). • **Anwendungsgebiete:** AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C). Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden. Stillende Frauen. Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. Aids. Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat. Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist. Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom. • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA31. • **Stand der Information:** November 2013.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik

C. Mielke, R. Krüger

Kurzfassung: Auch wenn die Parkinson-Krankheit in der Mehrzahl der Fälle sporadisch, das heißt ohne erkennbare erbliche Ursache auftritt, wurden anhand familiärer Fälle zwischenzeitlich 9 Gene für monogenetische Parkinson-Formen identifiziert, die zum Teil auch als Risiko- oder protektive Faktoren eine Rolle bei der sporadischen Erkrankung spielen. Dabei verursachen sowohl dominante (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) als auch rezessive Formen (PARK2, PARK6, PARK7) ein dem idiopathischen Parkinson-Syndrom ähnliches klinisches Bild. Drei weitere rezessive Formen stellen juvenile Parkinson-Syndrome mit klinisch atypischem Bild und Verlauf dar. Insgesamt gelten Mutationen im LRRK2-Gen (PARK8) bei Patienten mit dominantem Erbgang und Mutationen im Parkin-Gen (PARK2) bei rezessivem Erbgang als die häufigsten, bekannten genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit.

Pathophysiologisch stehen Mechanismen des gestörten Proteinabbaus, des oxidativen Stresses und der mitochondrialen Dysfunktion sowohl bei den monogenen als auch bei den idiopathi-

schen Formen im Mittelpunkt. Zur Diagnose-sicherung – insbesondere bei jungen Patienten – oder für die individuelle Lebensplanung kann ein genetischer Test in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.

Schlüsselwörter: Monogene dominante oder rezessive Parkinson-Formen, Risiko- und protektive Genvarianten, gestörter Proteinabbau, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion

Abstract: Update on the Genetics of Parkinson's Disease: Implications for Molecular Pathogenesis and Diagnosis. Besides the more frequent sporadic form of Parkinson's disease, where the genetic contribution is not apparent, 9 disease-causing genes have been identified in familial forms of the disease that may act as risk or protective factors in the common sporadic form as well. The 3 dominant forms (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) and also 3 of

the recessive forms (PARK2, PARK6, PARK7) cause a phenotype similar to the idiopathic form of the disease. The other 3 recessive forms rather present as juvenile Parkinsonism with an atypical phenotype including rapid disease progression. By far the most common mutations in patients with dominant inheritance were found in the LRRK2 gene (PARK8) and in patients with a recessive inheritance in the Parkin gene (PARK2).

For both, the monogenetic and sporadic forms, pathophysiologic mechanisms like impaired protein degradation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction are in the focus. In well-chosen cases of private or occupational life-planning, specific genetic testing could be useful to confirm the diagnosis, especially for younger patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 16–9.**

Key words: monogenetic dominant or recessive Parkinsonism, risk and protective gene variants, impaired protein degradation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction

■ Einleitung

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 1 % der > 60-jährigen Bevölkerung und etwa 250.000 Patienten in Deutschland. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine so genannte sporadische (idiopathische) Parkinson-Krankheit vor, deren Ursache bislang nicht geklärt ist [1, 2]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zwischenzeitlich identifizierte Risiko- und protektive Genvarianten (Suszeptibilitäts-gene) gemeinsam mit Umweltfaktoren das Risiko für die idiopathische Parkinson-Erkrankung modulieren. Daneben sind aktuell 9 gesicherte monogenetische Parkinson-Formen bekannt, die in der Reihenfolge ihrer Beschreibung einem „PARK“-Locus mit fortlaufender Nummer zugeordnet wurden, davon 3 mit autosomal dominantem (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) und 6 mit autosomal rezessivem (PARK2, PARK6, PARK7, PARK9, PARK14, PARK15) Erbgang [3]. Über funktionelle Studien der zugrunde liegenden mutierten Gene und histopathologische Untersuchungen in Gehirnen

von Patienten werden zunehmend Einblicke in die molekularen Grundlagen der Parkinson-Erkrankung gewonnen. Interessanterweise stehen bei den monogenetischen Parkinson-Formen dieselben pathophysiologischen Mechanismen, nämlich die der oxidativen Modifikation, des gestörten Proteinabbaus und der mitochondrialen Dysfunktion, im Mittelpunkt, die auch für die idiopathische Parkinson-Krankheit diskutiert werden. Somit können die monogenen Formen der Parkinson-Krankheit als humane Modellerkrankungen für die häufige sporadische Form der Erkrankung fungieren.

■ Autosomal dominante Formen der Parkinson-Krankheit

Die 3 autosomal dominanten Formen der Parkinson-Krankheit PARK1/PARK4, PARK8 und PARK17 zeigen klinisch ein dem idiopathischen Parkinson-Syndrom sehr ähnliches Bild mit typischem spätem Erkrankungsbeginn um das 60. Lebensjahr.

Mit einer Häufigkeit von 5–15 % sind Mutationen im LRRK2-Gen (PARK8) die weitaus häufigste Ursache für eine autosomal dominant vererbte Parkinson-Krankheit. Allein die p.G2019S-Mutation ist in der kaukasischen Bevölkerung für ca. 7 % aller familiären Parkinson-Fälle verantwortlich [4]. Die Häufigkeit kann regional deutlich variieren, wobei in Nordafrika ca. 30 % aller sporadischen Parkinson-Patienten Träger der G2019S-Mutation sind. Dabei weist die G2019S-Mutation eine reduzierte Penetranz auf. Bei nur ca. 30 % im Alter von 60 Jahren an Parkinson erkrankten Mutations-

Eingelangt am 4. Juli 2013; angenommen nach Revision am 5. September 2013; Pre-Publishing Online am 9. Oktober 2013

Aus dem Zentrum für Neurologie und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Centre for Integrative Neuroscience (CIN), Universität Tübingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Rejko Krüger, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Universität Tübingen, D-72076 Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3; E-Mail: rejko.krueger@uni-tuebingen.de

trägern sind im Alter von 70 Jahren bereits 80 % erkrankt [4]. In Asien ist die G2385R-Mutation die häufigste Risiko-variante im LRRK2-Gen bei sporadischen Parkinson-Patienten, wohingegen die G2019S-Mutation nicht beobachtet wird, was auf populationsspezifische Mutationen und einen so genannten „Founder“-Effekt hinweist [5]. Mutationen im LRRK2-Gen verursachen nicht nur ein klinisch den sporadischen Parkinson-Fällen ähnliches Bild mit Erkrankungsbeginn in der späten 6. Lebensdekade und einem guten Ansprechen auf L-Dopa, sondern auch histopathologisch in der Regel Parkinson-typische α -Synuklein-positive Lewy-Körper in den betroffenen Hirnarealen [6], aber auch selten nigrostriatale Degeneration oder Tau-Aggregation [7].

Die weltweit erste Mutation bei der Parkinson-Erkrankung, die im Jahr 1997 von Polymeropoulos et al. in einer großen Familie italienischen Ursprungs gefunden wurde, betrifft das α -Synuklein-Gen (PARK1) [8]. Hierbei kommt es durch einen Aminosäureaustausch (p.A53T) als Folge einer Punktmutation zu einer Fehlfaltung mit anschließender (Proto-) Fibrillenbildung und Aggregation von α -Synuklein mit nachfolgendem Nervenzelluntergang. In der Folge wurden bislang erst 4 weitere Punktmutationen als seltene Ursachen für ein familiäres Parkinson-Syndrom gefunden (A30P, E46K, H50Q und G51D) [9–12].

Die intraneuronalen α -Synuklein-Einschlüsse bilden den Hauptbestandteil der charakteristischen Lewy-Körperchen, die sowohl in betroffenen Hirnarealen von Patienten mit α -Synuklein-Mutation als auch bei sporadischen Parkinson-Patienten zu sehen sind [7]. Damit etablierte sich die Parkinson-Krankheit als Prototyp der so genannten „Synukleinoopathien“. In der Folge wurde auch nichtmutiertes überexprimiertes α -Synuklein als Folge von Duplikationen oder Triplikationen im α -Synuklein-Gen (PARK4) bei Patienten mit autosomal dominanter Parkinson-Krankheit als pathogenetisch relevant identifiziert [4]. Dabei korreliert das Ausmaß der α -Synuklein-Überexpression mit dem Schweregrad des Phänotyps der Erkrankung im Sinne eines rascheren und häufiger mit Demenz assoziierten Krankheitsverlaufs.

Das letzte der bisher identifizierten autosomal dominanten Parkinson-Gene ist VPS35, welches erstmals mittels Sequenzierung des gesamten Exons bei betroffenen Familienmitgliedern gefunden wurde (PARK17) [13, 14]. Die in 2 großen Familien aus der Schweiz und Österreich gefundene p.D620N-Mutation im VPS35-Gen ist mit einer Häufigkeit von ca. 0,4 % bei Parkinson-Patienten verschiedener Populationen weltweit eine seltene Ursache der Parkinson-Krankheit [6], jedoch die zweithäufigste Ursache der familiären Parkinson-Krankheit mit spätem Beginn nach LRRK2-Mutationen [15]. Auch diese Mutation wurde bei scheinbar sporadischen Fällen gefunden, was für eine reduzierte Penetranz spricht. Mutationsträger zeigen klinisch ein der sporadischen Parkinson-Krankheit ähnliches Bild mit gutem Ansprechen auf L-Dopa [15]. Als funktionell relevanter Baustein des so genannten Retromer-Komplexes, welcher für den Rücktransport von Endosomen zum Trans-Golgi-Netzwerk zuständig ist, wird pathophysiologisch über eine Beeinträchtigung der Wiederverwertung membrangebundener Proteine durch Mutationen im VPS35-Protein spekuliert [6].

■ Autosomal rezessive Formen der Parkinson-Krankheit

Das häufigste, rezessiv vererbte Parkinson-Gen (PARK2), welches zunächst bei japanischen Patienten beschrieben wurde, kodiert für Parkin, wobei Mutationen als ursächlich für ca. 10–20 % der Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (< 50 Jahre) gelten [4]. Bei den bis heute gefundenen Mutationen im zweitgrößten menschlichen Gen handelt es sich in über der Hälfte der Fälle um Gendosisveränderungen durch Deletionen oder Duplikationen einzelner oder mehrerer Exons. Gemeinsam mit PINK1 (PARK6) ist das als E3-Ubiquitin-Ligase fungierende Parkin-Protein am so genannten Parkin-PINK1-vermittelten Signalweg für die Elimination dysfunktionaler Mitochondrien in den Zellen, die so genannte Mitophagie, verantwortlich [16].

Mit einer klinisch ähnlichen Symptomatik wie bei Parkin-Mutationsträgern handelt es sich bei Mutationen im PINK1-Gen mit 1–9 % um die zweithäufigste Ursache der Parkinson-Erkrankung mit frühem Beginn [4]. Bisher wurden ca. 60 verschiedene Mutationen in den 8 Exons des PINK1-Gens gefunden, bei denen es sich (im Gegensatz zu den Gendosisveränderungen bei Parkin-Mutationen) typischerweise um „Missense“- oder „Nonsense“-Mutationen handelt. Kommt es zu einem Zustand mit reduziertem mitochondrialem Membranpotenzial, wird die ubiquitär exprimierte Proteinkinase PINK1 auf der Mitochondrienoberfläche stabilisiert und rekrutiert in der Folge Parkin zu den depolarisierten Mitochondrien. Parkin wiederum initiiert die lysosomale Degradation defekter Mitochondrien (Mitophagie) über eine Polyubiquitinierung mitochondrialer Oberflächenproteine mit konsekutivem Abbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System [17–19].

Die mit ca. 1 % bislang seltenste Ursache der früh beginnenden Parkinson-Krankheit betrifft Mutationen im DJ-1-Gen (PARK7) [4]. Unter den bisher ca. 20 verschiedenen Mutationen (Exonduplikation, Punktmutationen, Basen- und Exondeletionen) kommt nur ca. die Hälfte in homozygoter Form vor, was bedeutet, dass für die andere Hälfte die pathogenetische Relevanz unklar ist. Beim DJ-1-Protein handelt es sich um einen zellulären Sensor für oxidativen Stress. Liegt eine Mutation im DJ-1-Protein vor, kommt es zu einer eingeschränkten mitochondrialen Translokation von oxidiertem DJ-1 und damit zu einer Störung der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion und Integrität [20]. Beim Vorliegen eines DJ-1-Funktionsverlustes liegt demzufolge eine reduzierte und antioxidative Aktivität und damit reduzierte neuroprotektive Funktion des DJ-1-Proteins vor [21].

■ Autosomal rezessive Parkinson-Syndrom mit klinisch atypischem Bild

Juvenile Parkinson-Syndrome (Beginn < 20 Jahre) mit atypischen klinischen Zeichen und Krankheitsverlauf, bei denen allenfalls im frühen Krankheitsstadium eine Überlappung mit der idiopathischen Form vorliegt und die Parkinson-Symptomatik im Verlauf in den Hintergrund tritt, können durch autosomal rezessiv vererbte Mutationen in den Genen ATP13A2 (PARK9) [22], PLA2G6 (PARK14) [23] und FBXO7 (PARK15) [24] verursacht sein. Mutatio-

nen im PLA2G6-Gen können zu einem im Erwachsenenalter beginnenden Dystonie-Parkinsonismus führen, allerdings sind auch Mutationen für im Kindesalter manifestierende Bewegungsstörungen im Sinne einer Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (NBIA2) als infantile neuro-axonale Dystrophie beschrieben [25, 26]. Eine weitere Ursache eines atypischen Parkinson-Syndroms sind Mutationen im ATP13A2-Gen, welche initial bei einer jordanischen Familie als Kufor-Rakeb-Syndrom beschrieben wurde [22]. Die bislang ca. 10 pathogenen Mutationen betreffen direkt oder indirekt die Transmembrandomäne des in der lysosomalen Membran lokalisierten ATP13A2-Proteins. Mutiertes ATP13A2-Protein führt einerseits zu einer instabilen Proteinvariante, welche im endoplasmatischen Retikulum bleibt und im Proteasom abgebaut wird, andererseits wird durch das mutierte Protein eine mitochondriale Dysfunktion verursacht [22]. Mutationen im FBXO7-Gen wurden erstmals in einer italienischen und dänischen Familie gefunden. Die homozygoten oder compound-heterozygoten Mutationen verursachen einen Phänotyp mit einem rasch progredienten Parkinson-Syndrom mit juvenilem Beginn und begleitenden Pyramidenbahnzeichen [24]. Damit gewährt auch diese monogenetische Parkinson-Form exemplarisch Einblick in das pathologische Verständnis der idiopathischen Krankheitsform.

■ Genetische Risikofaktoren für die sporadische Parkinson-Krankheit

Neben den bereits beschriebenen, über Kopplungsanalysen oder moderne Sequenzierungsmethoden der gesamten kodierenden Sequenz („next-generation sequencing“) identifizierten seltenen Mutationen für monogene familiäre Formen der Parkinson-Krankheit gelang es über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) in großen Kollektiven von sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen genetische Risikofaktoren für die idiopathische Parkinson-Krankheit zu identifizieren. Interessanterweise waren unter diesen Loci auch einige der bereits bekannten familiären Parkinson-Gene, die somit neben mendelnd vererbten seltenen Mutationen auch häufige Varianten zeigen, die als Risiko- oder protektive Faktoren die Suszeptibilität für die Parkinson-Krankheit modulieren können. Als robuster Befund stellten sich dabei über verschiedene Populationen (Asiaten, Kaukasier) mit der sporadischen Parkinson-Krankheit assoziierte Polymorphismen („single-nucleotide polymorphism“ [SNP]) im α -Synuklein-Gen dar [27]. Hier gibt es Hinweise aus Zell- und Tiermodellen, dass durch regulatorische Polymorphismen eine vermehrte Expression des α -Synuklein-Proteins bewirkt wird und zum Risiko beiträgt, an der Parkinson-Krankheit zu leiden [7]. Auch im LRRK2-Gen wurde neben den mendelnd vererbten Mutationen mit reduzierter Penetranz eine Vielzahl von kodierenden exonischen Varianten gefunden, unter denen sich Risikofaktoren wie auch protektive Varianten für die Parkinson-Krankheit befinden [6]. Auf eine Bedeutung seltener monogenetischer Ursachen für die häufige sporadische Form der Parkinson-Krankheit weisen Befunde zur Bedeutung der enkodierten Proteine als mögliche Biomarker im Liquor cerebrospinalis hin. Dabei wurden reduzierte Konzentrationen von α -Synuklein bzw. DJ-1 im Liquor von Parkinson-Patienten detektiert, welche möglicherweise in Zukunft

eine Bedeutung als Marker bei der Diagnosesicherung erlangen [28, 29].

Inzwischen konnten weitere 17 Parkinson-assoziierte Varianten über Metaanalysen bislang durchgeführter GWAS identifiziert werden [6], welche jedoch nur eine relativ geringe Effektstärke bewirken und somit zur individuellen Risikoberatung nicht beitragen können [30]. Ein erst jüngst entdeckter relevanter Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit betrifft heterozygote Mutationen im Glukozerebrosidase-(GBA-) Gen, welches bei homozygoten Mutationsträgern die rezessiv vererbte Gaucher-Krankheit verursacht [4]. Patienten mit heterozygoten Funktionsverlustmutationen im GBA-Gen zeigen die typische klinische Parkinson-Symptomatik mit jedoch häufiger auftretenden kognitiven Defiziten und Gangstörungen [6]. Der GBA-Funktionsverlust verursacht in funktionellen Studien eine Störung des lysosomalen Proteinabbaus mit daraus folgender α -Synuklein-Akkumulation, was im Sinne eines Teufelskreises wiederum die GBA-Enzymaktivität behindert [6]. Insgesamt ist das Tragen einer heterozygoten Funktionsverlustmutation im GBA-Gen mit einem ca. 5-fach erhöhten Risiko verbunden, an Parkinson zu erkranken. Aufgrund der relativ hohen Penetranz von ca. 30 % im Alter von 80 Jahren kann GBA auch als autosomal dominantes Gen mit reduzierter Penetranz eingeordnet werden [4, 6].

■ Genetische Tests und Beratung

Für alle monogenen Parkinson-Formen sind genetische Tests und zunehmend auch so genannte diagnostische „panels“, wie z. B. für die rezessiven und dominanten Gene oder sogar diagnostische Exomsequenzierungen, verfügbar. Hier empfiehlt sich der Kontakt zu einem mit genetischen Parkinson-Syndromen erfahrenen Neurologen. Außerdem ist gemäß Gendiagnostik-Gesetz bei prädiktiven Tests eine genetische Beratung obligat. Diese erfolgt über eine Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut oder einer Abteilung mit Zertifizierung als „fachspezifische genetische Beratung Neurologie“. Bezüglich der Frage, wann eine genetische Diagnostik sinnvoll ist, sollte berücksichtigt werden, dass bislang keine therapeutischen Konsequenzen aus der genetischen Testung ableitbar sind bzw. keine neuroprotektiven Therapien zur Verhinderung der Progression zur Verfügung stehen. Als Anhaltspunkte können die Empfehlungen der „European Federation of Neurological Societies“ von 2009 zur molekulargenetischen Testung dienen [31]:

- LRRK2:
 - Europäer mit familiär dominantem Parkinson-Syndrom
 - Aschkenasi oder nordafrikanische Patienten mit oder ohne positive Familienanamnese: G2019S-Mutation des LRRK2-Gens
- Parkin, PINK1, DJ-1:
 - Patienten mit rezessivem Erbgang
 - Patienten mit Erkrankungsbeginn < 35 Jahre

Bei der Beurteilung genetischer Befunde sollte beachtet werden, dass (1) gerade bei der häufigen G2019S-Mutation der positive Mutationsträgernachweis nicht unbedingt eine Parkinson-Erkrankung zu Lebzeiten bedeutet (reduzierte Penetranz) und (2) auch ein negatives Ergebnis eine erbliche

Ursache der Erkrankung nicht ausschließt. Somit wird die genetische Testung aktuell vornehmlich zur Diagnosesicherung – insbesondere bei jungen Patienten – oder für die persönliche und berufliche Lebensplanung in ausgewählten Fällen eingesetzt.

■ Relevanz für die Praxis

Aktuell ist das Wissen um genetisch bedingte Ursachen der Parkinson-Krankheit insbesondere bei Patienten mit positiver Familienanamnese und bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn von Bedeutung. Hier stehen zwischenzeitlich gut etablierte genetische Testverfahren zur Verfügung, wobei Anbieter für die jeweilige Diagnostik über das Humangenetische Qualitäts-Netzwerk (www.hgqn.org) in aktualisierter Form abgerufen werden können. Auch wenn sich bislang keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen, kommt der Zuordnung zu einer spezifischen Mutation z. B. bei Patienten mit ungewöhnlich frühem Erkrankungsbeginn auch unter differenzialdiagnostischen Aspekten Bedeutung zu. Die Einleitung einer Diagnostik sollte in enger Abstimmung mit einem bezüglich genetischer Parkinson-Formen erfahrenen Neurologen erfolgen. Bei prädiktiver Diagnostik ist eine genetische Beratung vor und nach Diagnosestellung durch eine humangenetische Einrichtung oder im Rahmen des Zertifikats „fachspezifische genetische Beratung Neurologie“ gemäß Gendiagnostik-Gesetz obligat.

■ Interessenkonflikt

RK hat Forschungsförderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; KR2119/3-2 und KR2119/8-1), die Michael J Fox Foundation, die Fritz-Thyssen-Stiftung (10.11.2.153) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, NGFNplus; 01GS08134) sowie Vortragshonorare von UCB Pharma, Cephalon, Abbott Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals, Medtronic und St. Jude Medical erhalten.

CM verneint einen Interessenkonflikt in Bezug auf die Erstellung dieses Artikels.

Literatur:

- Gibb WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 1402–6.
- Jellinger KA. Parkinson disease with old-age onset. *Arch Neurol* 2003; 60: 1814–5.
- Marras C, Lohmann K, Lang A, et al. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology* 2012; 78: 1016–24.
- Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Dis* 2011; 26: 1042–8.
- Zabetian CP, Yamamoto M, Lopez AN, et al. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2009; 24: 1034–41.
- Kumar KR, Lohmann K, Klein C. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 466–74.
- Schiesling C, Kieper N, Seidel K, et al. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 255–71.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045–7.
- Kruger R, Muller T, Riess O. Involvement of alpha-synuclein in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *J Neural Transm* 2000; 107: 31–40.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55: 164–73.
- Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Dis* 2013; 28: 811–3.
- Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. alpha-Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and

multiple system atrophy? *Acta Neuropathol* 2013; 125: 753–69.

13. Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 168–75.

14. Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 162–7.

15. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012; 49: 721–6.

16. Dawson TM, Dawson VL. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010; 25 (Suppl 1): S32–S39.

17. Sterky FH, Lee S, Wibom R, et al. Impaired mitochondrial transport and Parkin-independent degeneration of respiratory chain-deficient dopamine neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12937–42.

18. Grunewald A, Voges L, Rakovic A, et al. Mutant Parkin impairs mitochondrial function and morphology in human fibroblasts. *PLoS one* 2010; 5: e12962.

19. Geisler S, Holmstrom KM, Treis A, et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 2010; 6: 871–8.

20. Kriebel G, Ruckerbauer S, Burbulla LF, et al. Reduced basal autophagy and impaired mitochondrial dynamics due to loss of Parkinson's disease-associated protein DJ-1. *PLoS one* 2010; 5: e9367.

21. Lee JY, Song J, Kwon K, et al. Human DJ-1 and its homologs are novel glyoxalases. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3215–25.

22. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38: 1184–91.

23. Gregory A, Westaway SK, Holm IE, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology* 2008; 71: 1402–9.

24. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009; 72: 240–5.

25. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65: 19–23.

26. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006; 38: 752–4.

27. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006; 296: 661–70.

28. Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, et al. alpha-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 230–40.

29. Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 713–26.

30. Klein C, Ziegler A. From GWAS to clinical utility in Parkinson's disease. *Lancet* 2011; 377: 613–4.

31. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurodegenerative disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009; 16: 777–85.



Dr. med. Carina Mielke

2003–2009 Medizinstudium an der Universität Tübingen. 2010 Promotion zum Thema „Netrin-1 dampens pulmonary inflammation during acute lung injury“. 2010–2011 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Abteilung für Neurologie, Städtisches Spital Karlsruhe, und seit 2011 am Zentrum für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Universität Tübingen.

Professor Dr. med. Rejko Krüger

1990–1996 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Bochum und Strasbourg (F). 1998 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum zum Thema „Immunmodulatorische Effekte von Parkinson-Medikamenten in Kulturen peripherer Blut-Monocyten“ und Approbation. 2005 Anerkennung als Facharzt für Neurologie, Oberarzt am Zentrum für Neurologie, Leiter des Labors für Funktionelle Neurogenomik am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung und Leiter des Bereichs Tiefe Hirnstimulation, Brain Stimulation Network Tübingen, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Universität Tübingen sowie Venia docendi für das Fach Neurologie mit Habilitationsschrift „Identifikation und funktionelle Charakterisierung von Genen in der Pathogenese der Parkinson-Krankheit“. Seit 2010 Leitender Oberarzt, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen.



Intrakranielle Stenose: Stent oder konservativ? Die Sicht des Neurologen

T. Neumann-Haefelin

Kurzfassung: Intrakranielle atherosklerotische Stenosen sind für ca. 5–10 % der Schlaganfälle verantwortlich. Das Rezidivrisiko ist erheblich und liegt bei ca. 20 % in 2 Jahren. Ähnlich wie bei symptomatischen extrakraniellen Stenosen ist das Rezidivrisiko in den ersten Wochen nach einem Ereignis besonders hoch.

Neue Daten zur Therapie symptomatischer intrakranieller Stenosen liegen seit 2011 aus der SAMMPRIS-Studie vor, in der eine Stentbehandlung gegen eine konservative Therapie getestet wurde. Das Ergebnis fiel überraschend eindeutig zugunsten der konservativen Therapie aus. Ein wesentlicher Grund hierfür ist in der sehr aggressiven medikamentösen und verhaltensmodifizierenden Therapie in SAMMPRIS zu sehen, sodass die Ereignisraten im konservativen Arm deutlich niedriger waren als erwartet.

Zusammenfassend kann die Stenttherapie bei intrakraniellen Stenosen nicht als Routinetherapie

angesehen werden. Sie bleibt Patienten vorbehalten, die unter optimierter medikamentöser Therapie weiter symptomatisch sind. Als neuer Standard kann eine Therapie mit ASS und Clopidogrel über 30 Tage, zusammen mit einer aggressiven Statintherapie (mit LDL-Kontrolle) und sonstigen Risikofaktorkontrollen, gelten.

Schlüsselwörter: intrakranielle Stenose, Stent, Sekundärprophylaxe

Abstract: Intracranial Stenosis: Stent or Conservative Treatment? The Neurological Perspective. Intracranial atherosclerotic stenoses are responsible for 5–10 % of all strokes worldwide. The recurrence rate is high (approximately 20 % within 2 years), particularly in the first weeks after the initial stroke.

New data concerning therapy of symptomatic intracranial stenoses are available from the

SAMMPRIS trial, which tested stent treatment against best medical therapy (BMT). Surprisingly, BMT was substantially better than stent treatment, leading to early termination of the study. The most likely reason for this result is the very aggressive approach taken in the BMT arm of the study, leading to lower event rates than expected.

In summary, stent therapy is still not routine therapy in intracranial stenosis patients, but should be restricted to those patients who fail medical therapy. The new standard is medical therapy according to SAMMPRIS with a combination of ASS and clopidogrel over 30 days plus aggressive statin therapy and risk factor control.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 20–2.

Key words: intracranial stenosis, stent, secondary prophylaxis

■ Einleitung

Atherosklerotische intrakranielle Stenosen sind weltweit für ca. 5–10 % der Schlaganfälle verantwortlich. Besonders häufig sind sie bei Asiaten und Menschen afrikanischer Abstammung. Die wesentlichen modifizierbaren Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus.

Nachdem lange Jahre keine spezifische Sekundärprophylaxe möglich war, besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit der intrakraniellen Stentimplantation [1] als wesentliche Alternative zu einem konservativen Therapieregime. Eine Bypass-OP kann sicher nur als Sonderindikation in hochselektierten Einzelfällen diskutiert werden, da Daten aus der EC-IC-Bypass-Studie [2, 3] aus den 1980er-Jahren keine Überlegenheit gegenüber einem medikamentösen Vorgehen gezeigt haben.

■ Datenlage zur medikamentösen Therapie intrakranieller Stenosen

Die wesentliche Landmark-Studie, die als Referenz für alle weiteren Studien gilt, war die WASID-Studie [4], die 2005 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde. Es handelte sich um eine prospektive randomisierte Multicenter-Studie (NIH-gesponsert), in der 2-armig Warfarin (Ziel-INR 2–3) vs. ASS (1300 mg/die) getestet wurde. Der primäre End-

punkt der Studie waren ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte und plötzlicher Tod. Insgesamt wurden 569 Patienten mit hochgradiger Stenose ($\geq 50\%$) einer intrakraniellen Arterie mit einem mittleren Follow-up von 1,8 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Im Ergebnis zeigte sich, dass eine Behandlung mit Warfarin einer Behandlung mit ASS nicht signifikant überlegen ist, wie ursprünglich anhand einer retrospektiven Vorläuferstudie [5–9] erwartet. Insgesamt fanden sich sogar mehr Todesfälle und schwere Blutungen in der Warfarin-Gruppe.

Besondere Bedeutung hat die WASID-Studie [4] als Referenzstudie, in der an einer großen Patientenzahl das Rezidivrisiko unter antithrombotischer Therapie untersucht wurde. Hierbei kam für den primären Endpunkt nach im Mittel 1,8 Jahren Follow-up ein Rezidivrisiko unter Warfarin von 21,8 % vs. ASS von 22,1 % heraus. Ähnlich wie bei extrakraniellen Stenosen fand sich ein besonders hohes Rezidivrisiko im ersten Jahr (15 % insgesamt, 11 % im ipsilateralen Gefäßterritorium), während das Rezidivrisiko im zweiten Jahr auf 3–5 % (2–3 % ipsilateral) absank. Der wesentliche Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die Stenose (bzw. die Plaque) für einige Zeit nach dem Ereignis noch vulnerabel ist und sich erst im weiteren Verlauf zunehmend stabilisiert, um schließlich ein Risiko wie bei asymptomatischen Stenosen anzunehmen.

In der Folge wurde ergänzend eine wichtige Subgruppenanalyse [10] durchgeführt. Hierbei war ein wesentlicher Punkt die Differenzierung zwischen hoch- und mittelgradigen Stenosen. Bei Patienten mit hochgradigen Stenosen ($\geq 70\%$) war das Rezidivrisiko wesentlich höher als bei Patienten mit nur mittelgradigen Stenosen (50 bis $< 70\%$). Des Weiteren zeigte sich, dass das Rezidivrisiko in den ersten 2–3 Wochen nach

Eingelangt am 7. August 2012; angenommen am 24. August 2012; Pre-Publishing Online am 14. September 2012

Aus der Klinik für Neurologie, Klinikum Fulda, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Tobias Neumann-Haefelin, Klinik für Neurologie, Klinikum Fulda gG, D-36043 Fulda, Pacelliallee 4;
E-Mail: Tobias.Neumann-Haefelin@klinikum-fulda.de

Tabelle 1: „Aggressive medical therapy“ (AMT) in der SAMMPRIS-Studie [12]

Antithrombotische Therapie	ASS 325 mg plus Clopidogrel 75 mg über 90 Tage, dann Monotherapie
Cholesterinsenkung	Rosuvastatin nach „Treat-to-target“-Methode Startdosis: 20 mg, max. 40 mg Ziel-LDL: < 70 mg/dl
Antihypertensive Therapie	Ziel-RR systolisch < 140 mmHg Diabetiker: Ziel-RR systolisch < 130 mmHg
Programm zur Lebensstilmodifikation	Rauchen: Regelmäßige Motivation zur Terminierung und eventuell pharmakologische Unterstützung Körpergewicht: Ziel-BMI < 25 bzw. Reduktion um > 10 % (wenn Ausgangs-BMI > 27) Körperliche Aktivität: mindestens 3× 30 Min./Woche Regelmäßige Check-up-Visiten und Telefonanrufe

BMI: Body-Mass-Index

dem Ereignis besonders hoch ist (HR 1,7). Ohne Bedeutung war die Vormedikation, sodass das zuvor häufig geübte Vorgehen, nur „Therapieversager“ aggressiv zu behandeln, nicht durch die Datenlage zu begründen ist.

■ Stent-Register

In der Folge wurde eine Reihe von Stent-Registern angelegt [6–9, 11, 12]. Besonders hervorzuheben sind das vom NIH gesponserte Wingspan-Register [9] und das durch die Neuro-radiologie in Frankfurt geleitete Intrastent-Register [11]. Im NIH-Wingspan-Register [9] wurden Patienten mit $\geq 70\%$ iger Stenose mit dem selbstexpandierenden Wingspan-Stent nach Vordilatation behandelt. Im Mittel ergab sich nach 6 Monaten eine Ereignisrate, die mit der Ereignisrate in der WASID-Studie [4] vergleichbar war. Studienzentren mit hohem Durchsatz („high enrolling sites“) hatten eine deutlich niedrigere Komplikationsrate als Zentren, die wenig Patienten in das Register einschlossen. Dies unterstreicht, dass die technische Expertise der Behandler von wesentlicher Bedeutung ist. Bedenklich war im Wingspan-Register die verhältnismäßig hohe Re-Stenoserate von 25 %.

Im INTRASTENT-Register [11] fand sich eine intrahospitale Komplikationsrate (major stroke und Tod) von 7 %. Hierbei ist aber zu beachten, dass es sich nur um die Komplikationsrate

während des Krankenhausaufenthalts und nicht um die 90-Tage- oder 6-Monats-Daten handelt, was die vergleichsweise geringere Komplikationsrate zumindest teilweise erklärt.

■ Die SAMMPRIS-Studie

Die Datenlage hat sich nun durch die Publikation der SAMMPRIS-Studie [13] im Jahr 2011 erneut wesentlich verändert. Die wiederum durch das NIH gesponserte SAMMPRIS-Studie war die logische Folge der vorangegangenen WASID-Studien und der sich parallel abzeichnenden Entwicklung im Stent-Bereich. Es handelt sich erneut um eine große randomisierte Multicenter-Studie, in der die WASID-Subpopulation mit dem höchsten Rezidivrisiko (symptomatische Stenose 70–99 %, Ereignisse innerhalb der letzten 30 Wochen) untersucht wurde. In der 2-armigen Studie wurde der Wingspan-Stent gegen „aggressive medical therapy“ (AMT) getestet.

Die Studie wurde nach Einschluss von 451 Patienten wegen eines eindeutigen Vorteils der AMT-Gruppe gegenüber der Stentbehandlung gestoppt. Der primäre Endpunkt, die 30-Tage-Rate an Schlaganfällen und Tod, trat bei 14,7 % in der Stentgruppe und bei nur 5,8 % in der medikamentös behandelten Gruppe auf ($p = 0,002$). Jenseits der ersten 30 Tage war die Ereignisrate in beiden Gruppen gleich.

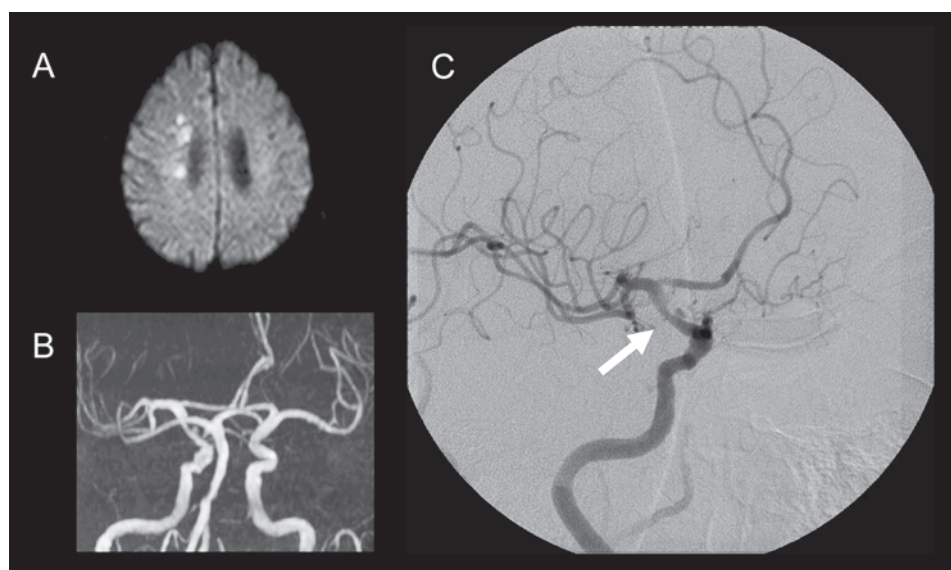


Abbildung 1: 72-jähriger Patient mit vor wenigen Tagen aufgetretener beinbetonter Hemiparese links. Vormedikation: ASS 100 mg/die. In der DWI-MRT (a) findet sich ein perlschnurartiges Läsionsmuster, das eine hämodynamische Genese möglich erscheinen lässt. Die Angiographie (b, c) zeigt aber eine nur mittelgradige Stenose mit einem Ulkus (weißer Pfeil). Der Patient wurde medikamentös nach SAMMPRIS-Schema behandelt, u. a. mit einer doppelten Thrombozytenfunktionshemmung (ASS, Clopidogrel) über 90 Tage. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Erich Hofmann, Neuroradiologie, Klinikum Fulda.

Wie erklärt sich der Unterschied in SAMMPRIS?

Bei der Suche nach den Ursachen für dieses letztlich doch überraschend eindeutige Ergebnis der SAMMPRIS-Studie zugunsten der konservativ behandelten Patientengruppe lässt sich einerseits spekulieren, ob der Wingspan-Stent der geeignete Stent war. Dies wird von Neuroradiologen mitunter angezweifelt. Allerdings war der Stent speziell für die intrakranielle Zirkulation entwickelt und sollte eigentlich sogar besonders geeignet sein.

Aus neurologischer Sicht erscheint ein anderer Punkt bedeutsamer. Die Stentgruppe wurde gegen eine AMT-Gruppe mit einer tatsächlich sehr stringenten medikamentösen und begleitenden lebensstilmodifizierenden Therapie verglichen (Tab. 1). Für 90 Tage wurde eine Behandlung mit ASS 325 mg und Clopidogrel 75 mg/Tag durchgeführt (für das Beispiel eines Patienten siehe Abbildung 1). Die Logik hierbei war, dass eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung wegen des Stents in der Interventionsgruppe ohnehin notwendig war und bei Verwendung einer Monotherapie ein medikamentöser Bias entstanden wäre. Des Weiteren wurde unter einer Basistherapie mit dem Statin Rosuvastatin ein LDL-Cholesterin von < 70 mg/dl angestrebt. Zusätzlich erfolgte eine wirklich sehr strikte Kontrolle der sonstigen Risikofaktoren einschließlich eines Programms zur Lebensstilmodifikation.

Tatsächlich war die Ereignisrate im konservativen Arm weit niedriger als in der 2005 publizierte WASID-Studie, nämlich nur etwa halb so hoch. Das Risiko der SAMMPRIS-Patienten (in die Studie wurden nur Patienten mit hochgradigen [> 70%igen] Stenosen eingeschlossen) war vergleichbar dem Risiko von Patienten mit mittelgradigen (50–70%igen) Stenosen aus WASID.

Schlussfolgerungen

Die SAMMPRIS-Studie hat durch ihr eindeutiges Ergebnis dazu geführt, dass die Indikation zur Stentimplantation bei intrakraniellen Stenosen mittlerweile erheblich zurückhaltender gestellt wird. Zumindest bei der großen Mehrzahl der Patienten wird zukünftig eine medikamentöse Therapie die erste Wahl sein. Erst bei einem Rezidiv unter optimierter medikamentöser Therapie wird eine Stentimplantation als individueller Heilversuch zu diskutieren sein. Dies sollte angesichts der Daten aus dem NIH-Wingspan-Register nur in spezialisierten Zentren mit hoher Expertise erfolgen. Ausnahmen könnten noch Patienten mit sehr hochgradigen, überwiegend hämodynamisch relevanten Stenosen sein, bei denen auch nach einem ersten Ereignis eine Stentimplantation sinnvoll sein mag.

Das Konzept einer Stentbehandlung intrakranieller Stenosen erscheint in der Theorie weiterhin attraktiv; es sind aber weitere Studien (z. B. mit verbesserten Stents) notwendig, um den Nutzen einer Stentbehandlung zu belegen.

Darüber hinaus muss es als gesichert angesehen werden, dass Patienten mit intrakraniellen Stenosen ein hohes Rezidivrisiko haben, das nur durch eine aggressive medikamentöse und verhaltensmodifizierende Therapie optimal gesenkt werden kann. Auch wenn ein direkter Vergleich einer doppelten Thrombozytenfunktionshemmung mit einer Monotherapie bei intrakraniellen Stenosen bislang nicht durchgeführt wurde, er-

scheint es in Analogie zur SAMMPRIS-Studie vertretbar, für einen Zeitraum von 3 Monaten eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung zu etablieren. Des Weiteren empfiehlt sich eine Statin-Therapie mit dem Ziel einer LDL-Senkung auf Werte < 100 mg/dl, besser < 70 mg/dl. Die restlichen Risikofaktoren sollten ebenfalls intensiv behandelt werden. Bislang ungelöst ist die Frage, wie solch aggressive Therapiemaßnahmen außerhalb eines Studienrahmens stringent in den Praxisalltag umgesetzt werden können. Hier besteht sicherlich Bedarf, entsprechende Programme im Versorgungsalltag zu etablieren, entweder über eine Schulung der nachbehandelnden Allgemeinärzte oder über integrierte Versorgungsprogramme.

Relevanz für die Praxis

Symptomatische intrakranielle Stenosen sollten zunächst medikamentös behandelt werden, wobei wegen der hohen Rezidivrate eine besonders strikte Sekundärprophylaxe wichtig ist. Eine Stentbehandlung sollte aufgrund der enttäuschenden Daten aus der SAMMPRIS-Studie erst nach einem Rezidiv unter medikamentöser Therapie erwogen werden. Die Stentbehandlung sollte auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, et al. [Endovascular treatment for intracranial stenoses. A common statement by neurologists and neuroradiologists]. *Nervenarzt* 2006; 77: 1444–55.
- Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191–200.
- Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, et al. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986; 17: 1112–20.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–16.
- Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease study. *Neurology* 1995; 45: 1488–93.
- Shin DH, Lee PH, Bang OY. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1232–7.
- Weimar C, Goertler M, Harms L, et al. Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1287–91.
- Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2003; 34: 2361–6.
- Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70–99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70: 1518–24.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555–63.
- Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, et al. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke* 2010; 41: 494–8.
- Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, et al. Prospective study of symptomatic atherosclerotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66: 1187–91.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993–1003.

Prof. Dr. Tobias Neumann-Haefelin

Geboren 1966. 1986–1994 Studium der Humanmedizin in Freiburg, Köln und London. 1994 Promotion am Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung Köln. 1994–2002 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an den Universitätskliniken Düsseldorf und Frankfurt. 1999 DFG-Forschungsstipendium zur Fortbildung in Stanford, USA. 2002–2010 Oberarzt und neurologischer Leiter des Hirngefäßzentrums, Universitätsklinik Frankfurt. 2008 Außerplanmäßiger Professor. Seit 2010 Direktor der Klinik für Neurologie am Klinikum Fulda.



EXELON® – bewährte Qualität



EXELON®
transdermales Pflaster
Rivastigmin
Einfach. Konstant. Stark.

13,3mg/24h^{1,2}
NEU!
Gelbe Box!

Das erste Pflaster in dieser
Dosierung gegen die
Alzheimer Demenz!

Überlegene
Wirksamkeit bei
vergleichbarer Sicherheit
gegenüber EXELON®
9,5mg! ³



Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels euklidischer Distanz

J. Grünberger^{1,2,3}, P. Fischer², M. Rainer², J. Scharfetter², P. Frottier⁴, J. Heilmann³, H. Stöhr⁵, C. Ansel¹, S. Kasper¹

Kurzfassung: Zielsetzung: Die Pupillometrie, ein nicht-invasives klinisch-psychophysiologisches Verfahren, dessen Grundlage die Reagibilität der Pupille durch mentale, sensorische und emotionale Variablen ist, stellt aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Pupille eine objektive, sichere und ökonomische Messmethode dar, die hier zur Differenzialdiagnostik beim demenziellen Syndrom zum Einsatz kam. Ziel der vorliegenden Studie war es, der Frage nachzugehen, ob mithilfe eines geeigneten statistischen Verfahrens – der euklidischen Distanz – eine umfassende Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (ICD-10: F00.1), der vaskulären Demenz (F01) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (F00.2), mittels des 0,01%igen Tropicamid-Tests vorgenommen werden kann.

Methode: Bezugnehmend auf die Stichprobenverhältnisse der Studie von Grünberger et al. [1] erfolgte eine Reduzierung der ursprünglichen 5 Demenzformen auf nun 3, basierend auf den Gruppen mit den damals größten Stichprobenumfängen. Demnach wurden insgesamt 347 Patienten (135 Männer, 212 Frauen) der Memory Clinic des SMZ Ost Wien in die Studie eingeschlossen. Hiervon litten 194 Patienten (76 Männer, 118 Frauen) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, 71 (26 Männer, 45 Frauen) an einer vaskulären Demenz und 82 (33 Männer, 49 Frauen) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form. Alle Patienten wurden mithilfe eines computergestützten TV-Pupillometers untersucht. Insgesamt wurde der Pupillendurchmesser des linken Auges 4x gemessen. Die Messzeitpunkte waren 0 (Baseline), nach 20, 40 und 60 Minuten. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wurde den Patienten ein Tropfen einer 0,01%igen

Tropicamidlösung in das linke Auge appliziert.

Ergebnisse: Für die Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn konnte bei der Baseline-Untersuchung der größte Pupillendiameter gemessen werden, gefolgt von der Patientengruppe mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form. Der kleinste Durchmesser wurde bei der vaskulären Demenz nachgewiesen. Über die 4 Messzeitpunkte hinweg konnte bei allen 3 Demenzformen eine progrediente Pupillenerweiterung beobachtet werden. Die euklidische Distanz ermöglichte eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz, sowie eine signifikante Abgrenzung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, von der vaskulären Demenz.

Schlussfolgerung: In unserer Studie bewährte sich die euklidische Distanz als ein empfindliches Maß zur Differenzierung demenzieller Erkrankungen beim 0,01%igen Tropicamid-Test.

Schlüsselwörter: Pupillometrie, Rezeptortest, Demenz, euklidische Distanz

Abstract: Pupillary Response to Tropicamide as a Method to Differentiate Various Types of Dementia by Means of Euclidean Distance. Aim: In the present study, pupillometry, a non-invasive clinical-psychophysiological investigation based on the concept that pupillary reactivity depends on a number of mental, sensory, and emotional variables, was used for differential diagnosis of dementia syndromes. The aim of the study was to determine if it is possible to differentiate between dementia in Alzheimer's disease with late onset (ICD-10: F00.1), vascular dementia (F01), and mixed de-

mentia (F00.2) by means of the 0.01-% tropicamide receptor test based on the statistical method of the Euclidean distance.

Method: The present investigation focused on the 3 most frequent of the 5 types of dementia studied in a previous investigation by Grünberger et al [1]. A total number of 347 patients (135 males, 212 females) of the Memory Clinic of the SMZ Ost Vienna, Austria, were included in the study. Among them, 194 (76 males, 118 females) were suffering from dementia in Alzheimer's disease with late onset, 71 (26 males, 45 females) from vascular dementia, and 82 (33 males, 49 females) from mixed dementia. All patients were investigated by means of a computer-assisted pupillometer. The pupillary diameter of the left eye was measured 4 times (baseline = 0 minutes, after 20, 40, and 60 minutes). Four minutes after baseline measurement, one drop of 0.01-% tropicamide solution was instilled into the patients' left eye.

Results: At baseline, the pupillary diameter was largest in dementia in Alzheimer's disease with late onset, followed by mixed dementia, and smallest in vascular dementia. In all types of dementia, progressive pupillary dilatation over the measurement period was observed. The statistical method of the Euclidean distance made it possible to differentiate dementia in Alzheimer's disease with late onset from vascular dementia and mixed dementia from vascular dementia.

Conclusion: With the 0.01-% tropicamide test, the statistical method of the Euclidean distance proved to be a sensitive statistical method to differentiate dementia syndromes. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 24–31.**

Key words: pupillometry, receptor test, dementia, Euclidean distance

■ Einleitung

Demenzerkrankungen (ICD-10: F00–F03) sind zumeist chronisch und progredient verlaufende Krankheiten des Gehirns, die charakterisiert sind durch die Entwicklung multipler Defi-

zite höherer kortikaler Funktionen, vorwiegend mit Ausfällen des Gedächtnisses, des Denkens, der Sprache, der Auffassung, der Lernfähigkeit oder des Urteilsvermögens, wobei die kognitiven Störungen in der Folge auch zu Beeinträchtigungen des emotionalen Erlebens sowie sozialer und beruflicher Aktivitäten führen [2, 3]. Die Demenz der Alzheimer-Krankheit (ICD-10: F00.0) stellt in der westlichen Welt mit einer Prävalenz von 60–80 % die häufigste Demenzform dar, gefolgt von der vaskulären Demenz (10–25 %) und der Demenz mit Lewy-Körpern (7–25 %). Andere Demenzformen (10 %), wie etwa die Frontotemporal demenz und die Chorea Huntington, sind eher selten, während Mischformen häufiger anzutreffen sind [2, 4, 5].

Weltweit leiden derzeit mehr als 26,6 Millionen an einer Demenz [6]. Aufgrund steigender Lebenserwartung und des

Eingelangt am 15. Mai 2012; angenommen nach Revision am 10. Oktober 2012; Pre-Publishing Online am 28. Jänner 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien; ²der Memory Clinic und dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, SMZ Ost; der ³Justizanstalt Mittersteig; der ⁴Kinder- und Jugendneuropsychiatrie, Psychosozialer Dienst Wien; dem ⁵Institut für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

kontinuierlichen Wachstums des Anteils älterer Menschen kommen jedes Jahr rund 4,6 Millionen neue Krankheitsfälle hinzu [7], was eine enorme multidisziplinäre und ökonomische Herausforderung für die moderne Altersmedizin darstellt [4]. So litten im Jahr 2000 in Österreich etwa 90.500 Personen an einer demenziellen Erkrankung. Nach Schätzungen der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und Österreichischen Alzheimer-Liga [2] wird die Anzahl der Neuerkrankungen von 23.600 aus dem Jahr 2000 im Jahr 2050 auf 59.500 ansteigen, sodass im Jahr 2050 mit etwa 233.800 an Demenz Erkrankten in Österreich gerechnet werden muss.

Bisher fehlen diagnostische Tests, die eine eindeutige und hinreichende Diagnosestellung einer demenziellen Erkrankung erlauben. Für eine erhöhte Treffsicherheit der klinisch-diagnostischen Abklärung bietet sich eine kombinierte Anwendung diagnostischer Verfahren an [4], welche neben einer Anamnese der Krankheitsgeschichte ebenso die Anwendung psychometrischer Testverfahren, wie den Mini-Mental State Test [8] und Uhrentest [9], sowie neuropsychologische und neuro-psychiatrische Untersuchungen [5] einschließen sollte. Eine weitere wichtige Rolle bei der Diagnosestellung von Demenzerkrankungen spielen bildgebende Verfahren, wie die kraniale Computertomographie und die Kernspintomographie. Um keine behandelbaren Ursachen zu übersehen, sollten zumindest auch Laborparameter, wie ein komplettes Blutbild, Vitamin-B₁₂-Spiegel, Blutzucker, Elektrolyte und Schilddrüsenwerte sowie Leber- und Nierenwerte analysiert werden [1].

Um eine möglichst frühe diagnostische Abklärung zu ermöglichen und um den Krankheitsverlauf mithilfe symptomatischer Therapien frühzeitig beeinflussen zu können, werden zunehmend Untersuchungen biologischer und genetischer Marker entwickelt [4]. Allerdings besitzen genetische und biologische Marker bisher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Verbesserte objektive Aufnahme- und Auswertungstechniken ermöglichen heute eine direkte Beobachtung der Retina, der optischen Nerven, der Axone und einzelner retinaler Neurone bei Patienten, die von einem demenziellen Syndrom betroffen sind [6, 10]. Die Befundlage aus der Literatur unterstützt hierbei zunehmend das Konzept, dass das Auge als „Fenster“ zu malfunktionalen zerebralen Aktivitäten bei demenziellen Erkrankungen aufgefasst werden kann [11–15].

Vor diesem Hintergrund hat insbesondere die nicht-invasive und leicht handhabbare Untersuchungstechnik der Pupillometrie als klinisch-psychophysiologisches Diagnostikum in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen [6, 16]. Die Grundlage der Pupillometrie ist die Reagibilität der Pupille durch spezifische, sensorische, mentale und emotionale Variablen [1]. Aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Pupille (als Organ zentraler und peripherer Funktionen des vegetativen Nervensystems) stellt die Pupillometrie eine objektive, sichere und ökonomische Messmethode zur Erfassung der Pupillenreaktion dar. Die neuroanatomische und -physiologische Basis der Pupillenreaktion liegt im Wechselspiel des vom parasympathischen Nucleus Edinger-Westphal innervierten Musculus sphincter pupillae mit dem sympathisch innervierten Musculus dilatator pupillae [17, 18].

Scinto et al. [19] berichteten 1994 erstmals von einer unterschiedlichen Pupillendilatation nach topischer Applikation des cholinergen (ACH-) Antagonisten Tropicamid (0,01 %) bei Patienten mit der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu gesunden Probanden („Rezeptortest“). Tropicamid blockiert hierbei die cholinergen Rezeptoren des Sphinktermuskels der Pupille. Aufgrund der Annahme eines bestehenden Mangels präsynaptischer cholinergischer Enzyme in der Rinde sowie cholinergischer präsynaptischer Nikotin- und Muskarinrezeptoren bei der Alzheimer-Krankheit [4] sollte bei diesen Patienten eine Hemmung zu einer umso größeren Pupillenerweiterung führen und damit den Beweis für ein zentrales cholinerges Defizit erbringen [12, 20–22]. Wir folgen der Annahme, dass schwere kognitive Defizite auf einen Mangel an Acetylcholin zurückzuführen sind.

Trotz Reproduktionen der Studienergebnisse von Scinto et al. in einigen Folgestudien [23–26] ist die diagnostische Validität sowie die Spezifität und Sensitivität des Rezeptortests als Diagnostikum für eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit derzeit noch umstritten [27–30].

Zukünftig sollte der 0,01%ige Tropicamid-Test daher laut Iijima et al. [20] nicht primär als diagnostisches Instrument zur Feststellung der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, sondern als Hilfsmittel für die Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen.

In einer früheren Studie aus dem Jahr 2009 [1] folgten wir nun der Fragestellung, ob mittels des 0,01%igen Tropicamid-Tests zwischen den wichtigsten Demenzformen differenziert werden kann. In Übereinstimmung mit der Literatur [20, 31, 32] konnten zum damaligen Zeitpunkt pupillometrisch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und den anderen Demenzformen gemessen werden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es nun, der Frage nachzugehen, ob mithilfe eines geeigneten methodischen Verfahrens – der euklidischen Distanz – eine umfassendere Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, gelingt. Die euklidische Distanz sollte als statistisches Verfahren zur Anwendung kommen, das die Legitimität und Validität des 0,01%igen Tropicamid-Tests bei der Pupillometrie als Methode zur Differenzierung des demenziellen Syndroms zu unterstützen vermag.

■ Methodik

Studiendesign

Der methodische Aufbau unserer Studie erfolgte unter Bezugnahme auf die Stichprobenverhältnisse der Untersuchungen von Grünberger et al. [1] zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels des Tropicamid-Tests. In jener Studie versuchten Grünberger et al. zwischen 5 Demenzformen zu differenzieren: (1) der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, (2) der präsenilen Demenz bei Alzheimer-Krankheit, (3) der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

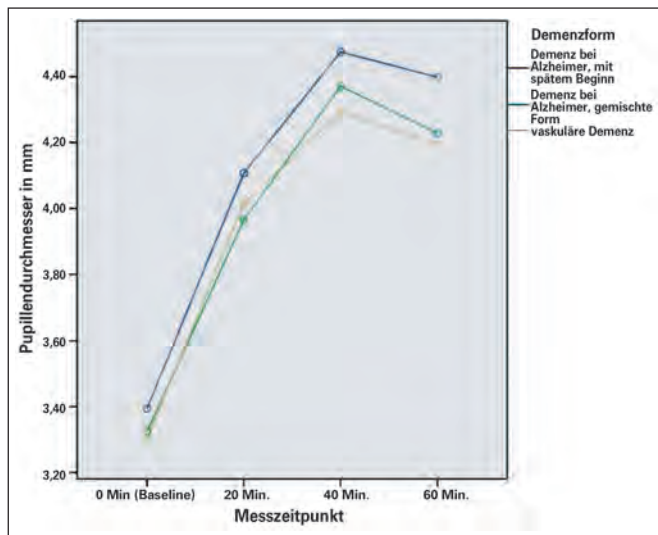


Abbildung 1: Rezeptortest: Darstellung eines progredienten mydriatischen Effekts bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (F00.1), vaskulärer Demenz (F01) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (F00.2), vor (Baseline) und nach Applikation (20, 40, 60 Min.) von 0,01 % Tropicamid.

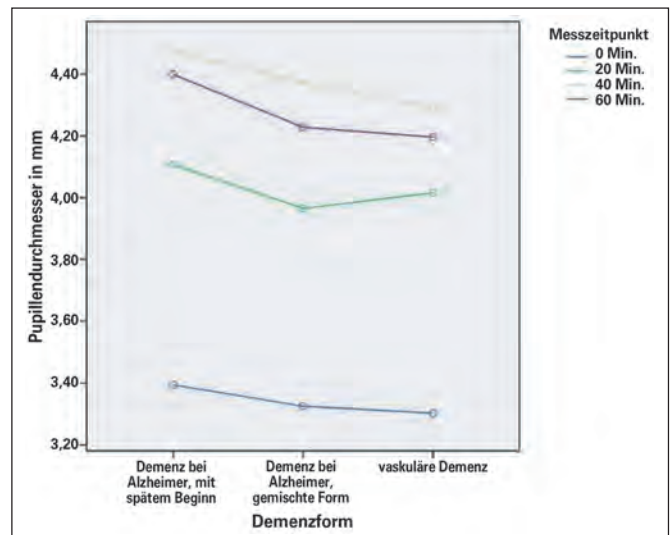


Abbildung 2: Darstellung der durchschnittlichen Pupillenerweiterung ($\bar{x}$) innerhalb der 3 Demenzgruppen zur Baseline, 20. Min., 40. Min. und 60. Min. In der 40. Min. kam es bei den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn zur signifikantesten Pupillendilatation (D-Wert: 11,63; $p < 0,01$).

mischte Form, (4) der Demenz mit Lewy-Körpern und der (5) vaskulären Demenz.

Von Interesse für die heutige Studie waren jedoch nicht alle 5 Demenzformen, sondern lediglich diejenigen mit den ehemals größten Stichprobenumfängen. Wir entschieden uns daher für eine Reduktion der ursprünglichen 5 Demenzgruppen auf nun 3: (1) Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (ICD-10: F00.1), (2) vaskuläre Demenz (ICD-10: F01) und (3) Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (ICD-10: F00.2).

Patienten

In die damalige Studie von Grünberger et al. [1] wurden insgesamt 425 Patienten (5 Gruppen) beiderlei Geschlechts eingeschlossen (159 Männer, 266 Frauen). Alle Patienten standen an der Memory Clinic der Psychiatrischen Abteilung des Donauspitals SMZ Ost Wien unter Betreuung. Die Diagnose erfolgte durch erfahrene Fachärzte auf der Basis etablierter Konsensuskriterien [2–4, 33] mittels standardisierter neurologischer, somatischer und psychiatrischer Untersuchungen. Zudem wurde darauf geachtet, dass die Patienten zu keinem Zeitpunkt der pupillometrischen Untersuchung sympathomimetische Medikamente oder Acetylcholinesterasehemmer einnahmen.

Durch die Reduzierung von 5 auf 3 Demenzgruppen in der vorliegenden Studie ergab sich nun eine neue Gesamtstichprobe von 347 Patienten (135 Männer, 212 Frauen, Alter: 46–102 Jahre, Mittelwert: 75,9, Standardabweichung [„standard deviation“ {SD}]: 9,4). Hiervon litten 194 Patienten (76 Männer, 118 Frauen, Alter: 46–102 Jahre, Mittelwert: 76,1, SD: 10,0) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, 71 (26 Männer, 45 Frauen, Alter: 58–93 Jahre, Mittelwert: 76,9, SD: 8,8) an einer vaskulären Demenz und 82 (33 Männer, 49 Frauen, Alter: 56–99 Jahre, Mittelwert: 74,4, SD: 8,4) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form.

Methodik der Pupillometrie

Für unsere Untersuchung kam bei allen Patienten ein computergestützter TV-Pupillometer vom Modell 1050 der Whittaker Corporation zum Einsatz [10, 34]. Die Patienten mussten sich 3 Minuten lang an eine Beleuchtung von 160 Lux in einem geräuschgedämmten Raum (3 × 4 m) adaptieren. Die pupillographische Aufnahmetechnik sah dann eine möglichst angenehme Positionierung des Kopfes der Patienten auf einer Kinn- und Stirnstütze des Pupillometers und die Fixierung eines schwarzen Punktes 1,6 m vom Auge entfernt vor, um eine Akkommodation zu vermeiden. Verwendet wurde diese Distanz, da die Fixierung eines näheren Punktes einen kleineren Pupillendurchmesser verursacht als ein weiter entfernter Fixationspunkt. Im Anschluss an die Adaptation und Adjustierung des Pupillometers erfolgte eine 25,6 Sekunden dauernde Messung der Pupille des linken Auges sowie des Pupillendurchmessers und der Standardabweichung. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wurde den Patienten mithilfe topischer Applikation ein Tropfen 0,01%iger Tropicamid-Lösung in das linke Auge eingeträufelt. Die zweite Messung folgte 20 Minuten nach der ersten, die dritte und vierte Messung wurden in 20-minütigen Intervallen durchgeführt. Daher waren die Messzeitpunkte 0 (Baseline), 20, 40 und 60 Minuten. Ermittelt wurde der Wert eines jeden Messzeitpunktes aus dem Mittelwert von 40 Einzelmessungen/Sek. Die Pupillenmessungen fanden vormittags an der Psychiatrischen Abteilung des Sozialmedizinischen Zentrums Ost in Wien statt.

Statistische Analyse

Für die statistische Datenanalyse wurden die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) [35], multiple Vergleiche innerhalb der Demenzgruppen über alle 4 Messzeitpunkte mittels Duncan-Test, die Diskriminanzanalyse und die euklidische Distanz herangezogen. Die Gleichheit der Kovarianzmatrizen und die Homogenität der Fehlervarianzen wurden mithilfe des Box-Tests bzw. Levine-Tests überprüft [36]. Die Berechnung der Diskriminanzanalyse erfolgte zum Zweck der Er-

Tabelle 1: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Angeführt sind die Signifikanzverhältnisse der Messzeitpunkte 0, 20, 40, 60 Min. zueinander sowie die Mittelwerte und Standardabweichung. Für die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn konnten als schwerstbetroffene Demenzgruppe die stärksten und meisten Signifikanzwerte verzeichnet werden.

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,39	4,11	4,47	4,40
Standardabweichung	0,79	1,10	1,09	1,09
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 7,67*	0 Min:40 Min 11,63*	0 Min:60 Min 10,80*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 Min 3,96*	20 Min:60 Min 3,13*		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -0,82			

*Signifikanzniveau: 1 %

Tabelle 2: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form.

Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,33	3,97	4,37	4,23
Standardabweichung	0,90	1,01	1,06	1,02
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 4,62*	0 Min:40 Min 7,55*	0 Min:60 Min 6,51*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 2,93*	Min20 Min:60 Min 1,90		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -1,03			

*Signifikanzniveau: 1 %

Tabelle 3: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die vaskuläre Demenz. Diese Demenzform stellte mit 3 signifikanten mydriatischen Effekten von der Baseline zur 20., 40. und 60. Min. die Demenzgruppe mit der geringsten Beeinträchtigung dar. Ebenso fielen hier die Signifikanz am niedrigsten aus.

Vaskuläre Demenz	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,30	4,02	4,29	4,20
Standardabweichung	0,83	1,13	1,11	1,16
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 4,46*	0 Min:40 Min 6,19*	0 Min:60 Min 5,59*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 Min 1,73	20 Min:60 Min 1,13		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -0,60			

*Signifikanzniveau: 1 %

mittlung der Gruppenzentroide, anhand derer die Unterschiedlichkeiten der Gruppen als Distanzen auf der Diskriminanzachse lokalisiert werden konnten [37]. Die Diskriminanzanalyse bildete daher die Grundlage für die Berechnungen bei der euklidischen Distanz, die hier kurz erläutert werden soll.

Im Allgemeinen geht es bei der euklidischen Distanz um die Bestimmung von Ähnlichkeiten bzw. Unähnlichkeiten zwischen Untersuchungseinheiten – in unserem Fall also um die Messung der Abstände zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form [38]. Bei der quadrierten euklidischen Distanz können die Differenzwerte der Gruppen bei der Berechnung der Distan-

zen durch Quadrierung und anschließende Aufsummierung noch stärker berücksichtigt werden. Wird die Summe der quadrierten Differenzwerte radiziert, so erhält man wiederum die euklidische Distanz [37, 39]. Vor diesem Hintergrund schien uns die euklidische Distanz ein adäquates empfindliches Maß zur Differenzierung des Rezeptortests beim demenziellen Syndrom zu sein.

■ Ergebnisse

Für die Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn konnte bei der Baseline-Untersuchung der größte Pupillendiameter gemessen werden, gefolgt von der Patientengruppe mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

Tabelle 4a: Gruppenzentroidmatrix der Diskriminanzanalyse – Darstellung der mittleren Diskriminanzwerte (Schwerpunkte) der Demenzgruppen je Messzeitpunkt (0, 20, 40, 60 Min.)

Gruppenzentroid in 2-dimensionalen diskriminanten Raum				
Gruppe 1	0,053	0,071	0,416	0,730
Gruppe 2	0,080	-0,153	0,416	0,730
Gruppe 3	-0,238	-0,016	0,416	0,730

Tabelle 4b: Darstellung der Unterschiede als Distanzen zwischen den Demenzgruppen zu den 4 Messzeitpunkten (0, 20, 40, 60) anhand der mittleren Diskriminanzwerte bzw. Schwerpunkte (Gruppenzentroide).

Unter Reihenfolge ist die Rangordnung der Gruppenzentroide der Demenzgruppen je Messzeitpunkt angeführt

Euklidische Distanz Parameter	Gruppe				Reihenfolge
	A	B	C	D	
Param 1	0,053	0,071	0,416	0,730	D C B A
Param 2	0,080	-0,153	0,416	0,730	D C A B
Param 3	-0,238	-0,016	0,416	0,730	D C B A
Mittelwert	-0,035	-0,033	0,416	0,730	D C B A
SD	0,176	0,113	0,000	0,000	

SD: Standardabweichung

Tabelle 4c: Repräsentation der Signifikanzmaße der Unähnlichkeiten respektive Distanzabstände zwischen den Gruppen

	A:B	A:C	A:D
F-Wert	2771	17930	48476
	B:C	B:D	
F-Wert	16784	47213	
	C:D		
F-Wert	7888		

mischte Form. Der kleinste Durchmesser stellte sich bei der vaskulären Demenz ein. In Abbildung 1 kann eine progrediente Pupillenerweiterung über die 4 Messzeitpunkte bei allen 3 Demenzformen beobachtet werden, wobei sich ein maximaler mydriatischer Effekt in der 40. Minute einstellte (ANOVA, $df = 3$; $p < 0,05$).

Aufgrund der nachlassenden Wirkung von Tropicamid kam es zum letzten Messzeitpunkt (60. Minute) bei allen Gruppen wiederum zu einer Abnahme des Pupillendurchmessers.

Bei den im Anschluss berechneten multiplen Vergleichen zwischen den Messzeitpunkten (0, 20, 40, 60) innerhalb der einzelnen Demenzgruppen mittels Duncan-Test (Abb. 2) zeigten die Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn zu allen Zeitpunkten relativ zur Baseline den stärksten mydriatischen Effekt ($F(970,4) = 818,32$; $p < 0,01$), gefolgt von der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form ($F(410,4) = 345,62$; $p < 0,01$) und der vaskulären Demenz ($F(350,4) = 256,43$; $p < 0,01$).

Ebenso konnten bei der Patientengruppe der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (D-Wert: 3,96; $p < 0,01$) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

Tabelle 4d: Prozentuale Darstellung der quadrierten euklidischen Abstände zwischen den Gruppen im Mittel über alle Zeitpunkte

Mittel	D	C	BA	100,0	59,0	0,3	0,0
Param 1	D	C	BA	100,0	67,6	31,9	30,1
Param 2	D	C	A	100,0	67,6	32,9	8,8
Param 3	D	C	B	100,0	67,6	22,9	0,0

Ausgewiesen sind die prozentualen Distanzmaße je Zeitpunkt (0, 20, 40, 60)

Tabelle 4e: Distanzmatrix der euklidischen Distanz

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Gruppe A	0,000	0,107	0,273	0,449
Gruppe B	0,107	0,000	0,264	0,444
Gruppe C	0,273	0,264	0,000	0,181
Gruppe D	0,449	0,444	0,181	0,000

Tabelle 4f: Darstellung der Rangordnung der maximalen euklidischen Abstände zwischen den Gruppen im Mittel über alle Zeitpunkte

1	0,449	A:D
2	0,444	B:D
3	0,273	A:C
4	0,264	B:C
5	0,181	C:D
6	0,107	A:B

mischte Form (D-Wert: 2,93; $p < 0,01$), signifikante mydriatische Effekte von der 20. Min. zur 40. Min gefunden werden (Tab. 1–3).

Bei Betrachtung der pupillometrischen Veränderung von der 20. Min auf die 60. Min wurden lediglich bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn signifikante Werte verzeichnet (D-Wert: 3,13; $p < 0,01$).

Im globalen Vergleich konnten zwischen den einzelnen Demenzgruppen mittels multivariater Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (MANOVA, Wilks' Lambda: $\Lambda = 0,977$, $df = 8$; $p > 0,05$), sodass auch auf univariater Ebene keine Effekte zwischen den Gruppen zu erwarten waren.

Euklidische Distanz

Die Anwendung der euklidischen Distanz (Tab. 4) auf der Basis der in der Diskriminanzanalyse ermittelten Gruppenzentroide verlangte eine annähernd gleiche Streuung in den Gruppen, welche aufgrund der Berechnungen von Box's M angenommen werden konnte ($F(20,166494) = 1,240$; $p > 0,05$).

Im Mittel über alle 4 Zeitpunkte hinweg (0, 20, 40, 60) vermochte die euklidische Distanz zu zeigen, dass sich die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und die vaskuläre Demenz signifikant voneinander unterscheiden ($F(3,16) = 17,930$; $p < 0,01$). Diese beiden Demenzgruppen wiesen zueinander die größten Distanzen auf und waren sich somit am unähnlichsten.

Eine weitere signifikante Differenzierung wurde zwischen der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, beobachtet ($F(3,16) = 16,784$; $p < 0,01$).

Der Vergleich zwischen der gemischten Form und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn führte zu keinerlei signifikanten Unähnlichkeiten ($F(3,16) = 2,771$; $p > 0,01$; $p > 0,05$).

■ Diskussion

Sowohl bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, und der vaskulären Demenz konnte nach topischer Applikation 0,01%igen Tropicamids (20., 40., 60. Min) ein signifikanter mydriatischer Effekt beobachtet werden, der in Minute 40 sein Maximum erreichte und sich danach aufgrund der nachlassenden Wirkung des Tropicamids wieder abschwächte. Auch wenn Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn den höchsten Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung aufwiesen, so konnten bei dieser Demenzform zu allen Zeitpunkten nach Applikation die stärksten Pupillendilatationswerte relativ zur Baseline gemessen werden.

Unser Hauptanliegen war es nun, mittels euklidischer Distanz eine signifikante Differenzialdiagnostik zwischen den oben genannten Demenzformen zu treffen. Im Gegensatz zur MANOVA erlaubte die euklidische Distanz in der Tat eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz sowie eine signifikante Abgrenzung der gemischten Form der Demenz bei Alzheimer-Krankheit von der vaskulären Demenz. Die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn und die vaskuläre Demenz waren sich insgesamt am unähnlichsten. Signifikante Unähnlichkeiten zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, konnten nicht gefunden werden.

Ebenso wie Iijima et al. [20, 21] gelang es Grünberger et al. [1] nicht (statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test), bei Verwendung einer 0,01%igen Tropicamid-Lösung pupillometrisch eine Unterscheidung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz zu erzielen. Auch Treloar et al. [32] und Higuchi et al. [31] konnten eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn von einer vaskulären Demenz respektive Multiinfarkt-Demenz mithilfe des 0,01%igen Tropicamid-Tests nicht unterscheiden. Weitere Versuche, die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn von einer frontotemporalen Demenz [40], einer progressiven supranukleären Paralyse [41] oder von Morbus Parkinson [42] abzugrenzen, blieben ebenso erfolglos. Infolge vermehrter Kritik [27, 28, 43, 44], wonach auch normale Patienten pupillometrisch hypersensitiv auf eine 0,01%ige Tropicamid-Lösung reagierten, verdünnten Iijima et al. [20] die ursprüngliche Tropicamid-Konzentration von 0,01 % auf 0,005 %. Unter der „neuen“ Bedingung einer 0,005%igen Tropicamid-Lösung konnten Iijima et al. erstmals eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz

bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz vornehmen.

In der vorliegenden Studie konnten wir an einer Stichprobe von insgesamt 347 Demenz-Patienten mittels euklidischer Distanz zeigen, dass auch nach bewusstem Beibehalten der 0,01%igen Konzentration von Tropicamid der Rezeptortest nicht nur die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn von der vaskulären Demenz, sondern auch die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form von der vaskulären Demenz abzugrenzen vermag.

Indes bedarf es weiterer Nachforschungen bezüglich zugrunde liegender Risikofaktoren für eine hypersensitive Pupillenerweiterung bei Demenz-Patienten. Bisherige Arbeiten von Scinto et al. [45, 46] konzentrierten sich auf eine frühe Pathologie im Edinger-Westphal- (EW-) Kern sowie auf den Zusammenhang zwischen dem Apolipoprotein-E- $\epsilon 4$ -Allel (ApoE- $\epsilon 4$) und einer signifikanten mydriatischen Reaktion auf 0,01%iges Tropicamid bei Alzheimer-Patienten.

Laut Scinto et al. [45] ist der cholinerge Edinger-Westphal-Kern im Mittelhirn ein selektives Ziel frühzeitiger pathologischer Veränderungen (Neurofibrillendegeneration in Nervenzellen, vermehrte neuritische Plaques) bei der Alzheimer-Krankheit. Cholinerge Neuronenverluste im EW-Kern, welcher maßgeblich an der Kontrolle pupillarer Kontraktion beteiligt ist, könnten demnach für eine erhöhte hypersensitive Pupillenreaktion im 0,01%igen Tropicamid-Test verantwortlich sein.

Des Weiteren wurde das Apolipoprotein-E- $\epsilon 4$ -Allel (ApoE- $\epsilon 4$) als ein Risikofaktor für eine gesteigerte mydriatische Reaktion im Rezeptortest angenommen [31, 46]. Alzheimer-Patienten mit einem ApoE- $\epsilon 4$ -Allelstatus zeigten im Vergleich zu Patienten ohne $\epsilon 4$ -Allel eine größere Pupillendilatation im 0,01%igen Tropicamid-Test [47, 48]. Scinto et al. [22, 46] schlossen daraus, dass ein erhöhtes Risiko für Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Sprache bei persistentem Auftreten einer signifikant hypersensitiven Reaktion auf 0,01 % Tropicamid bestünde und dass jenes Risiko umso höher sei bei Vorhandensein des ApoE- $\epsilon 4$ -Allelstatus. Das ApoE- $\epsilon 4$ -Allel wird mit einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und einer dadurch beeinträchtigten Stützfunktion des Zytoskeletts aufgrund einer verringerten Bindungsfähigkeit an Mikrotubuli assoziiert. In der Folge kommt es zu einer neuronalen Degeneration.

Dieser Mechanismus, ebenso mitverantwortlich für die frühen pathologischen Veränderungen im EW-Kern, führt schlussendlich zu einer Überempfindlichkeit auf 0,01%iges Tropicamid. Als weitere Ursache für eine gesteigerte pupillare Empfindlichkeit auf Tropicamid führen Hou et al. [49] einen schweren Zellverlust noradrenerger Neurone im Locus coeruleus (LC) an. Wir folgen daher der Annahme von Grünberger et al. [1], dass der Tropicamid-Test als Test für das Ausmaß einer neuronalen Degeneration im cholinergen EW-Kern bzw. im noradrenergen Locus coeruleus gesehen werden kann.

Es bleibt jedoch auffällig, dass im Fokus der oben genannten Befunde zumeist Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-

Krankheit mit spätem Beginn stehen. Zurückzuführen ist dies sicherlich auf die Beschränkung der ersten Studien zum 0,01%igen Tropicamid-Test im Rahmen von Demenz-Erkrankungen auf Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit spätem Beginn [19, 23], welche aufgrund der bei dieser Klientel gezeigten signifikanten Pupillendilatation weiterer Nachforschungen bedarf.

Bis heute ist eine eindeutige Diagnose von Demenz-Prozessen nur mittels neuropathologischer Untersuchungen im Rahmen von Autopsien oder Hirnbiopsien möglich [4]. Solange eindeutige Ursachen und Mechanismen für demenzielle Erkrankungen nicht hinreichend geklärt sind, sollte es das Ziel sein, eine möglichst frühe diagnostische Abklärung zu gewährleisten. Gelänge in den frühen Stadien eine Differenzialdiagnose des demenziellen Syndroms, so wäre es möglich, adäquate Behandlungsmethoden und Medikationen einzusetzen, die helfen könnten, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Vor diesem Hintergrund war es unser Hauptanliegen, mittels der statistischen Methode der euklidischen Distanz zu zeigen, dass der 0,01%ige Tropicamid-Test als objektives, nicht-invasives pupillometrisches Verfahren zwischen Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, vaskulärer Demenz und Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, zu differenzieren vermag.

Es muss durchaus eingeräumt werden, dass es nach weiteren Untersuchungen bezüglich der Validität und Legitimität der euklidischen Distanz beim Rezeptortest verlangt. Dennoch konnten erste wichtige Schritte in Richtung einer frühen pupillometrischen Differenzialdiagnostik beim demenziellen Syndrom getan werden.

■ Relevanz für die Praxis

1. Die Differenzialdiagnose der Demenz gestaltet sich in der Praxis oftmals schwierig. Aufgrund des bekannten cholinergen Defizits der Alzheimer-Demenz sollten Patienten mit einer größeren Pupillendilatation nach Applikation einer 0,01%igen Tropicamid-Lösung reagieren.
2. Bei Alzheimer-Patienten konnte der größte Pupillendiameter gefolgt von der Gruppe der gemischten Demenzformen gemessen werden. Patienten mit vaskulärer Demenz wiesen den kleinsten Durchmesser auf.
3. Signifikante mydriatische Effekte zeigten sich nur bei den Patienten aus den Gruppen der Alzheimer- und der Mixdemenz zwischen der 20. und 40. Minute. Es gelang jedoch im globalen Vergleich mittels multivariater Varianzanalyse nicht, einen signifikanten Unterschied zu dokumentieren.
4. Eine Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz von der vaskulären Demenz gelang nur durch die Anwendung der euklidischen Distanz.
5. Die Pupillometrie als nichtinvasives, klinisches psychophysiologisches Diagnostikum ist ein wertvolles Hilfsmittel für die Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Danksagung

Die Autoren möchten Frau Mag. Elisabeth Grätzhofer für ihre wertvolle Unterstützung danken.

Literatur:

1. Grünberger J, Prause W, Frottier P, et al. The pupillary response test as a method to differentiate various types of dementia. *Neuropsychiatr* 2009; 23: 52–7.
2. Alf C, Bancher C, Benke T, et al. Konsensusstatement „Demenz“ der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und der Österreichischen Alzheimer-Liga. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 6–13.
3. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Huber, Bern, 2008.
4. Jellinger KA, Rösler N. Neuropathologie und biologische Marker degenerativer Demenzen. *Internist* 2000; 41: 524–37.
5. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387–403.
6. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 3–14.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Alzheimer's disease international. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–7.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
9. Shulman K, Shedletsky R, Silver I. The challenge of time. Clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135–40.
10. Grünberger J, Linzmayer L, Grünberger M, et al. Pupillometry in clinical psychophysiological diagnostics: methodology and proposals for application in psychiatry. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29: 100–13.
11. Berisha F, Fekke GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2285–9.
12. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neuroophthalmol* 2006; 26: 18–24.
13. Ning A, Cui JZ, To E, et al. Amyloid beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 513–4.
14. Paquet C, Boissonot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007; 420: 97–99.
15. Parisi V, Restuccia R, Fattaposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1860–7.
16. Grünberger J, Linzmayer L, Wittek R, et al. Factor analytic study and determination of rehabilitation of static and dynamic pupillometry in normal persons and psychopathologic groups. *Wien Med Wschr* 1987; 137: 135–9.
17. Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, et al. Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment. *Arzneimittelforsch* 1986; 36: 141–6.
18. Gross D, Witzleb E (Hrsg). Therapie über das Nervensystem, Objektivierung funktioneller Störungen mit physikalischen Messmethoden in Klinik und Praxis. Hippokrates, Stuttgart, 1971.
19. Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D, et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994; 226: 1051–4.
20. Iijima A, Haida M, Ishikawa N, et al. Re-evaluation of tropicamide in the pupillary response test for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 789–96.
21. Iijima A, Haida M, Ishikawa N, et al. Assessment of the tropicamide concentration on pupillary response test for Alzheimer's disease. *EMBC* 2001; 1: 957–60.
22. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 222–30.
23. Grünberger J, Linzmayer L, Walter H, et al. Receptor test (pupillary dilatation after application of 0.01% tropicamide solution) and determination of central nervous activation (Fourier analysis of pupillary oscillations) in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol* 1999; 40: 40–6.
24. Idiaquez J, Alvarez G, Villagra R, et al. Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1544–5.
25. Prettyman R, Bitsios P, Szabadi E. Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 665–8.
26. Scinto LFM, Rentz DM, Potter H, et al. Pupil assay and Alzheimer's disease: a critical analysis. *Neurology* 1999; 52: 673–4.
27. Graff-Radford NR, Lin SC, Brazis PW, et al. Tropicamide eyedrops cannot be used for reliable diagnosis of Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 495–504.
28. Growdon JH, Graefe K, Tennis M, et al. Pupil dilation to tropicamide is not specific for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 841–4.
29. Loupe DN, Newman NJ, Green RC, et al. Pupillary response to tropicamide in patients with Alzheimer's disease. *Ophthalmol* 1996; 103: 495–503.
30. Reitner A, Baumgartner I, Thuile C, et al. The mydriatic effect of tropicamide and its diagnostic use in Alzheimer's disease. *Vision Res* 1997; 37: 165–8.
31. Higuchi S, Matsushita S, Hasegawa Y, et al. Pupillary response test to tropicamide in Japanese patients with alcoholic dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Exp Neurol* 1997; 144: 199–201.

32. Treloar AJ, Assin M, Macdonald AJ. Pupillary response to topical tropicamide as a marker for Alzheimer's disease. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 256–7.
33. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. 2. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 1998.
34. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. 1. Aufl. Springer, Wien, 2003.
35. Fahrmeier L, Hamerle A, Tutz G (Hrsg). Multivariate statistische Verfahren. 2. Aufl. de Gruyter, Berlin, 1996.
36. Brosius F. SPSS 19. 1. Aufl. Springer, Heidelberg, 2011.
37. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, et al. Multivariate Analysemethoden. 13. Aufl. Springer, Heidelberg, 2011.
38. Kubinger KD, Rasch D, Yanagida T. Statistik in der Psychologie: Vom Einführungskurs bis zur Dissertation. 1. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 2011.
39. Sachs L, Hedderich J. Angewandte Statistik. 12. Aufl. Springer, Berlin, 2006.
40. Robles A, Tourino R, Gude F, et al. The tropicamide test in patients with dementia of Alzheimer type and frontotemporal dementia. Funct Neurol 1999; 14: 203–7.
41. Litvan I, FitzGibbon EJ. Can tropicamide eye drop response differentiate patients with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease from healthy control subjects? Neurol 1996; 47: 1324–6.
42. Granholm E, Morris S, Galasko D, et al. Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in Alzheimer's and Parkinson's disease. Int J Psychophysiol 2003; 47: 95–115.
43. FitzSimon JS, Waring SC, Kokmen E, et al. Response of the pupil to tropicamide is not a reliable test for Alzheimer disease. Arch Neurol 1997; 54: 155–9.
44. Kardon RH. Drop the Alzheimer's drop test. Neurol 1998; 50: 588–91.
45. Scinto LFM, Wu CK, Firla KM, et al. Focal pathology in the Edinger-Westphal nucleus explains pupillary hypersensitivity in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 1999; 97: 557–64.
46. Scinto LFM. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. Genes Brain Behav 2007; 6: 209–15.
47. Arai H, Terajima M, Nagakawa T, et al. Pupil dilation assay by tropicamide is modulated by apolipoprotein Eε4 allele dosage in Alzheimer's disease. NeuroReport 1996; 7: 918–20.
48. Matsushita S, Arai H, Hasegawa Y, et al. Apolipoprotein Eε4 allele and pupillary response to tropicamide in Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. Neurobiol Aging 1996; 17: 187.
49. Hou RH, Samuels ER, Raisi M, et al. Why patients with Alzheimer's disease may show increased sensitivity to tropicamide eye drops: role of locus coeruleus. Psychopharmacology 2006; 184: 95–106.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik. Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken“. 1985 Universitätsprofessor.



Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

- **Relpax® wirkt rasch und anhaltend¹**
- **Schmerzlinderung bereits nach 30 Min.**
- **Schnelle Rückkehr zur Aktivität²**
- **Hohe Therapieeffektivität²**
- **Relpax® ist gut verträglich²**



Established Products

Fachkurzinformation siehe Seite 58

Versuch einer Bestimmung von Psychopathie bei nach § 21/2 StGB im österreichischen Maßnahmenvollzug Untergebrachten mittels Pupillometrie

J. Grünberger^{1,2}, J. Heilmann², T. Wisnecky², J. Pasierbek², P. Twardowsky², A. Bösch¹, K. Keckeis², M. Grünberger³, H. Stöhr⁴

Kurzfassung: In der vorliegenden Untersuchung soll geklärt werden, ob sich die Pupillometrie als Methode eignet, um psychopathische Persönlichkeitsmerkmale bei nach § 21/2 StGB Untergebrachten zu identifizieren. Da die Psychopathie als Krankheitsbild neben Verhaltens- auch psychophysiologische Korrelate aufweist und die Pupillometrie eben solche festzustellen versucht, liegen die Vorteile dieser Methode auf der Hand: Es könnte mit einer für die Probanden wenig belastbaren und zugleich nichtinvasiven Methode Psychopathie diagnostiziert und in weiterer Folge auch die weiterführende Therapie an die Diagnostik angepasst werden, wodurch die praktische Relevanz dieser Diagnostik ebenfalls gegeben wäre.

Die Aktivierung der Pupille bzw. des Pupillens Muskels erfolgt unbeeinflusst von bewusst steuerbaren Faktoren ausschließlich vegetativ. Eine Manipulation dieser Aktivierung kann als hochunwahrscheinlich bis unmöglich betrachtet werden, was in einem forensischen Kontext wichtig sein kann. Da die Aktivierung in der Pupillometrie bei Personen mit einer Persönlichkeitsstörung höher ist als bei Personen mit ausschließlicher Intelligenzminderung oder organisch bedingten Störungen, könnte dieses Verfahren eventuell zu einer verbesserten Feststellung von Psychopathie beitragen.

Die beschriebene Thematik wurde in dieser Untersuchung zum ersten Mal in dieser Art untersucht. Die Ergebnisse lassen dabei auf Folgen-

des schließen: Vor allem der Parameter der Aktiviertheit (Pupillendurchmesser) könnte für eine reliable Diagnostik psychopathischer Persönlichkeitsmerkmale herangezogen werden, da hier die vegetative Reagibilität der Pupille auf verschiedene Reize ermittelt wird, und, wie bereits beschrieben, bei der Psychopathie meist eine verringerte kognitive Reaktion auf unterschiedliche, jedoch vor allem emotionale Reize auftritt. Obwohl die Ergebnisse nicht ganz eindeutig sind und zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung noch weitere Untersuchungen vonnöten sein werden, könnte die Pupillometrie dennoch in weiterer Zukunft zu einer verbesserten Diagnose von Psychopathie beitragen.

Schlüsselwörter: Pupillometrie, Psychopathie, Psychophysiologie

Abstract: An Attempt at Determining Psychopathic Personality Traits in Criminally Responsible Mentally and Disordered Offenders According to § 21/2 of the Austrian Criminal Code by Means of Pupillometry. The aim of the present study was to determine whether pupillometry is able to identify psychopathic personality traits in criminally responsible mentally disordered offenders (§ 21/2 StGB). Psychopathic disorder has not only behavioral but also psychophysiological correlates, which may be evaluated by pupillometry. This might make it possible to diagnose psychopathy by means of a

non-invasive method without causing too much stress to the patient and in a further step to adapt therapeutic measures accordingly, which could prove the practical relevance of this diagnostic tool.

The activation of the pupillary muscle by the autonomic nervous system cannot be controlled deliberately. Thus, manipulation is highly improbable or even impossible, which is of great importance in a forensic context. As personality disorder patients show a higher pupillary activation than those with solely mental retardation or organic disorders, pupillometry might make an essential contribution to the diagnosis of psychopathy.

The present investigation is the first to focus on the research question described above. Results suggest that mainly the parameter of activation (pupillary diameter) might play an important role in reliably diagnosing psychopathic personality traits, as it reflects pupillary reactivity to various stimuli. As described above, in psychopathic disorder, the cognitive reaction to different – mainly emotional – stimuli is reduced. Although results are still somewhat ambiguous and further investigations are necessary, in the future pupillometry might be a valuable tool in the diagnosis of psychopathy. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (1 Online).**

Key words: Pupillometry, psychopathy, psychophysiology

■ Einleitung

Der Maßnahmenvollzug in Österreich folgt Gesetzesvorgaben, die zum Ziel haben, die spezifische Gefährlichkeit der im Maßnahmenvollzug Untergebrachten abzubauen. Eine wesentliche Implikation für die nach der Einweisung folgende Therapie stellt die Diagnose dar, aufgrund derer ein Täter in die Maßnahme eingewiesen wird. Wichtige Entscheidungskriterien sind die §§ 429 und 438 StGB, deren Erfüllung eine Grundlage für die nach den § 21 Absatz 1 und 2 StGB erfolgende Einweisung in den Maßnahmenvollzug darstellt. Die Inhalte aller genannten Paragraphen beziehen sich auf

„geistige Abnormität“ im juristischen Sinn, *de facto* erfolgt damit oft eine Unterteilung der Untergebrachten in 2 Gruppen mit unterschiedlichen Diagnosen. Die nach dem § 21/1 StGB Untergebrachten leiden meist an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis und sind entsprechend einer Untergruppe nach ICD-10: F2 zu diagnostizieren. Die nach dem § 21/2 StGB Untergebrachten rekrutieren sich nach den Diagnosestellungen der Gerichtsgutachter beziehungsweise nach 1–2-monatiger Verlaufsbeobachtung innerhalb der Maßnahme zu einem geringeren Teil ebenfalls aus dem F2-Formenkreis, darüber hinaus auch aus den Bereichen F0 (Organische Störungen), F1 (psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen), F3 (affektive Störungen), F4 (neurotische Störungen), F6 (Persönlichkeitsstörungen [PSST], hier insbesondere F60/61 [spezifische und kombinierte PSST] und F65 [Störung der Sexualpräferenz]) sowie F7 (Intelligenzminderung) und F9 (Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend).

Die den Einweisungen vorausgegangenen Delikte sind gefährliche Drohung, Widerstand gegen die Staatsgewalt, (schwere) Körperverletzung, Körperverletzung mit Todesfolge, Mord,

Eingelangt am 17. Juli 2013; angenommen nach Revision am 10. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 9. Dezember 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien; ²Justizanstalt Mittersteig, Wien; ³Forschungsgruppe Industrielle Software, Technische Universität Wien; dem ⁴Institut für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Sexualdelikte, Nötigung, Freiheitsberaubung, Brandstiftung und andere. Die Tat ist aus der Sicht des einweisenden Gerichts, das auf der Basis eines oder mehrerer Fachgutachten entscheidet, Folge der geistigen Abnormität und damit mit der/den psychiatrischen Diagnose(n) des Delinquenten in Zusammenhang zu bringen. Dadurch ist die Einweisung in den Maßnahmenvollzug juristisch gerechtfertigt.

Eine spezifische Diagnosestellung im Rahmen des Maßnahmenvollzuges bzw. im Rahmen der forensischen Psychiatrie ist unerlässlich für die Erstellung eines spezifischen Therapieplans. Im Bereich des § 21/1 StGB hängt der Erfolg der Behandlung oft von der Compliance des Betroffenen hinsichtlich antipsychotisch wirksamer Medikation, hier insbesondere einer Depotmedikation ab [1], dies gilt natürlich auch für Insassen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, die in eine Maßnahme nach § 21/2 StGB eingewiesen sind. Außer einer eventuellen medikamentösen Einstellung bei Vorliegen einer entsprechenden Indikation sind bei nach § 21/2 StGB Untergebrachten psychotherapeutische Interventionen von großer Bedeutung, da die Insassen zum Tatzeitpunkt als zurechnungsfähig eingestuft werden und die tatauslösenden und -bedingenden Faktoren daher im Interesse einer gelingenden sozialen Rehabilitation bearbeitet werden sollen.

Das therapeutische Spektrum, das den Untergebrachten zur Verfügung gestellt beziehungsweise von ihnen in Anspruch genommen wird, ist individuell auf die Insassen, deren Störungsbilder und Problemstellungen abgestimmt und zielt auf die Identifizierung, Reflexion und Integration kriminogener Faktoren und auf den Auf- und Ausbau protektiver Faktoren hinsichtlich einer Tatwiederbegehung.

Als Untersuchungsmethode wird in diesem Bereich in der Justizanstalt Mittersteig seit Jahren die dynamische Pupillometrie eingesetzt, deren Grundlage die Annahme bildet, dass spezifische sensorische, mentale und emotionale Variablen die Reagibilität der Pupille beeinflussen [2–4]. Bei dem in diesem Zusammenhang angewendeten Rezeptortest wird der cholinerge Antagonist Tropicamid in die Pupille eingeträufelt und dieser verursacht in der Folge eine Pupillendilatation. Da cholinerge Systeme an wichtigen kognitiven Funktionen (wie Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis) beteiligt sind, wird ein cholinergischer Mangel mit kognitiven Defiziten assoziiert [5]. Je größer die Pupillenerweiterung, desto stärker die Ausdehnung der kognitiven Defizite [5].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, herauszufinden, ob aus psychophysiologischer Perspektive eine Differenzierung von nach § 21/2 StGB in der Maßnahme Untergebrachten anhand der Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit einer bestimmten Diagnose getroffen werden kann und sich die Pupillometrie in weiterer Folge als diagnostisches Instrument zur Identifizierung von Psychopathie [6] eignet.

■ Methode

Die für diese Arbeit wichtigsten Methoden sind die Hare Psychopathy Checklist – Revised (PCL-R) [7, 8] und die Pupillometrie.

Hare Psychopathy Checklist – Revised (PCL-R)

Die PCL-R von Hare [7, 8] ist ein in der forensischen Psychiatrie, Psychologie und Kriminologie angewendetes standardisiertes Verfahren zur Identifizierung psychopathischer Persönlichkeitszüge und Verhaltensweisen bei betroffenen Personen. Die Skala ermöglicht es, das klinisch bedeutsame Konstrukt „psychopathy“ mit 20 operationalisierten Merkmalsdefinitionen reliabel und valide zu erfassen. Die Identifizierung der psychopathischen Täter ist vor allem bei prognostischen Fragen von großer Relevanz. Laut Studien korreliert die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe der Täter mit Rückfällen in Gewalttaten sowie mit geringem Behandlungserfolg. Laut Grann [9] stellt der PCL-R-Score das beste Prognoseinstrument für kriminelle Rückfälle dar.

Die PCL-R umfasst folgende 20 Items:

1. Trickreich-sprachgewandter Blender mit oberflächlichem Charme
2. Erheblich übersteigertes Selbstwertgefühl
3. Stimulationsbedürfnis (Erlebnishunger), ständiges Gefühl der Langeweile
4. Pathologisches Lügen (Pseudologie)
5. Betrügerisch-manipulatives Verhalten
6. Mangel an Gewissensbissen oder Schuldbewusstsein
7. Oberflächliche Gefühle
8. Gefühlskälte, Mangel an Empathie
9. Parasitärer Lebensstil
10. Unzureichende Verhaltenskontrolle
11. Promiskuität
12. Frühe Verhaltensauffälligkeiten
13. Fehlen von realistischen langfristigen Zielen
14. Impulsivität
15. Verantwortungslosigkeit
16. Mangelnde Bereitschaft und Fähigkeit, Verantwortung für eigenes Handeln zu übernehmen
17. Viele, kurzzeitige (ehe-) ähnliche Beziehungen
18. Jugendkriminalität
19. Widerruf der bedingten Entlassung
20. Polytrope Kriminalität

Im Rahmen einer diagnostischen Abklärung wird zunächst ein semi-strukturiertes Interview durchgeführt, in dem die relevante Lebensgeschichte des Probanden hinsichtlich des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens der Item-Charakteristika ermittelt wird. Zu jedem Item bietet das Manual der Skala eine Operationalisierung sowie eine Angabe der möglichen Informationsquellen. Der jeweilige Wert ergibt sich aus dem Grad der Übereinstimmung der so gewonnenen Informationen mit der Beschreibung der Items.

Zur Codierung der Items wird eine 4-stufige Skala verwendet, wobei die Punkte folgendermaßen vergeben werden sollen:

- Die Vergabe von „0“ soll dann erfolgen, wenn das jeweilige Merkmal definitiv nicht vorliegt oder keine ausreichenden Anhaltspunkte für dessen Vorliegen erhebbare sind.
- Ein Punkt soll dann vergeben werden, wenn das Merkmal möglicherweise oder teilweise eruierbar ist.
- Ist ein Merkmal hingegen eindeutig und offensichtlich vorhanden, sollen 2 Punkte vergeben werden.
- Fehlen Informationen für die Bewertung eines Items, wird ein „X“ vergeben.

Die Punkte werden für die abschließende Bewertung summiert, wobei die Summe über dem „Cut-off“-Wert von 25 in Europa und 30 in Nordamerika als ein Indikator für Psychopathie zu interpretieren ist.

Pupillometrie

Bei der Pupillometrie handelt es sich um eine nichtinvasive Untersuchungstechnik, die auf der Annahme basiert, dass spezifische, sensorische, mentale und emotionale Variable die Reagibilität der Pupille beeinflussen. Im Rahmen des Rezeptortests wird durch Einträufeln des cholinergen Antagonisten Tropicamid in die Pupille eine Dilatation derselben ausgelöst. Da nun cholinerge Systeme an wichtigen kognitiven Funktionen (wie Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis) beteiligt sind, wird ein cholinerg Mangel mit kognitiven Defiziten assoziiert. Es zeigte sich: Je größer die Pupillenerweiterung, desto stärker ist die Ausdehnung der kognitiven Defizite [5].

Folgende Gründe sprechen dafür, die Pupillenreaktion als Indikator für psychopathologische Zustände zu messen:

1. Die Pupillenreaktion ermöglicht die Erfassung von physiologischen Variablen beim Menschen ohne invasive Techniken.
2. Die Reagibilität der Pupille hängt von einer Vielzahl von spezifischen Variablen (sensorischen, mentalen, emotionalen) ab.
3. Die Pupille ist leicht zugänglich und kann daher mit großer Genauigkeit und ohne Beeinträchtigung des Patienten vermessen werden.
4. Die Pupillenreaktion stellt in der Diagnostik ein objektives Maß der vegetativen Regulation dar.

Die Messung der Pupillenreaktion erfolgt dabei mithilfe eines computergestützten TV-Pupillometers. Dabei wird meist der Pupillendurchmesser des linken Auges 4× gemessen, die Messzeitpunkte liegen bei 0 (Baseline), 20, 40 und 60 Minuten. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wird den Patienten ein Tropfen einer 0,01%igen Tropicamidlösung in das linke Auge appliziert und in der Folge dann die Pupillenreaktion darauf gemessen. Der Wert eines jeden Messzeitpunktes wird aus dem Mittelwert von 40 Einzelmessungen/Sek. ermittelt.

(Psycho-) Physiologische Aspekte der Psychopathie

Die Psychopathie als klinisches Störungsbild weist im Sinne von Hare eindeutige Überlappungen mit der antisozialen Persönlichkeitsstörung auf, vor allem hinsichtlich der Merkmale pathologisches Lügen, fehlende Reue, durchgängige Verantwortungslosigkeit, Aggressivität und Impulsivität. Aus diesem Grund kann, ebenso wie für die antisoziale Persönlichkeitsstörung, auch für die Ätiologie der Psychopathie ein erheblicher genetischer Einfluss als gesichert angesehen werden, wobei neuere Befunde vor allem die Annahme eines interaktionellen Modells zwischen Umwelt und Genotyp bekräftigen. Thapar et al. [10] konnten zeigen, dass ein spezifischer Genpolymorphismus zusammen mit pränatalen Komplikationen das Risiko für eine antisoziale Persönlichkeitsentwicklung erhöht. Dieser Zusammenhang schlägt sich dabei in einem geringen Geburtsgewicht nieder. Zusätzlich wurde in 2 Studien [11] gezeigt, dass Kinder, die einer schweren Vernachlässi-

gung ausgesetzt und mit einer Genvariante ausgestattet waren, die auf dem X-Chromosom lokalisiert und mit einer geringeren MAO-A-Aktivität verbunden ist, ein sehr viel größeres Risiko hatten, eine Störung des Sozialverhaltens in der Kindheit und in weiterer Folge eine antisoziale Persönlichkeitsstörung zu entwickeln.

Obwohl die dargestellten Befunde nicht ohne Kritik geblieben sind, gibt es auch aktuelle Befunde bildgebender Verfahren, die zeigen, dass strukturelle (geringe Volumina von Amygdala und zingulären Strukturen) und funktionelle Besonderheiten (höhere Amygdalaaktivität und geringere präfrontale Aktivität) mit dem beschriebenen MAO-A-I-Allel assoziiert sind [12–14]. Diese Konstellation von zerebralen Besonderheiten ist bedeutsam für die Affektregulation, weshalb anzunehmen ist, dass sie ein erhöhtes Risiko für impulsiv-aggressives Verhalten darstellen.

Beim charakterologisch mehr spezifizierten Typ des Psychopathen (im Vergleich zur antisozialen Persönlichkeitsstörung) zeigt sich in FDG-PET-Untersuchungen durchwegs eine von Kontrollen abweichende Amygdalaaktivierung in unterschiedlichen Affektinduktionsdesigns, wobei die Richtung der Abweichung jedoch variiert: Die Verarbeitung visueller und verbaler emotionaler Stimuli führt offensichtlich zu einer herabgesetzten Amygdalaaktivität [15–17]. In Konditionierungsparadigmen wurde hingegen von Schneider et al. [18] einerseits eine höhere Aktivität der Amygdala in der Akquisitionsphase berichtet, andererseits von Birbaumer et al. [19] geringere Aktivierungen in Amygdala, orbitofrontalem Kortex und Inselregion. Zudem fand sich bei Menschen mit sehr ausgeprägt psychopathischen Persönlichkeitszügen eine verstärkte Aktivierung eines kognitiven Netzwerkes bei der Beurteilung von Gesichtsausdrücken, während sich bei Menschen mit gering ausgeprägten psychopathischen Persönlichkeitszügen bei dieser Aufgabe eine stärkere Aktivierung eines emotionalen Netzwerkes zeigte [20].

Neuropsychologische Studien zur antisozialen Persönlichkeitsstörung untersuchen vor allem das Symptom der Impulsivität, welches mit präfrontalen exekutiven Funktionsabweichungen in Verbindung gebracht wird. Befunde von White et al. [21] und von Raine [22] verweisen hier auf eine eingeschränkte Fähigkeit zur Inhibition von Distraktoren, zum flexiblen Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus und zur Unterdrückung bestimmter gelernter Antworten zugunsten der Initiierung neuer Lösungsmöglichkeiten. Es wurden weiters kognitive Einschränkungen bei Kindern und Erwachsenen mit antisozialen Persönlichkeitsstrukturen aufgezeigt, die die Fähigkeit einschränken, Stimulus-Verstärker-Assoziationen zu bilden [23].

Aus der psychophysiologischen Forschung ist zudem bekannt, dass Erwachsene, die kriminell geworden sind und Merkmale einer Psychopathie aufweisen, eine verminderte autonome Reaktionsfähigkeit zeigen (also z. B. eine verminderte Herzfrequenz-Dezelleration oder eine abgeschwächte elektrodermale Reaktion bei Konfrontation mit emotionalen sowie auch neutralen Stimuli) [24–27]. Diese verminderte autonome Reaktionsfähigkeit wird mit einer „pathologischen Angstfreiheit“ in Verbindung gebracht. Diese führe dann dazu, dass

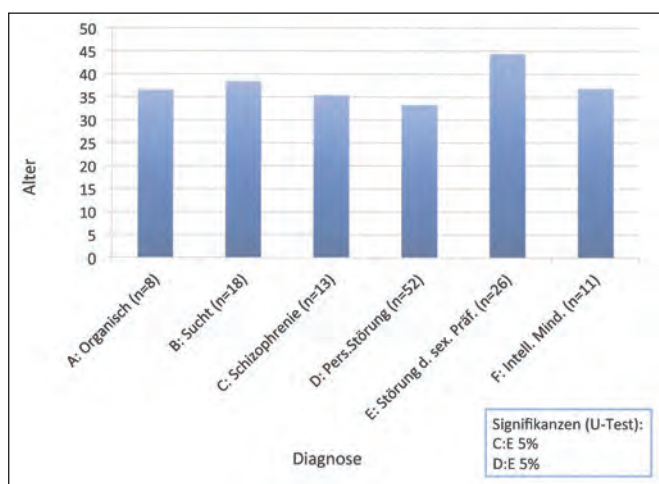


Abbildung 1: Altersunterschiede zwischen den 6 untersuchten Gruppen.

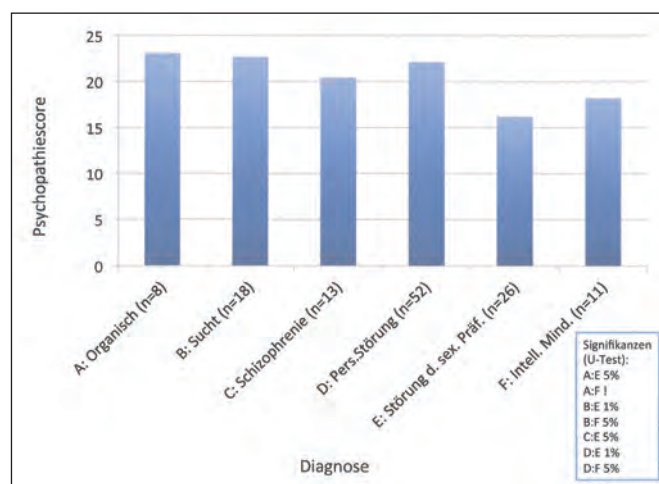


Abbildung 2: Durchschnittliche Psychopathiescores der 6 untersuchten Gruppen.

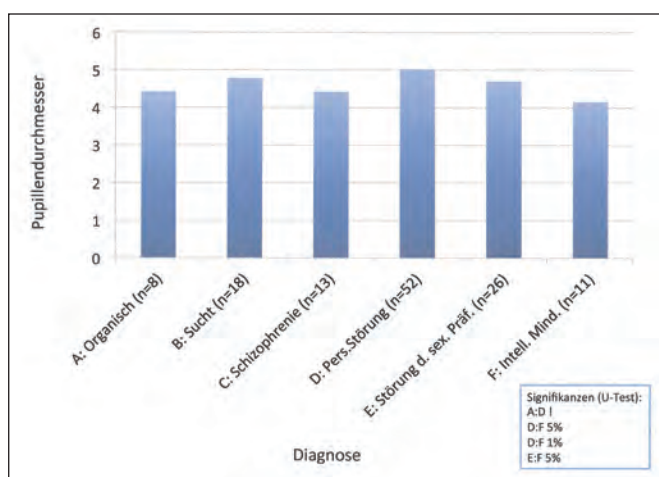


Abbildung 3: Durchschnittliche Pupillendurchmesser der 6 untersuchten Gruppen.

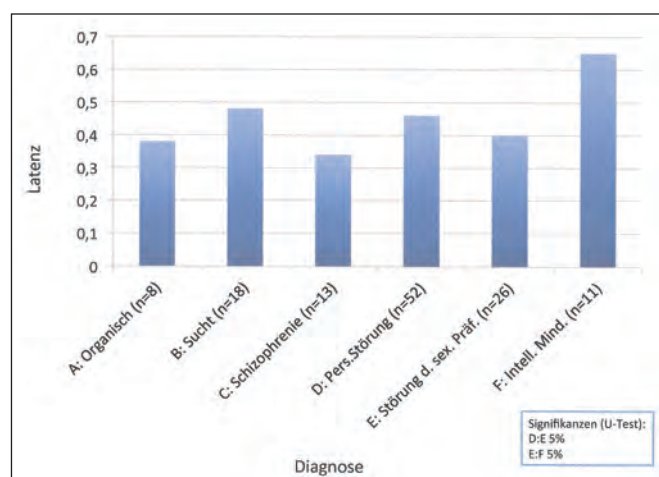


Abbildung 4: Durchschnittliche Latenzzeit der 6 untersuchten Gruppen.

die entsprechenden Personen nicht aus Strafe lernen und Gefahren oder Sanktionen weniger meiden. Damit vereinbar ist auch der Befund von Loney et al. [28], dass Jugendliche mit gefühlsarmen und ausbeuterischen Zügen in ihrem Speichel eine geringere Kortisolkonzentration aufweisen.

Zusammenfassend zeigen die biologischen Befunde bei antisozialen Persönlichkeiten gegenüber Kontrollen also abweichende Hirnfunktionen in Netzwerken, die vor allem an der Affektregulierung und Verhaltenskontrolle beteiligt sind und maladaptive Entscheidungsprozesse abbilden könnten. Aufgrund der Gesamtbefunde kann daher angenommen werden, dass intuitive und emotionale Entscheidungsprozesse mindestens so bedeutsam sind wie Vernunft und gut ausgeprägte kognitive Funktionen, was auch für moralisch-ethische Entscheidungen gilt. Vor diesem Hintergrund weisen gestörte orbitofrontale Funktionen auf mangelhafte Assoziationsbildungen zwischen Stimulus und Belohnung/Bestrafung hin, was in der subjektiven Wahrnehmung der Personen zu einem geringeren hedonischen Wert von Verstärkung und Bestrafung führen dürfte [29], der von verringerten vegetativen Reaktionen begleitet ist (z. B. kein Herzfrequenzanstieg oder Zunahme der Schweißdrüsenproduktion, die bei nichtpsychopathischen Persönlichkeiten verhaltensregulierend wirken dürften) [30]. Zudem könnten Abweichungen in der Aktivität der Amygdala (im Sinne eines „Zuwenig“) eine mangelhafte emotio-

nale Ansprechbarkeit (hier vor allem eine verringerte Angstbereitschaft) anzeigen. Eine zu geringe Aktivität der Amygdala führt in Verbindung mit einer geringen orbitalen Aktivierung bei Entscheidungsprozessen auch dazu, dass sich bei falschen Entscheidungen kein Gefühl des Bedauerns einstellt bzw. wird dadurch die Fähigkeit beeinträchtigt, bei zukünftigen Entscheidungsprozessen frühzeitig die Gefahr einer neuerlichen Fehlentscheidung mit nachfolgendem Bedauern zu erkennen [31]. Ein „Zuviel“ an Amygdalaaktivität weist im Gegensatz dazu auf eine erhöhte emotionale Ansprechbarkeit und eine erhöhte Neigung zu Angst, aber auch zu reaktiver Aggression hin. Letztere Züge zeigen sich vor allem bei Straftätern, die die diagnostischen Kriterien der Borderline-Persönlichkeitsstörung erfüllen [32].

■ Ergebnisse

Wie bereits beschrieben, ist die Pupillometrie eine nichtinvasive Untersuchungstechnik, die kognitive Defizite aufzeigen kann. Die Pupillenreaktion stellt in der Diagnostik ein objektives Maß der vegetativen Regulation dar.

In der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich nach § 21/2 StGB verurteilte Männer untersucht. Sie teilen sich auf folgende 6 Diagnosegruppen auf:

- Gruppe A (n = 8): organische Erkrankungen
- Gruppe B (n = 18): Suchterkrankungen
- Gruppe C (n = 13): Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis
- Gruppe D (n = 52): Persönlichkeitsstörungen
- Gruppe E (n = 26): Störungen der Sexualpräferenz
- Gruppe F (n = 11): Intelligenzminderung

Alter

Wie Abbildung 1 zeigt, bestehen zwischen den einzelnen Gruppen keine hochsignifikanten Altersunterschiede, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass auch andere, noch aufzuzeigende Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nicht durch Altersunterschiede bedingt sind.

Psychopathiescore

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, ergeben sich bezüglich des Psychopathiescores der Probanden im PCL-R mindestens 2 hochsignifikante Ergebnisse. Hier zeigt sich, dass einerseits Insassen mit einer Suchterkrankung, aber auch Insassen mit einer Persönlichkeitsstörung signifikant höhere Psychopathiescores erzielen als Insassen mit einer Störung der Sexualpräferenz bzw. (in geringerem Maße) auch höhere Scores als Insassen mit einer Intelligenzminderung. Zudem ist ersichtlich, dass auch Insassen mit einer organischen Erkrankung und solche mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis höhere Psychopathiescores erzielen als Insassen mit einer Störung der Sexualpräferenz. Schließlich gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Insassen mit einer organischen Erkrankung höhere Scores erzielen als solche mit einer Intelligenzminderung.

Aktiviertheit

Der Pupillendurchmesser ist ein Grad für die Aktiviertheit einer Person [5], wobei sich z. B. bei Angst die Pupille vergrößert, also eine größere Pupille auf eine höhere Aktiviertheit schließen lässt. Laut Abbildung 3 zeigt sich hier nur bei Gruppe D und Gruppe F ein hochsignifikanter Unterschied dahingehend, dass Insassen mit einer Persönlichkeitsstörung (Gruppe D) eine höhere Aktiviertheit zeigen als Insassen mit einer Intelligenzminderung (Gruppe F). Zudem haben Insassen mit einer Störung der Sexualpräferenz eine signifikant höhere Aktiviertheit als Insassen mit einer Intelligenzminderung und es gibt Hinweise darauf, dass Insassen mit einer Persönlichkeitsstörung eine höhere Aktiviertheit zeigen als Personen mit einer organischen Erkrankung.

Latenz

Bei der Latenz als Maß dafür, wie schnell eine Pupillenreaktion auf die Darbietung verschiedenster Reize ausgelöst wird, zeigt sich folgendes Bild (Abb. 4): Signifikante Unterschiede in der Latenzzeit gibt es in der Hinsicht, dass einerseits Insassen mit einer Persönlichkeitsstörung, andererseits auch Insassen mit einer Intelligenzminderung jeweils eine signifikant längere Latenzzeit aufweisen als Insassen mit einer Störung der Sexualpräferenz.

Relative Änderung

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, ergeben sich hinsichtlich der relativen Änderung keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Dementsprechend ist auch das Maß der re-

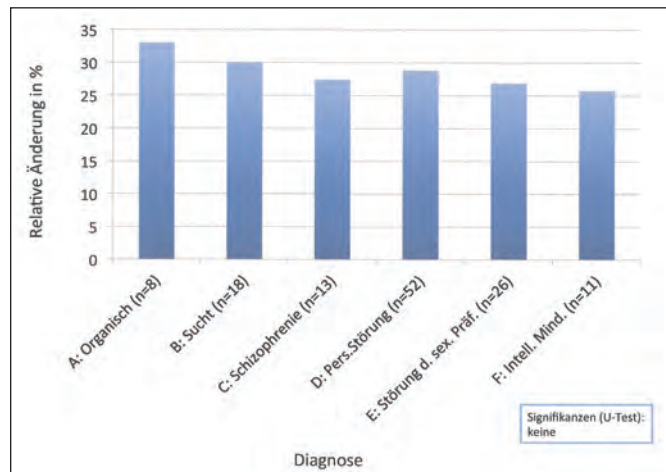


Abbildung 5: Durchschnittliche relative Änderung in den 6 untersuchten Gruppen.

lativen Änderung ungeeignet zur Differenzierung von nach § 21/2 StGB in der Maßnahme Untergebrachten anhand der Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit einer bestimmten Diagnose.

■ Relevanz für die Praxis

Die Pupillometrie kann in einem forensischen Kontext als nichtinvasives und nicht beeinflussbares Untersuchungsinstrument zur Differenzierung einiger Störungsbilder von Patienten beitragen. Kognitive Einschränkungen sind (weitgehend unabhängig von deren Genese) darstellbar, ebenso dürften Unterschiede im affektiven Bereich beschrieben werden können.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Danksagung

Wir danken Mag. Magdalena Hlava und Mag. Elisabeth Grätzhofer für ihre wertvolle Mitarbeit und tatkräftige Unterstützung.

Literatur:

1. Bauer S, Schanda H. Die Bedeutung von Depotpräparaten bei der antipsychotischen Rückfallprophylaxe nach Entlassung aus dem Maßnahmenvollzug gemäß § 21 Abs. 1 StGB: Ein forensischer Fallbericht. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010; 11: 80–2.
2. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien-New York, 2003.
3. Grünberger J, Wisnecky T, Heilmann J, et al. Pupillary receptor test as a method to differentiate cognitive deficits in criminally responsible mentally disordered offenders (§21/2 StGB) committed to a forensic institution in Vienna (Justizanstalt Mittersteig). Poster: 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, 2011.
4. Grünberger J, Wisnecky T, Keckeis K, et al. Spielt die Haftdauer von Untergebrachten gemäß §21/2 StGB eine Rolle in Bezug auf die Entstehung eines funktionellen Psychosyndroms? – Eine Untersuchung mittels der Methode der Pupillometrie. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 176–81.
5. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 222–30.
6. Hart SD. Psychopathy and risk for violence. In: Cooke D, Forth AE, Hare RD (eds). *Psychopathy: Theory, Research and Implications for Society*. Kluwer, Dordrecht, 1998; 355–75.
7. Hare RD. *Manual of the Hare Psychopathy Checklist – revised*. Multi-Health Systems, Toronto, 1991.
8. Hartmann J, Hollweg M, Nedopil N. Quantitative Erfassung dissozialer und psychopathischer Persönlichkeiten bei der strafrechtlichen Begutachtung. Retrospektive Untersuchung zur Anwendbarkeit der deutschen Version der Hare-Psychopathie-Checkliste. *Nervenarzt* 2001; 72: 365–70.

9. Grann M, Langstrom N, Tengstrom A, et al. Psychopathy (PCL-R) predicts violent recidivism among criminal offenders with personality disorders in Sweden. *Law Hum Behav* 1999; 23: 205–17.
10. Thapar A, Langley K, Fowler T, et al. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1275–8.
11. Goodman W, Newe A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 104–16.
12. Ziermans T, Dumontheil I, Roggeman C, et al. Working memory brain activity and capacity link MAOA polymorphism to aggressive behavior during development. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e85.
13. Meyer-Lindenberg A, Buckholz JW, Kolachana B, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *PNAS* 2006; 103: 6269–74.
14. Davis LK, Hazlett HC, Librant AL, et al. Cortical enlargement in autism is associated with a functional VNTR in the monoamine oxidase A gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1145–51.
15. Intrator J, Hare R, Stritzke P, et al. A brain imaging (single photon emission computerized tomography) study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 96–103.
16. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, et al. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 677–84.
17. Müller JL, Sommer M, Wagner V, et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 152–62.
18. Schneider F, Habel U, Kessler C, et al. Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 192–201.
19. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, et al. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 799–805.
20. Gordon HL, Baird AA, End A. Functional differences among those high and low on trait measure of psychopathy. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 516–21.
21. White JL, Moffitt TE, Caspi A, et al. Measuring impulsivity and examining its relationship to delinquency. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 192–205.
22. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: a review. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30: 311–26.
23. Mitchell DG, Colledge E, Leonhard A, et al. Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals? *Neuropsychologia* 2002; 40: 2013–22.
24. Hare RD. Electrodermal and cardiovascular correlates of psychopathy. In: Hare RD, Schalling D (eds). *Psychopathic Behavior: Approaches to Research*. Wiley, New York, 1978; 107–43.
25. Raine A, Venables PH. Enhanced P3 evoked potentials and longer P3 recovery times in psychopaths. *Psychophysiology* 1988; 25: 30–8.
26. Patrick CJ, Bradley MM, Lang PJ. Emotion in the criminal psychopath: startle reflex modulation. *J Abnorm Psychol* 1993; 102: 82–92.
27. Herpertz SC, Werth U, Lukas G, et al. Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 737–45.
28. Loney BR, Butler MA, Lima EN, et al. The relation between salivary cortisol, callous-unemotional traits, and conduct problems in an adolescent non-referred sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 30–6.
29. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 95–102.
30. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomously to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990; 41: 81–9.
31. Coricelli G, Critchley HD, Joffily M, et al. Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1255–62.
32. Grünberger J. *Humaner Strafvollzug am Beispiel Sonderanstalt Mittersteig*. Springer, Wien-New York, 2007.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik. Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken“. 1985 Universitätsprofessor.



Langzeitprophylaxe manischer Episoden bei bipolaren affektiven Störungen

E. Windhager, K. Zauner

Kurzfassung: Bipolare Störungen sind eine der Hauptursachen für erhöhte Mortalität durch Suizidhandlungen und somatische Erkrankungen, wie Metabolisches Syndrom oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und verursachen massive psychosoziale Schäden. Dabei sind besonders manische oder gemischte Episoden von Bedeutung für den klinischen Verlauf, die psychosozialen Folgen und damit auch für die Langzeittherapie. Mit einer Kombination aus intensiver sozio- und psychotherapeutischer Betreuung und rationaler Psychopharmakotherapie, bei der der Einsatz von modernen Antipsychotika für die Prophylaxe manischer und gemischter Episoden zunehmend in den Vordergrund rückt, können auch

schwere chronische Verläufe von bipolaren Störungen günstig beeinflusst und subjektives Leid und psychosoziale Folgen vermieden werden.

Schlüsselwörter: bipolare affektive Störung, manische und gemischte Episoden, Langzeittherapie, moderne Antipsychotika

Abstract: Long-Term Treatment of Manic Episodes in Bipolar Disorder. Bipolar disorder is a leading cause for premature mortality due to suicide and associated medical conditions such as metabolic syndrome and cardiovascular diseases. In the course of bipolar disorder, especially manic or mixed episodes cause wide-

spread role impairment with significant social deficits. Therefore, in long-term treatment there are clinical and scientific reasons for focusing on the prevention of manic and mixed episodes. Combination therapy of multiple psychosocial interventions and rational psychopharmacology with increasing use of second-generation antipsychotic drugs can reduce the frequency and intensity of relapses and prevent psychosocial deficits. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2014; 15 (1): 33–6.

Key words: bipolar disorder, manic and mixed episodes, long-term treatment, second-generation antipsychotic drugs

■ Einleitung

Affektive Störungen sind mit Abstand die häufigste neuropsychiatrische Ursache für durch Erkrankung verlorene gesunde Lebensjahre und stehen, unter allen Erkrankungen weltweit, an dritter Stelle in der Liste der Weltgesundheitsorganisation [1]. Das bipolare Spektrum stellt mit einer Häufigkeit von bis zu 5 % der Bevölkerung eine bedeutsame Krankheitsgruppe der affektiven Störungen dar, deren Kern die beiden Verlaufsformen bipolare Störung Typ I (BP-I) und II (BP-II) bilden. Die Lebenszeitprävalenz von BP-I (mindestens eine manische Episode) beträgt 1 %, jene von BP-II (eine hypomane, aber keine manische und mindestens eine depressive Episode) 1,1 %, wobei Frauen um etwa 20 % (BP-I) bis 30 % (BP-II) häufiger als Männer erkranken [2]. Für die dem bipolaren Spektrum zugeordneten rezidivierenden (sub-) depressiven Störungen mit subsyndromaler Hypomanie variieren die Prävalenzraten in Abhängigkeit von den verwendeten Definitionskriterien [3]. Trotz vergleichsweise niedriger Prävalenzraten sind bipolare Störungen eine der Hauptursachen für Suizidhandlungen (einer von 5 Erkrankten) und verdoppeln die Mortalitätsrate durch ein erhöhtes Risiko für bestimmte somatische Erkrankungen wie Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen [4, 5]. Bipolare Störungen beginnen zudem früh, teilweise schon in der Adoleszenz, mit einem mittleren Alter bei ersten Episoden von knapp 18 (BP-I) und 20 (BP-II) Jahren [2]. Durch diesen frühen Beginn werden vor allem die sozialen

Auswirkungen der bipolaren Erkrankung auf das Leben der Betroffenen verstärkt. Neben der raschen Kontrolle manischer Symptome in der akuten Episode ist die effektive Prophylaxe neuer affektiver Episoden daher entscheidend für den weiteren Verlauf und die daraus resultierenden psychosozialen Folgen.

■ Verlauf und psychosoziale Folgen bipolarer Störungen

Unbehandelt nimmt die Erkrankung im Langzeitverlauf an Intensität zu, die freien Intervalle werden kürzer, 20 % der Patienten erleben überhaupt kein freies Intervall und somit keine symptomfreie Periode und bei 25 % der Patienten kommt es zum Auftreten eines so genannten „Rapid-Cycling“-Musters mit verstärkter depressiver Symptombelastung und erheblich erhöhter Suizidalität [6].

Neben dem unmittelbaren Leid von Betroffenen und Angehörigen durch die Symptome der akuten Krankheitsepisoden beeinträchtigen langfristige psychosoziale Auswirkungen das Leben der Betroffenen nachhaltig und verursachen hohe Kosten für Sozial- und Gesundheitssysteme: So ist jeder siebte psychiatrische Notfall ein Patient mit einer bipolaren Störung, die Prävalenz für komorbide substanzinduzierte Störungen beträgt > 50 % und das Suizidrisiko ist, besonders zu Beginn der Erkrankung, mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 22,4 für Frauen und 15,0 für Männer deutlich erhöht [5, 7]. Obwohl viele bipolare Patienten über Gemüts- und Angsterkrankungen in der Familie berichten, beträgt der Zeitraum zwischen ersten Symptomen und der korrekten Diagnose einer bipolaren Störung für die Betroffenen fast 6 Jahre. Damit verbunden ist eine noch immer breite Stigmatisierung in vielen Lebensbereichen, was sich besonders in einer hohen Scheidungsrate und Schwierigkeiten am Arbeitsmarkt, trotz hohen Bildungsniveaus der Patienten, widerspiegelt [8].

Eingelangt am 2. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 19. November 2012; Pre-Publishing Online am 19. Dezember 2012

Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Klinikum Wels-Grieskirchen

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. med. Elmar Windhager, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Linzer Straße 89; E-Mail: elmar.windhager@klinikum-weg.at

■ Bedeutung manischer Symptome und Episoden für den Verlauf

In Langzeitbeobachtungen hat sich gezeigt, dass Patienten mit bipolaren Störungen nahezu die Hälfte der beobachteten Zeit symptomatisch sind, wobei depressive Symptome deutlich überwiegen. Manische oder gemischte Episoden können trotz ihres mit 5–15 % geringen quantitativen Anteils aber erhebliche unmittelbare Folgen für die Patienten haben und den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen [9]. Wiederkehrende manische Episoden erhöhen, besonders bei männlichen Patienten, das Risiko für delinquentes Verhalten, manische

Symptome bei depressiven Episoden dagegen das Suizidrisiko [10, 11]. Dabei folgen Episoden mit gemischter Symptomatik oder mit psychotischen Symptomen unterschiedlichen Verlaufsmustern, insgesamt aber bergen residuale Symptome nach der Indexepisode das größte Risiko für einen Rückfall [12, 13].

■ Pharmakologische Langzeittherapie

Therapieoptionen und Evidenzlage sind derzeit für die Behandlung akuter manischer Episoden deutlich größer als jene für die Langzeittherapie, die dennoch bereits in der Akutphase bei der Auswahl der Therapie aus mehreren Gründen (z. B. langfristige Nebenwirkungen, Komorbidität) mit beachtet werden sollte. Evidenzgrad A und Empfehlungsstufe 1 für die Behandlung der akuten manischen Episode weisen Lithium (bei angedachter Langzeittherapie), Valproat, Aripiprazol und Risperidon auf, mit gleicher Evidenz und Empfehlungsstufe 2 stehen neben Carbamazepin auch Asepinapin, Haloperidol, Quetiapin und Olanzapin zur Auswahl [14]. Diese Empfehlungen werden durch eine aktuelle Metaanalyse bestätigt, bei der sich moderne Antipsychotika in der Behandlung der akuten Manie effektiver und verträglicher erwiesen haben als konventionelle stimmungsstabilisierende Medikamente („mood stabilizer“) [15]. Für einige dieser Substanzen gibt es zunehmend Evidenz auch für die Langzeitprophylaxe manischer oder gemischter Episoden: Lithium, Valproat und Carbamazepin sowie die Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon [16–18]. Für Stimmungsstabilisatoren gibt es zudem Serumkonzentrationsrichtwerte („Plasmaspiegel“), die für Lithium in der Langzeittherapie bei 0,5–1,0 mmol/l, für Valproinsäure bei 50–120 mg/l, für Carbamazepin bis 100 µg/ml und für Oxcarbazepin bei 10–15 µg/ml liegen [18]. Bei der Entscheidung, wann und womit eine Langzeitbehandlung begonnen werden soll, müssen Krankheitsverlauf, Indexepisode und mehrere individuelle Faktoren berücksichtigt werden. Europäische Leitlinien empfehlen, nach der ersten (bzw. zweiten) manischen Episode mit einer Langzeitprophylaxe dann zu beginnen, wenn die Indexepisode schwer und durch signifikante psychosoziale Risiken oder Folgen kompliziert wurde und (bzw. oder) bipolare Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades vorliegen. Unabhängig davon wird spätestens ab der dritten Episode, von denen zumindest eine manisch sein muss, eine Dauertherapie empfohlen. War bisher die Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisator die erste Empfehlung, sind nun auch einige moderne Antipsychotika erste

Tabelle 1a: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Therapieform	Evidenz und Empfehlung BAP	Empfehlung WFSBP
Psychotherapie		
Psychosoziale Intervention	IIA	–
Psychoedukation	IIS	–
Selbsthilfegruppe	IV–	–
Pharmakotherapie		
Lithium	IA	A
Valproat	IA	B
Aripiprazol	IA	–
Quetiapin	IA	–
Olanzapin	IA	A
Carbamazepin/ Oxcarbazepin	IB	B
Clozapin	–C	C
Risperidon	–D	D
Ziprasidon	–D	–
Bei Rapid Cycling		
Kombination Lithium + (Valproat oder Carbamazepin)	–C	C
Lithium + SGAP	–C	C
Bei Therapieresistenz		
Clozapin	II–	C
FGAP	–	D
Elektrokonvulsions- therapie	–	D

BAP: „British Association for Psychopharmacology“; WFSBP: „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“; SGAP: „second-generation antipsychotic“ (Antipsychotikum der zweiten Generation); FGAP: „first-generation antipsychotic“ (Antipsychotikum der ersten Generation)

Tabelle 1b: Evidenzgrade BAP/WFSBP

	BAP	WFSBP
I/A	1 RCT-Metaanalyse oder 1 RPCT oder replizierte RCTs	> 1 RPCT + > 2 RCTs
II/B	> 1 RCT nicht repliziert, klein	2 RCTs oder 1 RCT + 1 POL
III/C	POL, Vergleichs-, Fallstudien	RCT + POL oder 2 POL (n > 10)
IV/D	Experten-Konsensus	Prospektive Fallstudie, retrospektive Analyse, Konsensus

BAP: „British Association for Psychopharmacology“; WFSBP: „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“; R(P)CT: randomisierte (placebo-) kontrollierte klinische Studie; POL: prospektive offene (Open-label-) Studie
Empfehlungsgrade der British Association for Psychopharmacology [15, 16]: A–D: entsprechend der klinischen Evidenz; S: Standard guter klinischer Praxis

Wahl. Bei schweren Episoden wird die Kombination von Stimmungsstabilisator mit modernen Antipsychotika empfohlen [16, 17] (Tab. 1).

■ Probleme in der Langzeitpharmakotherapie bipolarer Störungen

Diese ergeben sich durch ungenügende Remissionsraten unter Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisator und bei speziellen Verlaufsformen wie Rapid-Cycling oder gemischten Episoden. Durch die Kombination von Stimmungsstabilisatoren mit modernen Antipsychotika kann die Remissionsrate um 20 % verbessert werden [19]. Während bei Rapid-Cycling in erster Linie die Kombination von 2 Stimmungsstabilisatoren empfohlen wird, kommt bei der Behandlung von therapierefraktärem Rapid-Cycling, gemischten Episoden und psychotischen Symptomen eine Kombination aus Stimmungsstabilisatoren und Antipsychotika bevorzugt zum Einsatz [10, 11]. Kognitive Defizite mit Störungen der Exekutivfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses sind nicht nur während der affektiven Episoden deutlich ausgeprägt, sondern in geringerem Ausmaß auch im Intervall, besonders bei Patienten mit psychotischen Symptomen [20–22]. Da Stimmungsstabilisatoren, vor allem manche Antiepileptika, kognitive Störungen verursachen bzw. verschlechtern können, stellen moderne Antipsychotika hier eine wichtige Behandlungsalternative dar [23]. Im Gegenzug sind bei einer Langzeittherapie mit Antipsychotika 2 Problemfelder besonders zu beachten: Zum einen extrapyramidal-motorische Störungen, für die das Risiko bei Patienten mit affektiven Störungen deutlich größer ist als z. B. bei Patienten mit primär psychotischen Erkrankungen [24], zum anderen eine mögliche Prolaktinerhöhung, die über einen sekundären Hypogonadismus zu Osteoporose führen kann. Antipsychotika mit besonderem Risiko für Prolaktinerhöhung sollten bei prämenopausalen Frauen nur mit Vorsicht und bei Patienten < 25 Jahre überhaupt nicht eingesetzt werden [25]. Aber auch bei der Langzeittherapie mit Lithium und Valproat sind teils irreversible Nebenwirkungen zu beachten [26], vor allem die mit Lithium assoziierte interstitielle Nephrose und Hypothyreose, das hohe Interaktionspotenzial mit gängigen Arzneimitteln, wie nichtsteroidalen Antirheumatika und Diuretika [27, 28], oder die durch Valproat hervorgerufenen Leberfunktions- und endokrinen Störungen (polyzystisches Ovarsyndrom), Blutbild- und Hautveränderungen [29]. Dazu kommt die besondere Problematik beim Einsatz von einigen Stimmungsstabilisatoren mit teratogenem Potenzial bei prämenopausalen Patientinnen oder bei konkretem Kinderwunsch. Diese medizinisch relevanten Nebenwirkungen, aber auch andere, subjektiv beeinträchtigende unerwünschte Arzneimittewirkungen können Anlass für mangelnde oder fehlende Therapieadhärenz sein – ein häufiges, bei bis zu 50 % aller Patienten beobachtbares und damit wesentliches Problem in der Langzeitprophylaxe bipolarer Störungen [30].

■ Komorbidität und Langzeittherapie

Sowohl bereits vorbestehende körperliche Erkrankungen als auch das bipolare Störungen immanente erhöhte Risiko für bestimmte somatische Erkrankungen müssen bei der Planung

einer Langzeittherapie berücksichtigt werden. Metabolische und endokrine Störungen etwa treten bei Patienten mit bipolaren Störungen häufiger auf als in der Durchschnittsbevölkerung [4, 5, 31], was bei der Auswahl der Psychopharmaka bedacht werden sollte, da einige moderne Antipsychotika, vor allem jene mit Clozapin strukturverwandten Substanzen, ein erhöhtes Risiko für Dyslipidämie und Diabetes mellitus aufweisen [32]. Für den Langzeitverlauf der affektiven Grunderkrankung von besonderer Bedeutung sind psychiatrische komorbide Störungen, die bei bipolaren Erkrankungen in großer Zahl auftreten. An erster Stelle sind dies Angststörungen, die prodromal, im Intervall oder auch als Teil der akuten Symptomatik auftreten können [33]. Die mit > 50 % Prävalenz zweithäufigste komorbide Störung sind substanzinduzierte Störungen, vor allem durch Alkohol und Stimulanzien [34]. An dritter Stelle stehen Persönlichkeitsstörungen vom emotional instabilen und impulsiven Typ, die bei bis zu 20 % aller Patienten zu finden sind [35]. Um negative Auswirkungen der komorbiden Störungen auf die Grunderkrankung zu vermindern, ist intensive sozio- und psychotherapeutische Betreuung notwendig. Psychotherapeutische Verfahren sind aber nicht nur zur Behandlung von komorbiden Störungen angezeigt, durch sie kann eine deutliche Verbesserung im Krankheitsverlauf von bipolaren Störungen erzielt werden. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass besonders intensive Psychoedukation, interpersonelle Psychotherapie, Soziale-Rhythmen-Therapie sowie kognitive Verhaltenstherapie mit speziellem Fokus auf Therapieadhärenz eine signifikante Rückfallreduktion über 2 Jahre erzielen können und dieser Effekt mehr als ein Jahr nach Beendigung der Psychotherapie anhalten kann. Zusätzlich stabilisierende Effekte auf den Krankheitsverlauf hat die Teilnahme an Selbsthilfegruppen [36].

■ Relevanz für die Praxis

Mit einer Kombination aus intensiver sozio- und psychotherapeutischer Betreuung und rationaler Psychopharmakotherapie, bei der der Einsatz von modernen Antipsychotika für die gezielte Prophylaxe manischer und gemischter Episoden zunehmend in den Vordergrund rückt, können auch schwere chronische Verläufe von bipolaren Störungen günstig beeinflusst und subjektives Leid und psychosoziale Folgen vermieden werden.

■ Interessenkonflikt

WE: Vortragshonorare von Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly und Sandoz.

ZK verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. The global burden of disease: 2004 update. Part 3: Disease incidence, prevalence and disability. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part3.pdf [gesehen 22.11.2012].
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bi-

polar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 543–52.

3. Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. Bipolar Disord 2011; 13: 587–603.

4. Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental dis-

- orders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 555–63.
5. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 844–50.
6. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 914–20.
7. Chaput YJA, Lebel MJ. An examination of the temporal and geographical patterns of psychiatric emergency service use by multiple visit patients as a means for their early detection. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 60.
8. Morselli PL, Elgie R; GAMIAN-Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I – global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: 265–78.
9. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–7.
10. Graz C, Etschel E, Schoech H, et al. Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder. *J Affect Disord* 2009; 117: 98–103.
11. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 173–81.
12. Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, et al. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months – European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 33.
13. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217–24.
14. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85–116.
15. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306–15.
16. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 120–35.
17. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 346–88.
18. Kasper S, Kapfhammer HP; Konsensus-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie. Bipolare Störungen, Medikamentöse Therapie – State of the Art 2008. *Clinicum Neuropsy* 2008 (Sonderausgabe).
19. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006; 20: 29–42.
20. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262–70.
21. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, et al. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 712–9.
22. Levy B, Weiss RD. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar I disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 201–6.
23. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006; 8: 46.
24. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203–9.
25. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64: 2291–314.
26. Bendz H, Schön S, Attman PO. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219–24.
27. McKnight RF, Adida M, Budge K. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721–8.
28. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009; 23: 397–418.
29. Chateavieux S, Morceau F, Dicato M, et al. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010; pii: 479364.
30. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictor. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 384–90.
31. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1417–20.
32. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 920–30.
33. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222–9.
34. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990; 264: 2511–8.
35. Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1173–8.
36. Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1408–19.

Prim. Dr. Elmar Windhager

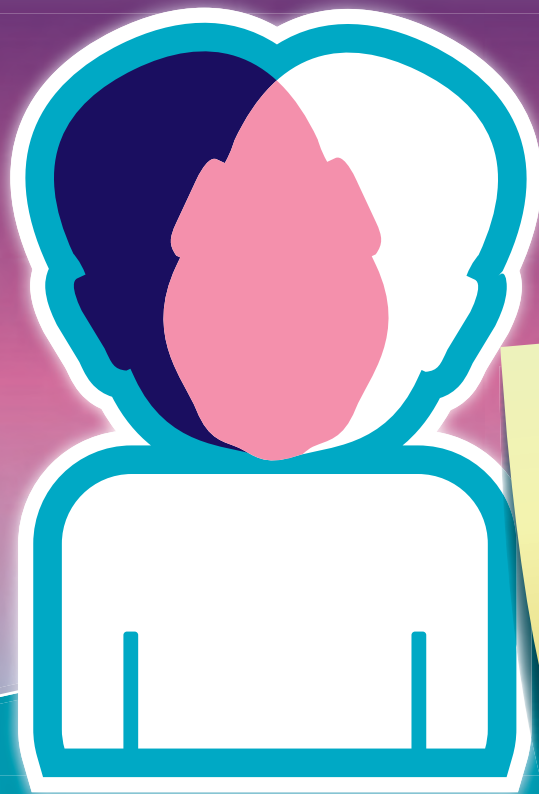
Geboren 1957. Medizinstudium in Graz und Wien, Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Neurologie an der Landesnervenklinik Linz, 1997 Aufbau und Leitung der regionalen Psychiatrischen Klinik Wels, seit 2008 Leiter der Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Klinische Psychologie und Psychotherapie am Klinikum Wels-Grieskirchen.

ÖÄK-Diplome für EEG (1992), klinischer Prüfartz (1994), psychotherapeutische Medizin, Schwerpunkt systemische Therapie (2001), Genetik (2004); 2008 Facharzt für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin; Biofeedback-Therapeut.

Dr. Katharina Zauner

Geboren 1967. Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie an der Landesnervenklinik Linz und der Psychiatrischen Klinik Wels, Facharzt für Psychiatrie seit 2006, Facharzt für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Schwerpunkt systemische Therapie 2010, Zusatzfach Geriatrie 2012.





Auch
unretardiert
verfügbar:
Quetialan®

Quetialan® XR

Quetiapin retard

1x täglich schnell zur Zieldosis



Bei Schizophrenie und bipolarer Erkrankung:

- Einmalgabe für verbesserte Therapieadhärenz^{1,2}
- Wirksam in der Akutsymptomatik und in der Rückfallprävention³



GEROT  LANNACH
Ihr österreichischer Partner

Rückenmarksstimulation in der Schwangerschaft

F. Wahnschaff, D. Al Safatli, R. Kalff, R. Reichart

Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

■ Einleitung

Fallberichte über epidurale Rückenmarksstimulationen bei Patientinnen mit einem chronischen Schmerzsyndrom während der Schwangerschaft sind sehr selten (Tab. 1). Insgesamt wurden bisher 9 Artikel mit 14 dokumentierten Schwangerschaften veröffentlicht [1–9]. Bezüglich einer Stimulation während der Schwangerschaft gibt es weiterhin keine Empfehlungen. Auf der einen Seite weist die Rückenmarksstimulation eine gute Lösung zur Schmerzreduktion bei einem chronischen Schmerzsyndrom auf und kann eine Medikamenteneinnahme reduzieren. Auf der anderen Seite gibt es aufgrund der Seltenheit solcher Fälle bisher kaum Erfahrungen über mögliche Nebenwirkungen auf den Fetus bzw. die Schwangere. In den bisher veröffentlichten Fällen ist bei Patienten mit dauerhaft angeschaltetem Pulsgenerator keine Fehlbildung des Fetus beschrieben worden. Im vorliegenden Fallbericht stellen wir unsere eigenen Erfahrungen dar und vergleichen diese mit bereits publizierten Fällen.

■ Fallbericht

Eine 32-jährige Frau stellte sich mit einem „Failed-back-surgery“-Syndrom in unserer Ambulanz vor. Auswärtig wurde sie 2 Jahre zuvor aufgrund eines Bandscheibenvorfalls in Höhe LWK5/SWK1 2× operiert. Im weiteren Verlauf entwickelte sie eine klinische und radiologische Instabilität im operierten Segment. Aus diesem Grund wurde bei ihr eine Fusion der Segmente LWK5 und SWK1 durchgeführt. Nach diesen Operationen klagte sie über brennende Schmerzen im Rücken sowie im Bein.

Bei der ersten Untersuchung zeigte sich bei der Patientin eine Fußheberparese auf der linken Seite vom Kraftgrad M4/5. Das Zeichen nach Lasègue links war negativ. Es bestand eine Hypästhesie dem Dermatome S1 entsprechend.

Es erfolgte eine Röntgenfunktionsaufnahme der Lendenwirbelsäule, wo keine Makroinstabilität eruiert werden konnte. Des Weiteren wurde eine Computertomographie und Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule durchgeführt, wo sich eine ausgeprägte Vernarbung im Bereich der Nervenwurzel S1 links zeigte.

Aufgrund der primär linksseitigen Beschwerden sowie einer frustrierten konservativ-medikamentösen Behandlung bestand von unserer Seite die Indikation zur Austestung einer Rückenmarksstimulation. Da die Patientin im gebärfähigen Alter war, klärten wir sie ausführlich über die Möglichkeit der Rückenmarksstimulation sowie die unzureichenden Erfahrungen während der Schwangerschaft auf. Die Patientin willigte in das Vorgehen ein. Vor Austestung der Rückenmarksstimulation führten wir einen Schwangerschaftstest durch. Dieser

war negativ. Nach Implantation der Elektrode sowie des Puls-generators zeigte sich eine deutliche Besserung der gesamten Schmerzsymptomatik.

Zwei Jahre später stellte sich die Patientin nochmals in unserer Klinik mit positivem Schwangerschaftstest vor. Wir erklärten ihr die geringen Erfahrungen der Rückenmarksstimulation während der Schwangerschaft. Sollte sie die Stimulation ausschalten, wäre zur Erhaltung der Lebensqualität eine medikamentöse Therapie notwendig, gegebenenfalls mit Nebenwirkungen auf den Fetus. Letztendlich entschied sich die Patientin zur Fortführung der Rückenmarksstimulation. Sie kam mit der Schmerzsymptomatik während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs ausreichend zurecht und konnte nach einem normalen Schwangerschaftsverlauf ein gesundes Kind entbinden.

■ Diskussion

Die epidurale Rückenmarksstimulation steigert durch antidromische Aktivierung der spinalen Afferenzen Neurone und inhibiert sympathische Efferenzen. Es entsteht ein schwach frequentiertes elektromagnetisches Feld (EMF), das eventuell Einfluss auf die Schwangerschaft haben könnte.

Bracken et al. [10] berichteten, dass bei Patientinnen, die auf einem elektronisch beheizten Bett schliefen und einem EMF von $> 2 \mu\text{T}$ ausgesetzt waren, ein höheres Risiko für eine fetale Wachstumsverzögerung sowie ein geringes Geburtsgewicht bestand. Li et al. [11] berichteten, dass Patientinnen, die während der Schwangerschaft einem elektromagnetischen Feld $> 1,6 \mu\text{T}$ ausgesetzt waren, ein höheres Risiko für eine Fehlgeburt hatten.

Im Falle einer Rückenmarksstimulation sind die Patientinnen einem elektromagnetischen Feld $< 0,05 \mu\text{T}$ ausgesetzt, welches bei einer Distanz von 25 cm zwischen Wirbelsäule und Gebärmutter kontinuierlich abnimmt. Somit sind die Effekte des elektromagnetischen Feldes auf den Fetus wahrscheinlich sehr gering oder gar nicht existent. In der Literatur wurden in 2 Fällen bei aktivierter Rückenmarksstimulation Frühgeburten beschrieben. Evidenzbasierte Leitlinien wird es aufgrund der Seltenheit dieser Fälle nicht geben.

Die Lokalisation des implantierten Puls-generators ist wichtig zur Komplikationsvermeidung bei Patientinnen mit einer geplanten Schwangerschaft. Die untersuchten Fälle wiesen bei abdominalen Implantationen häufiger technische Komplikationen auf als bei Patientinnen, bei denen der Stimulator in die obere Glutealregion implantiert wurde. Der Grund ist die Expansion des Abdomens während der Schwangerschaft, die eine zunehmende Spannung der Elektrode zur Folge hat. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass gegebenenfalls im Falle

Tabelle 1: Publiizierte Fälle und eigener Fall.

Autor (Jahr)	Alter	Operations-indikation	SCS-Status	Schwangerschafts-verlauf	Geburt	Outcome	Lokalisation Stimulator	Technische Komplikationen
Segal (1999)	30	CRPS	ON gesamte Schwangerschaft	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Früh-geborenes	Gluteal	Keine
Hanson (2005)	37	CRPS	ON gesamte Schwangerschaft	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Saxena (2009)	30	Beckenschmerz	ON die ersten 28 Wochen, dann OFF	Normal	Unbekannt	Gesundes Normal-geborenes	Abdominell	Schmerzen im Elektrodenverlauf
Sommerfield (2009)	35	Lumbosakrale Schmerzen	ON gesamte Schwangerschaft	Intrauterine Wachstumsretardierung	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Yoo (2010)	32	CRPS	ON gesamte Schwangerschaft	Abort nach 6 Wochen	–	Schwangerschaftsabbruch	Abdominell	Keine
Bernardini (2010) Fall 1	34	CRPS	OFF	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Bernardini (2010) Fall 2 – 1. Schwangerschaft	34	CRPS	OFF ab der 8. Woche	Normal	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Bernardini (2010) Fall 2 – 2. Schwangerschaft	36	CRPS	OFF ab der 5. Woche, ON ab 30. Woche	Normal	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Takeshima (2010) 1. Schwangerschaft	Unbekannt	FBSS	Unbekannt	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Normal-geborenes	Abdominell	Keine
Takeshima (2010) 2. Schwangerschaft	Unbekannt	FBSS	Unbekannt	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Normal-geborenes	Abdominell	Keine
Takeshima (2010) 3. Schwangerschaft	36	FBSS	Unbekannt	Normal	Vaginalgeburt	Gesundes Normal-geborenes	Abdominell	Elektrodenbruch
Fedoroff (2012) 1. Schwangerschaft	34	FBSS	OFF ab der 8. Woche	Normal	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Abdominell	Keine
Fedoroff (2012) 2. Schwangerschaft	34	FBSS	OFF ab der 8. Woche	Normal	Kaiserschnitt	Gesundes Früh-geborenes	Abdominell	Reaktivierung des Stimulators nicht möglich
Ito (2012)	40	CRPS	ON gesamte Schwangerschaft	Schwanger nach künstlicher Befruchtung	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine
Eigener Fall	32	FBSS	ON gesamte Schwangerschaft	Normal	Kaiserschnitt	Gesundes Normal-geborenes	Gluteal	Keine

CRPS: „complex regional pain syndrome“; FBSS: „failed back surgery syndrome“

einer Sectio caesarea der Stimulator im Bereich des Operationsgebiets liegt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Rückenmarksstimulation bei Frauen im fertilen Alter mit chronischem Schmerzsyndrom scheint eine gute Lösung zur Reduktion von Schmerzen ohne Gabe weiterer Medikamente zu sein. Wesentliche Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Aus diesem Grund sollten die Patientinnen vor der Elektrodenimplantation ausführlich aufgeklärt und jeder Fall individuell beurteilt werden. Wir empfehlen, den Pulsgenerator in die obere Glutealregion zu implantieren, um technische Komplikationen zu vermeiden.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

RR hat Reisekosten und Vortragshonorare von Medtronic, St. Jude und Spinalstimulation erhalten.

Literatur:

1. Bernardini DJ, Pratt SD, Takoudes TC, et al. Spinal cord stimulation and the pregnant patient – specific considerations for manage-

ment: A case series and review of the literature. *Neuromodulation* 2010; 13: 270–4.

2. Fedoroff IC, Blackwell E, Malys L, et al. Spinal cord stimulation in pregnancy: a litera-

ture review. *Neuromodulation* 2012; 15: 537–41.

3. Hanson JL, Goodman EJ. Labor epidural placement in a woman with a cervical spinal cord stimulator. *Int J Obstet Anesth* 2006; 15: 246–9.

4. Ito S, Sugiura T, Azami T, et al. Spinal cord stimulation for a woman with complex regional pain syndrome who wished to get pregnant. *J Anesth* 2013; 27: 124–7.

5. Saxena A, Eljamel MS. Spinal cord stimulation in the first two trimesters of pregnancy: case report and review of the literature. *Neuromodulation* 2009; 12: 281–3.

6. Segal R. Spinal cord stimulation, conception, pregnancy, and labor: case study in a complex regional pain syndrome patient. *Neuromodulation* 1999; 2: 41–5.

7. Sommerfield D, Hu P, O'Keeffe D, et al. Caesarean section in a parturient with a spi-

nal cord stimulator. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 114–7.

8. Takeshima N, Okuda K, Takatanin J, et al. Trial spinal cord stimulator reimplantation following lead breakage after third birth. *Pain Physician* 2010; 13: 523–6.

9. Yoo HS, Nahm FS, Yim KH, et al. Pregnancy in woman with spinal cord stimulator for complex regional pain syndrome: a case report and review of the literature. *Korean J Pain* 2010; 23: 266–9.

10. Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K, et al. Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds: association with birthweight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 2009; 6: 263–70.

11. Li DK, Odouli R, Wi S, et al. A population-based prospective cohort study of personal exposure to magnetic fields during pregnancy and the risk of miscarriage. *Epidemiology* 2002; 13: 9–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Falko Wahnschaff

Klinik für Neurochirurgie

Friedrich-Schiller-Universität Jena

D-07747 Jena

Erlanger Allee 101

E-Mail: falko.wahnschaff@med.uni-jena.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten). 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff:** 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 10 mg: Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolysen oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Blutergerguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.**

Stand der Information: November 2013



Science For A Better Life

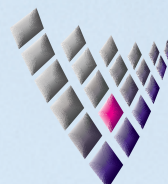
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

* Details siehe FKI
1312.0367.L.GM.Xarelto

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Quetiapine versus Haloperidol in the Treatment of Delirium: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial

Maneeton B, et al. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 657–67.

Abstract

Background: Atypical antipsychotic drugs may have low propensity to induce extrapyramidal side effects in delirious patients. This study aimed to compare the efficacy and tolerability between quetiapine and haloperidol in controlling delirious behavior.

Methods: A 7-day prospective, double-blind, randomized controlled trial was conducted from June 2009 to April 2011 in medically ill patients with delirium. Measures used for daily assessment included the Delirium Rating Scale-revised-98 (DRS-R-98) and total sleep time. The Clinical Global Impression, Improvement (CGI-I) and the Modified (nine-item) Simpson-Angus Scale were applied daily. The primary outcome was the DRS-R-98 severity scores. The data were analyzed on an intention-to-treat basis.

Results: Fifty-two subjects (35 males and 17 females) were randomized to receive 25–100 mg/day of quetiapine ($n = 24$) or 0.5–2.0 mg/day of haloperidol ($n = 28$). Mean (standard deviation) doses of quetiapine and haloperidol were 67.6 (9.7) and 0.8 (0.3) mg/day, respectively. Over the trial period, means (standard deviation) of the DRS-R-98 severity scores were not significantly different between the quetiapine and haloperidol groups (-22.9 [6.9] versus -21.7 [6.7]; $p = 0.59$). The DRS-R-98 noncognitive and cognitive subscale scores were not significantly different. At end point, the response and remission rates, the total sleep time, and the Modified (nine-item) Simpson-Angus scores were also not significantly different between groups. Hypersomnia was common in the quetiapine-treated patients (33.3 %), but not significantly higher than that in the haloperidol-treated group (21.4 %).

Limitations: Patients were excluded if they were not able to take oral medications, and the sample size was small.

Conclusion: Low-dose quetiapine and haloperidol may be equally effective and safe for controlling delirium symptoms.

Clinical Trials Registration Number: clinicaltrials.gov NCT00954603.

Atypische Antipsychotika dürften eine geringe Tendenz haben, extrapyramidale Nebenwirkungen bei Patienten mit Delirium zu induzieren. Diese Studie sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Kontrolle deliranten Verhaltens von Quetiapin und Haloperidol vergleichen.

Eine auf 7 Tage ausgelegte, prospektive, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie bei medizinisch kranken Patienten mit Delirium wurde von Juni 2009 bis April 2011 durch-

geführt. Als Messparameter für die tägliche Beurteilung wurden herangezogen: die Delirium Rating Scale, überarbeitet 1998 (DRS-R-98), die Gesamtschlafzeit, die Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) und die modifizierte (9-Item) Simpson-Angus-Skala. Der primäre Endpunkt umfasste die DRS-R-98-Schwere-Scores. Die Daten wurden auf einer *Intention-to-treat*-Basis analysiert.

52 Patienten (35 Männer und 17 Frauen) wurden randomisiert zu 25–100 mg/Tag Quetiapin ($n = 24$) oder 0,5–2,0 mg/Tag Haloperidol ($n = 28$). Der Mittelwert (Standardabweichung) der Dosis von Quetiapin bzw. Haloperidol waren 67,6 (9,7) und 0,8 (0,3) mg/Tag. Über die Studienzeit hinweg unterschieden sich die Mittelwerte (Standardabweichungen) der DRS-R-98-Schwere-Scores nicht signifikant zwischen den Gruppen Quetiapin und Haloperidol ($-22,9$ [6,9] vs. $-21,7$ [6,7]; $p = 0,59$). Die nichtkognitiven und kognitiven DRS-R-98-Subskalen waren nicht signifikant unterschiedlich. Am Endpunkt waren die Response- und Remissionsraten, die Gesamtschlafzeit und die modifizierten (9-Item) Simpson-Angus-Scores auch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Hypersomnie war üblich bei den mit Quetiapin behandelten Patienten (33,3 %), aber nicht signifikant höher als in der mit Haloperidol behandelten Gruppe (21,4 %).

Als Limitationen wurden angeführt, dass Patienten ausgeschlossen wurden, wenn sie nicht in der Lage waren, orale Medikamente zu nehmen, zudem war die Stichprobengröße klein.

Niedrig dosiertes Quetiapin und Haloperidol dürften ähnlich wirksam und sicher für die Steuerung deliranter Symptome sein.

■ Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis

Leucht S, et al. *Lancet* 2013; 382: 951–62.

Abstract

Background: The question of which antipsychotic drug should be preferred for the treatment of schizophrenia is controversial, and conventional pairwise meta-analyses cannot provide a hierarchy based on the randomised evidence. We aimed to integrate the available evidence to create hierarchies of the comparative efficacy, risk of all-cause discontinuation, and major side-effects of antipsychotic drugs.

Methods: We did a Bayesian-framework, multiple-treatments meta-analysis (which uses both direct and indirect comparisons) of randomised controlled trials to compare 15 antipsychotic drugs and placebo in the acute treat-

ment of schizophrenia. We searched the Cochrane Schizophrenia Group's specialised register, Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov for reports published up to Sept 1, 2012. Search results were supplemented by reports from the US Food and Drug Administration website and by data requested from pharmaceutical companies. Blinded, randomised controlled trials of patients with schizophrenia or related disorders were eligible. We excluded trials done in patients with predominant negative symptoms, concomitant medical illness, or treatment resistance, and those done in stable patients. Data for seven outcomes were independently extracted by two reviewers. The primary outcome was efficacy, as measured by mean overall change in symptoms. We also examined all-cause discontinuation, weight gain, extrapyramidal side-effects, prolactin increase, QTc prolongation, and sedation.

Findings: We identified 212 suitable trials, with data for 43.049 participants. All drugs were significantly more effective than placebo. The standardised mean differences with 95 % credible intervals were: clozapine 0.88, 0.73–1.03; amisulpride 0.66, 0.53–0.78; olanzapine 0.59, 0.53–0.65; risperidone 0.56, 0.50–0.63; paliperidone 0.50, 0.39–0.60; zotepine 0.49, 0.31–0.66; haloperidol 0.45, 0.39–0.51; quetiapine 0.44, 0.35–0.52; aripiprazole 0.43, 0.34–0.52; sertindole 0.39, 0.26–0.52; ziprasidone 0.39, 0.30–0.49; chlorpromazine 0.38, 0.23–0.54; asenapine 0.38, 0.25–0.51; lurasidone 0.33, 0.21–0.45; and iloperidone 0.33, 0.22–0.43. Odds ratios compared with placebo for all-cause discontinuation ranged from 0.43 for the best drug (amisulpride) to 0.80 for the worst drug (haloperidol); for extrapyramidal side-effects 0.30 (clozapine) to 4.76 (haloperidol); and for sedation 1.42 (amisulpride) to 8.82 (clozapine). Standardised mean differences compared with placebo for weight gain varied from –0.09 for the best drug (haloperidol) to –0.74 for the worst drug (olanzapine), for prolactin increase 0.22 (aripiprazole) to –1.30 (paliperidone), and for QTc prolongation 0.10 (lurasidone) to –0.90 (sertindole). Efficacy outcomes did not change substantially after removal of placebo or haloperidol groups, or when dose, percentage of withdrawals, extent of blinding, pharmaceutical industry sponsorship, study duration, chronicity, and year of publication were accounted for in meta-regressions and sensitivity analyses.

Interpretation: Antipsychotics differed substantially in side-effects, and small but robust differences were seen in efficacy. Our findings challenge the straightforward classification of antipsychotics into first-generation and second-generation groupings. Rather, hierarchies in the different domains should help clinicians to adapt the choice of antipsychotic drug to the needs of individual patients. These findings should be considered by mental health policy makers and in the revision of clinical practice guidelines.

Funding: None.

Die Frage, welches Antipsychotikum für die Behandlung der Schizophrenie vorgezogen werden sollte, ist umstritten und herkömmliche paarweise Metaanalysen können keine Hierarchie auf Basis der randomisierten Evidenz bieten. Hier soll die verfügbare Evidenz integriert werden, um Hierarchien bezüg-

lich der vergleichbaren Wirksamkeit, bezüglich der *all-cause discontinuation* und bezüglich der wichtigsten Nebenwirkungen von antipsychotischen Arzneimitteln zu erstellen.

Es wurde eine „*Bayesian-framework, multiple-treatments meta-analysis*“ (die sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche verwendete) von randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, um 15 antipsychotische Arzneimittel und Placebo bei der akuten Behandlung der Schizophrenie zu vergleichen. Das Spezialregister der Cochrane Schizophrenia Group, Medline, Embase, das Cochrane Zentralregister Controlled Trials und ClinicalTrials.gov für Berichte, die bis 1. September 2012 veröffentlicht waren, wurden durchsucht. Suchergebnisse wurden durch Berichte aus der US-amerikanischen FDA-Website und durch von Pharmaunternehmen angeforderte Daten ergänzt. Verblindete, randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit Schizophrenie oder verwandten Erkrankungen wurden in Betracht gezogen. Studien bei Patienten mit überwiegend negativen Symptomen, komorbider medizinischer Krankheit oder bei Behandlungsresistenz und diejenigen, die bei stabilen Patienten durchgeführt worden sind, wurden ausgeschlossen. Daten für 7 Ergebnisse wurden unabhängig von 2 Gutachtern extrahiert. Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit, die durch die mittlere Gesamtveränderung der Symptome gemessen wurde. Auch *all-cause discontinuation*, Gewichtszunahme, extrapyramidale Nebenwirkungen, Prolaktinerhöhung, QTc-Verlängerung und Sedierung wurden erhoben.

Es wurden 212 geeignete Studien mit Daten von 43.049 Teilnehmern identifiziert. Alle Arzneimittel waren signifikant wirksamer als Placebo. Die standardisierte mittlere Differenz mit 95%-Konfidenzintervall (CI) war: Clozapin 0,88 (0,73–1,03); Amisulprid 0,66 (0,53–0,78); Olanzapin 0,59 (0,53–0,65); Risperidon 0,56 (0,50–0,63); Paliperidon 0,50 (0,39–0,60); Zotepin 0,49 (0,31–0,66); Haloperidol 0,45 (0,39–0,51); Quetiapin 0,44 (0,35–0,52); Aripiprazol 0,43 (0,34–0,52); Sertindol 0,39 (0,26–0,52); Ziprasidon 0,39 (0,30–0,49); Chlorpromazin 0,38 (0,23–0,54); Asenapin 0,38 (0,25–0,51); Lurasidon 0,33 (0,21–0,45) und Iloperidon 0,33 (0,22–0,43). Odds Ratios im Vergleich zu Placebo für *all-cause discontinuation* lagen im Bereich von 0,43 für das beste Medikament (Amisulprid) bis 0,80 für das schlechteste Medikament (Haloperidol), für extrapyramidale Nebenwirkungen 0,30 (Clozapin) bis 4,76 (Haloperidol) und bezüglich Sedierung 1,42 (Amisulprid) bis 8,82 (Clozapin). Standardisierte mittlere Unterschiede im Vergleich zu Placebo variierten für die Gewichtszunahme von –0,09 für das beste Medikament (Haloperidol) bis zu –0,74 für das schlechteste Medikament (Olanzapin), für Prolaktinerhöhung 0,22 (Aripiprazol) bis –1,30 (Paliperidon) und für QTc-Verlängerung 0,10 (Lurasidon) bis –0,90 (Sertindol). Wirksamkeitsergebnisse änderten sich nicht wesentlich nach der Entfernung von Placebo- oder Haloperidol-Gruppen oder wenn Dosis, Prozentsatz der Abbrüche, Ausmaß der Verblindung, Pharmaindustrie-Sponsoring, Studiendauer, Chronifizierung und das Jahr der Veröffentlichung in den Metaregressionen und Sensitivitätsanalysen berücksichtigt wurden.

Antipsychotika unterschieden sich substanziell in ihren Nebenwirkungen und es wurden geringe, aber robuste Unterschiede in der Wirksamkeit gesehen. Die Ergebnisse stellen die einfache Klassifizierung von Antipsychotika der ersten

und zweiten Generation infrage. Vielmehr sollten Hierarchien in den verschiedenen Bereichen Ärzten helfen, die Auswahl von Antipsychotika auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten anzupassen. Diese Ergebnisse sollten durch Politiker für psychische Gesundheit und bei der Überarbeitung der Leitlinien für die klinische Praxis berücksichtigt werden.

Relevanz für die Praxis

Antipsychotika (auch „Neuroleptika“) gehören zu den am meisten „stigmatisierten“ Medikamenten. Viele Patienten lehnen Antipsychotika von vornherein ab, vor allem mit der Begründung ihrer Nebenwirkungen. Bei den klassischen Antipsychotika stehen hier vor allem die extrapyramidalen Nebenwirkungen im Zentrum der Aufmerksamkeit. Bei Antiemetika, wie z. B. Metoclopramid, die aufgrund ihres D2-Antagonismus ähnliche Nebenwirkungen haben können, werden diese weit weniger kritisch beurteilt.

In einer aktuellen Studie konnte nun gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Quetiapin in der Behandlung des Delirs ähnlich wirksam und sicher sein dürfte wie niedrig dosier-

tes Haloperidol. Allerdings wurden in dieser Studie keine Patienten eingeschlossen, denen es nicht möglich war, eine orale Medikation einzunehmen. Für diese Patientengruppe, die eine parenterale Applikationsform benötigt, kann die orale Medikation mit Quetiapin nicht eingesetzt werden.

Welches Antipsychotikum für welche Patienten in der Akuttherapie der Schizophrenie das geeignetste ist, ist eine wichtige Frage. Leucht et al. haben eine Metaanalyse durchgeführt und dabei Daten von 212 Studien mit > 43.000 Teilnehmern ausgewertet. Dabei konnten sie eine robuste antipsychotische Wirksamkeit feststellen. Besonders deutliche Unterschiede zeigten sich in den Nebenwirkungsraten. Hier scheint es besonders wichtig zu sein, Parameter zu entwickeln, die eine rationale und möglichst auf die individuelle Situation zugeschnittene Therapieentscheidung ermöglichen. Die Einteilung in klassische und atypische Antipsychotika scheint dabei wenig hilfreich zu sein. Für die Beurteilung in der klinischen Praxis könnten auch „Ampelsysteme“ hilfreich sein, die die Medikamente bezüglich der Nebenwirkungsraten in den Forrest-Plots in 3 Gruppen teilen (Tab. 1). Wenn aber z. B. eine Sedierung angestrebt wird, ist die Ampel natürlich nicht anzuwenden.

Tabelle 1: Einteilung von Antipsychotika nach ihren Nebenwirkungsraten mithilfe eines „Ampelsystems“ (nach den Forrest-Plots von Leucht et al.).

Nebenwirkung	Grün	Gelb	Rot
Extrapyramidale Nebenwirkungen	Clozapin, Sertindol, Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol, Iloperidon, Amisulprid, Ziprasidon, Asenapin	Paliperidon, Risperidon, Lurasidon, Chlorpromazin, Zoltepin	Haloperidol
Sedierung	Amisulprid, Paliperidon, Sertindol, Iloperidon, Aripiprazol	Lurasidon, Risperidon, Haloperidol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon	Chlorpromazin, Zoltepin, Clozapin

Korrespondenzadresse:

Prim. PD Dr. Martin Aigner
Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

IXEL 25 mg und 50 mg – Kapseln. Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. **Hilfsstoffe:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; **Kapselhülle 25 mg: Oberteil und Unterteil (rosa):** Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Kapselhülle 50 mg: Oberteil (rosa):** Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Unterteil (rostfarben):** Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Dieses Medikament darf in folgenden Fällen nicht eingesetzt werden: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit nichtselektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan ...); in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Dieses Medikament darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden: in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern; bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. **Warnhinweis:** Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. **Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Klasse:** N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich; **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.



Dual Action Against Depression

- Aktivierend
- Gewichtsneutral^{1,2,3}
- Libidoerhaltend⁴
- Verbessert die Schmerzsymptomatik⁵



GRÜNE
BOX

Keine
CYP450-
Interaktion

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ H. Toplak, H. Abrahamian, „Impact of Depression on Diabetes Mellitus“ Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ² H. Abrahamian et al. „Diabetes mellitus and comorbid depression; treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases“ Neuropsychiat. Dis. Treat 2009; 5: 261-266. ³ H. Abrahamian et al. „Diabetes mellitus and comorbid depression; improvement of both diseases with milnacipran.“ A replication Study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group) Neuropsychiat. Dis. Treat 2012: 355-360. ⁴ D. Baldwin, R. Moreno, M. Briley „Resolution of Sexual Dysfunction During Acute Treatment of Major Depression with Milnacipran“ Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; vol 23: 527-32. ⁵ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. IXINS1310

News-Screen Neurologie

J. Ferrari

■ Use of Clopidogrel With or Without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial

Dewilde WJM, et al. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.

Abstract

Background: If percutaneous coronary intervention (PCI) is required in patients taking oral anticoagulants, antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is indicated, but such triple therapy increases the risk of serious bleeding. We investigated the safety and efficacy of clopidogrel alone compared with clopidogrel plus aspirin.

Methods: We did an open-label, multicentre, randomised, controlled trial in 15 centres in Belgium and the Netherlands. From November, 2008, to November, 2011, adults receiving oral anticoagulants and undergoing PCI were assigned clopidogrel alone (double therapy) or clopidogrel plus aspirin (triple therapy). The primary outcome was any bleeding episode within 1 year of PCI, assessed by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00769938.

Findings: 573 patients were enrolled and 1-year data were available for 279 (98.2 %) patients assigned double therapy and 284 (98.3 %) assigned triple therapy. Mean ages were 70.3 (SD 7.0) years and 69.5 (8.0) years, respectively. Bleeding episodes were seen in 54 (19.4 %) patients receiving double therapy and in 126 (44.4 %) receiving triple therapy (hazard ratio [HR] 0.36, 95%-CI: 0.26–0.50; $p < 0.0001$). In the double-therapy group, six (2.2 %) patients had multiple bleeding events, compared with 34 (12.0 %) in the triple-therapy group. 11 (3.9 %) patients receiving double therapy required at least one blood transfusion, compared with 27 (9.5 %) patients in the triple-therapy group (odds ratio from Kaplan-Meier curve 0.39, 95%-CI: 0.17–0.84; $p = 0.011$).

Interpretation: Use of clopidogrel without aspirin was associated with a significant reduction in bleeding complications and no increase in the rate of thrombotic events.

Funding: Antonius Ziekenhuis Foundation, Strect Foundation.

Patienten mit Vorhofflimmern (und weiteren vaskulären Risikofaktoren) benötigen eine Therapie mit einer oralen Antikoagulation zur Vorbeugung eines Schlaganfalls. Bei zusätzlicher Stentimplantation aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ist eine plättchenhemmende Therapie additiv notwendig. Bisher wurde von kardiologischer Seite häufig eine Tripletherapie (OAK plus ASS plus Clopidogrel) entweder für einen Monat (unbeschichteter Stent) oder für bis zu einem Jahr (beschichteter Stent) verabreicht. Das Blutungsrisiko mit dieser Therapie ist allerdings erheblich erhöht.

Die hier vorliegende Studie ist eine *open label*, randomisierte kontrollierte Studie, in der untersucht wurde, ob bei Patienten, die eine Therapie mit Warfarin einnehmen und bei denen ein koronarer Stent gesetzt wurde, eine Therapie mit Clopidogrel und ASS zusätzlich zu Warfarin einer Therapie mit Clopidogrel alleine zusätzlich zu Warfarin überlegen ist. 573 Patienten wurden eingeschlossen, 279 erhielten eine Dualtherapie und 284 eine Tripletherapie. Die Patienten waren im Schnitt 70 Jahre alt. Primärer Endpunkt war jegliche Blutungskomplikation nach einem Jahr, sekundärer Endpunkt Tod, *mild cognitive impairment* (MCI), Schlaganfall, Revaskularisierung des Zielgefäßes bzw. Stent-Thrombose. Die Blutungsraten waren 19,4 % in der Dualtherapiegruppe versus 44,4 % in der Tripletherapiegruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,36, 95%-CI: 0,26–0,50; $p < 0,0001$). Vaskuläre Ereignisse waren nicht erhöht bei der Dualtherapie.

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Dualtherapie mit Clopidogrel und Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Koronarstent gegenüber einer Tripletherapie das Blutungsrisiko signifikant erniedrigt, ohne das Risiko für vaskuläre Ereignisse zu erhöhen.

Relevanz für die Praxis

Seit Einführung der Tripletherapie ist die Rate schwerwiegender intrakranieller Blutungen erhöht. Daher ist diese Studie auch für Neurologen sehr interessant.

Die WOEST-Studie belegt, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern und koronarem Stent unter einer Dualtherapie im Vergleich zur Tripletherapie sogar signifikant weniger vaskuläre Ereignisse (Schlaganfall alleine war nicht signifikant) auftraten und die Blutungskomplikationen signifikant weniger waren. Für Patienten mit Karotisstent gibt es zwar aktuell keine Daten, es ist aber anzunehmen, dass sich die Situation hier ähnlich verhält. Um eine Leitlinienänderung durchzuführen, bedarf es allerdings größerer Studien.



■ Tobacco Smoking and Disability Progression in Multiple Sclerosis: United Kingdom Cohort Study

Manouchehrinia A, et al. *Brain* 2013; 136: 2298–304.

Abstract

Tobacco smoking has been linked to an increased risk of multiple sclerosis. However, to date, results from the few studies on the impact of smoking on the progression of disability are conflicting. The aim of this study was to investigate the effects of smoking on disability progression and disease severity in a cohort of patients with clinically definite multiple sclerosis. We analysed data from 895 patients (270 male, 625 female), mean age 49 years with mean disease duration 17 years. Forty-nine per cent of the patients

were regular smokers at the time of disease onset or at diagnosis (ever-smokers). Average disease severity as measured by multiple sclerosis severity score was greater in ever-smokers, by 0.68 (95%-confidence interval: 0.36–1.01). The risk of reaching Expanded Disability Status Scale score milestones of 4 and 6 in ever-smokers compared to never-smokers was 1.34 (95%-confidence interval: 1.12–1.60) and 1.25 (95%-confidence interval: 1.02–1.51) respectively. Current smokers showed 1.64 (95%-confidence interval: 1.33–2.02) and 1.49 (95%-confidence interval: 1.18–1.86) times higher risk of reaching Expanded Disability Status Scale scores 4 and 6 compared with non-smokers. Ex-smokers who stopped smoking either before or after the onset of the disease had a significantly lower risk of reaching Expanded Disability Status Scale scores 4 (hazard ratio: 0.65, confidence interval: 0.50–0.83) and 6 (hazard ratio: 0.69, confidence interval: 0.53–0.90) than current smokers, and there was no significant difference between ex-smokers and non-smokers in terms of time to Expanded Disability Status Scale scores 4 or 6. Our data suggest that regular smoking is associated with more severe disease and faster disability progression. In addition, smoking cessation, whether before or after onset of the disease, is associated with a slower progression of disability.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Rauchen zu erhöhtem MS-Risiko führt. Allerdings sind die Auswirkungen des Rauchens auf die Behinderungsprogression widersprüchlich. Die hier vorliegende Kohortenstudie aus Großbritannien untersuchte bei 895 MS-Patienten (625 weiblich) den Effekt des Rauchens auf die Krankheitsprogression bzw. den Schweregrad der Erkrankung. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 17 Jahre. 49 % der Patienten waren regelmäßige Raucher, 8 % hatten vor der Erstmanifestation das Rauchen aufgegeben und 13 % hörten mit dem Rauchen im Mittel 10 Jahre nach der Erstmanifestation auf.

Analysiert wurden einerseits der Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) und andererseits die EDSS-Meilensteine 4 und 6 (4: Einschränkung der Gehstrecke; 6: Notwendigkeit einer Gehhilfe) im Schnitt nach 15 Jahren. Raucher hatten im Mittel einen um 0,68 Punkte höheren MSSS-Wert und das Risiko, die EDSS-Meilensteine zu erreichen, betrug 1,34 (95%-CI: 1,12–1,60) bzw. 1,25 (95%-CI: 1,02–1,51). Für aktuelle Raucher waren die Werte sogar noch höher und für Ex-Raucher zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko, die EDSS-Meilensteine zu erreichen. Die Autoren schlussfolgern, dass regelmäßiges Rauchen bei MS-Patienten zu einem schweren Krankheitsverlauf und einer rascheren Behinderungsprogression führt.

Relevanz für die Praxis

Die hier vorliegende Kohortenstudie mit einer relativ großen Patientenzahl und einem langen Follow-up zeigt eindeutig, dass Rauchen bei Patienten mit multipler Sklerose (unabhängig von der primären Verlaufsform) zu einem schwereren Krankheitsverlauf und einer rascheren Behinderungsprogression führt. Insgesamt erreichen rauchende Patienten den EDSS-Meilenstein von 4 bzw. 6 Punkten im Mittel 5 Jahre früher als nichtrauchende Patienten. Eine Nikotinkarenz sollte MS-Patienten also dringend empfohlen werden. Zusätzlich interessant ist, dass selbst ein später Rauchstopp die Prognose noch verbessern kann, also eine Raucherentwöhnung jedenfalls in Betracht gezogen werden sollte.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abteilung für Neurologie

KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37

Quetialan 25 mg-Filmtabletten, Quetialan 100 mg-Filmtabletten, Quetialan 200 mg-Filmtabletten, Quetialan 300 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Eine Quetialan Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25/100/200/300 mg Quetiapin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: 25/100/200/300 mg: Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: 25 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172). 100 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172). 200 mg/300 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Quetialan ist angezeigt für die Behandlung von Schizophrenie und für die Behandlung der bipolaren Erkrankung, einschließlich mittelgradiger bis schwerer manischer Episoden in der bipolaren Erkrankung, einschließlich Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung und einschließlich der Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen, gemischten oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren wie HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine; **ATC-Code:** N05A H04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 25 mg: 10, 60 Stück; 100 mg: 30, 60, 90 Stück; 200 und 300 mg: 30, 60 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 01/2013

Quetialan® XR 50 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 200 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 300 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 400 mg-Retardtabletten. Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 50/200/300/400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: 50/200/300/400 mg: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, leichtes Magnesiumoxid, Carrageen (E 407), Povidon K 30, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: 50 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172), Eisenoxid Rot (E 172). 200/300 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172). 400 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Quetialan® XR wird verwendet zur – Behandlung der Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Quetialan® XR stabil eingestellten Patienten; – Behandlung der bipolaren Erkrankung (zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben); – Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetialan® XR beachten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, Quetiapin; **ATC-Code:** N05A H04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 50 und 200 mg: 10, 30 Stück; 300 und 400 mg: 10, 60 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 06.2012

The EUROPEAN ASSOCIATION of NEUROONCOLOGY



11th MEETING



October 9-12

Turin, Italy

Lingotto Convention & Exhibition Centre

Abstract Deadline: March 23, 2014

Early Registration: June 15, 2014

Please find further information on
www.eano.eu

Für Sie zusammengefasst

H. Leitner

■ Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries

Branco JC, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 448–53.

■ The Effect of Milnacipran on the Tenderness in Fibromyalgia: A Psychophysical and fMRI Analysis

Petzke F, et al. *Eur J Pain* 2009; 13 (Suppl 1): S152.

Einleitung

Die Fibromyalgie (FM) ist eine chronische Erkrankung, deren Kernsymptome neben Schmerzen in mehreren Körperregionen Schlafstörungen, Fatigue, Morgensteifigkeit und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit sind. Betroffene können unter massiver Einschränkung ihrer Lebensqualität sowie starker Behinderung ihres sozialen und beruflichen Lebens leiden. Der in den USA in dieser Indikation zugelassene SNRI Milnacipran ist in der Lage, die Symptome der FM effektiv zu lindern.

Die Prävalenz der FM liegt in Europa zwischen 2 und 5 %, wobei Frauen rund 7× häufiger betroffen sind als Männer [1]. Im Jahr 2008 hat die European League Against Rheumatism (EULAR) evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich des Managements der FM publiziert, wonach die Behandlung der FM pharmakologische und nichtpharmakologische Maßnahmen erfordert [2]. Während in den USA 3 Substanzen zur pharmakologischen Behandlung der FM – Milnacipran, Duloxetine und Pregabalin – zugelassen sind, konnte sich die europäische Arzneimittelbehörde EMA bislang zu keiner Zulassung durchringen. Die Verordnung eines dieser Präparate hat in Europa daher *off label*, also nach bester wissenschaftlicher Evidenz, zu erfolgen.

Milnacipran bei FM

Studien haben gezeigt, dass die duale Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin einen analgetischen Effekt hat [3, 4]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit FM verminderte Spiegel von Noradrenalin- und Serotonin-Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit aufweisen [5]. Reduzierte Noradrenalin- und Dopaminspiegel in der Rückenmarksflüssigkeit sind auch mit Symptomen der FM wie Fatigue oder Gedächtnisschwäche assoziiert [6].

Bei Milnacipran handelt es sich um einen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), der in vielen Staaten Europas, Asiens und Südamerikas als Antidepressivum zugelassen ist. Wirksamkeit und Sicherheit von Milnacipran in den Dosierungen 100 mg und 200 mg täglich bei FM wurden in den USA in zahlreichen, kontrollierten randomisierten Phase-III-Studien mit > 5000 Patienten nachgewiesen. Schmerzen sowie andere, mit FM assoziierte Symptome konnten mit

diesem SNRI signifikant stärker gelindert werden als mit Placebo [7, 8].

Gutes Therapieansprechen

2010 publizierte eine multinationale Gruppe um Branco eine Studie, die das Ziel hatte, die Wirkung von Milnacipran 200 mg täglich in einer europäischen Patientenpopulation mit FM entsprechend den Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR) zu evaluieren [9]. Insgesamt wurden 884 Patienten in diese Studie inkludiert und zu gleichen Teilen in einen Milnacipran- und einen Placeboarm randomisiert. Das Studienprotokoll sah eine 4-wöchige Phase mit Dosissteigerung bis 200 mg täglich, eine 12-wöchige Phase mit stabiler Dosierung und ein Ausschleichen der Medikation über 9 Tage vor.

Das primäre Effektivitätskriterium war ein Therapieansprechen, wofür sowohl eine zumindest 30%ige Schmerzreduktion auf der VAS (Visuelle Analogskala) als auch eine Einschätzung des Behandlungserfolgs durch den Patienten (PGIC) von „sehr stark“ oder „stark verbessert“ erforderlich waren. War diese zusammengesetzte Responder-Analyse positiv, so wurde der Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), der ein Maß für die physische Funktion, die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Schwere von FM-assoziierten Symptomen ist, als zusätzlicher primärer Endpunkt ermittelt.

Nach Abschluss der Phase mit stabiler Dosierung zeigte sich, dass Milnacipran Placebo in allen Endpunkten, sowohl der zusammengesetzten Responder-Analyse ($p = 0,0003$) als auch im FIQ ($p = 0,015$), signifikant überlegen ist. Die Analyse ergab, dass Patienten, die mit Milnacipran 200 mg täglich behandelt worden waren, eine signifikante Linderung der Schmerzen sowie eine gesamte Reduktion der FM-Symptomatik erfuhren. So waren auch Symptome wie Fatigue, Muskelsteifigkeit, mentale und kognitive Störungen sowie Schlafstörungen unter dem SNRI deutlich verbessert.

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Milnacipran bei einer europäischen Patientenpopulation ebenso effektiv wie in den USA eingesetzt werden kann.

Harte objektive Endpunkte

Studien zur FM arbeiten zumeist mit nur bedingt harten Endpunkten wie VAS oder der Einschätzung von Therapieeffekten durch die Patienten. Anlässlich des Kongresses der European Federation of IASP (International Association for the Study of Pain) 2009 in Lissabon legten Petzke et al. eine Studie vor, in der die schmerzdämpfende Wirkung von Milnacipran bei 92 FM-Patienten aus der Branco-Studie mit harten Endpunkten geprüft wurde [10]. Primäre Endpunkte waren einerseits die Veränderung der Schmerzschwelle nach Behandlung mit Milnacipran sowie Veränderungen in der Aktivität schmerzassoziierter Hirnareale dargestellt im fMRI.

Es konnte gezeigt werden, dass nach 12-wöchiger Behandlung die Schmerzschwelle bei Patienten unter Milnacipran im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht war. Im fMRI zeigte sich, dass bei Milnacipran-behandelten Patienten nach Setzen eines Schmerzreizes Hirnregionen, die mit dem absteigenden schmerzhemmenden Netzwerk assoziiert sind, wie die Amygdala, der Nucleus caudatus oder die anteriore Insula, verstärkt aktiviert wurden.

Laut Autoren sind diese Effekte mit der zentralen analgetischen Wirkung von Milnacipran konsistent. Gleichzeitig sind diese Ergebnisse ein Hinweis darauf, dass objektive Messmethoden in Studien zur Evaluierung von Therapien bei FM möglich und notwendig sind.

Literatur:

1. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 448–53.
2. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al.; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536–41.
3. Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, et al. Analgesic effects of serotonergic and noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1172–80.

4. Obata H, Saito S, Koizuka S, et al. The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 2005; 100: 1406–10.
5. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550–6.
6. Stahl SM. The psychopharmacology of energy and fatigue. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 7–8.
7. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, et al. The efficacy and safety of milnacipran for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009; 36: 398–409.
8. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008; 11: 1988–2004.
9. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, et al.; Multinational Coordinator Study Group A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010; 37: 851–9.
10. Petzke F, Gracely RH, Jensen K, et al. The effect of milnacipran on tenderness in fibromyalgia: a psychophysical and fMRI analysis. *Eur J Pain* 2009; 13 (Suppl 1): S152.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
A-1130 Wien
Hietzinger Hauptstraße 136/3
E-Mail: hl@teamword.at

Impressum

Field-Editor Neurologie:

Univ.-Prof. DI Dr. Ch. Baumgartner, Wien

Field-Editor Neurochirurgie:

Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck, St. Pölten

Field-Editor Psychiatrie:

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personen bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Memolan®
1 x täglich
bei Alzheimer-
Demenz¹

Erhaltungsdosis (20 mg):

- nur 1 Tablette täglich
- laktosefrei

30 Stk.-Packungen
(10 / 20 mg)

Ökonomische Verordnung:
- 43 %
Kostensparnis²



memolan®
memantin



1.3.2014 (RE2)

Fachinformation Memolan® Filmtabletten, 12/2013; WVZ 03/2014

¹ Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz indiziert

² Preisvergleich auf Tablettenbasis (KP): Memolan® 20 mg Filmtabletten / 30 Stk. vs. Ebixa® / Axura® 20 mg Filmtabletten / 28 Stk., WVZ 03/2014. Foto: ©Fotolia.com

Fachkurzinformation siehe Seite 61

GEROT  LANNACH

Ihr österreichischer Partner

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. N. Hasenöhl

■ Immunomodulators and Immunosuppressants for Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis

Filippini G, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008933.

Einführung

Es gibt eine Reihe von Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und monoklonalen Antikörpern zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS). Allerdings existieren nur wenige direkte Vergleichsstudien, die etwas über die relative Wirksamkeit bzw. Wirkstärke der einzelnen Präparate zueinander aussagen.

Studienziel und Methoden

Die „Cochrane Collaboration“ publizierte im Jahr 2013 einen systematischen Review mit Metaanalyse zum Thema „Immunomodulatoren und Immunsuppressiva bei Multipler Sklerose“. Das Ziel war ein Vergleich der relativen Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Interferon- (IFN-) β -1b, Interferon- β -1a (3 $\times$ /Woche, s.c.; Rebif®) sowie Interferon- β -1a (1 $\times$ /Woche, i.m.), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und langfristig verabreichten Kortikosteroiden. Die einbezogenen Studien mussten einen Vergleich mit einer anderen aktiven Substanz oder mit Placebo enthalten.

Ergebnisse

Der Review evaluierte schließlich 44 Studien mit insgesamt 17.401 randomisierten Teilnehmern. 23 Studien befassten sich mit schubförmiger MS (RRMS; 9096 Teilnehmer = 52 %), 18 Studien mit progredienter MS (n = 7726; 44 %); in 3 Studien waren Patienten mit beiden MS-Verlaufsformen vertreten (n = 579; 3 %). Die meisten Studien waren eher kurz, im Mittel lag die Studiendauer bei 24 Monaten. 33 Studien zu 3 Substanzen (IFN- β , Glatirameracetat, Natalizumab) enthielten 9881 Patienten (66 %) und waren somit für den Hauptteil der Resultate verantwortlich.

Aus der paarweisen Metaanalyse ergaben sich Beweise hoher Qualität dafür, dass Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif®) bei der Schubprävention einer RRMS während der ersten 24 Behandlungsmonate wirksamer sind als Placebo (Odds Ratio [OR] 0,32 bzw. 0,45). Die beiden Präparate sind auch wirksamer als IFN- β -1a (1 $\times$ /W, i.m.; OR 0,28 bzw. 0,19).

IFN- β -1b und Mitoxantron reduzieren wahrscheinlich das Schubrisiko bei RRMS (OR 0,55 bzw. 0,15), aber die Qualität der Beweise dafür wurde nur als mittelgradig eingestuft.

In der Netzwerk-Metaanalyse erwies sich Natalizumab als wirksamstes Medikament (OR vs. Placebo 0,29), gefolgt von IFN- β -1a (Rebif®, mediane OR vs. Placebo 0,44), Mitoxantron (mediane OR vs. Placebo 0,43), Glatirameracetat (media-

ne OR vs. Placebo 0,48) und IFN- β -1b (mediane OR vs. Placebo 0,48).

Allerdings war die Datenlage für einen direkten Vergleich von Mitoxantron und IFN- β -1b mit Placebo nur mittelmäßig und für den direkten Vergleich von Glatirameracetat mit Placebo sehr schlecht. Keine der evaluierten Studien berichtete ein Ergebnis bezüglich der Schubrate nach 3 Jahren.

Für Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif®) fand sich Evidenz mittlerer Qualität für eine Reduktion des Fortschreitens der Behinderung nach 2 Jahren um 14 % bzw. 10 %, jeweils vs. Placebo.

Natalizumab und IFN- β -1b wirkten signifikant besser als IFN- β -1a (1 $\times$ /W, i.m.) bezüglich der Reduktion der Progressionsrate bei RRMS nach 2 Jahren (Beweise mittlerer Qualität; OR 0,62 bzw. 0,35).

In der Netzwerk-Metaanalyse schien Mitoxantron das wirksamste Medikament zur Reduktion der Schubwahrscheinlichkeit nach 2 Jahren zu sein, aber die Qualität der Beweise für einen direkten Vergleich von Mitoxantron und Placebo wurde als sehr niedrig eingestuft.

Sowohl die paarweise Analyse als auch die Netzwerk-Metaanalyse zeigten, dass keines der untersuchten Medikamente ein Fortschreiten der progredienten MS nach einer Beobachtungszeit von 2 oder 3 Jahren verhindert.

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung fand sich ausschließlich für Mitoxantron.

Conclusio der Autoren

Es gibt Beweise hoher Qualität dafür, dass Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif®) allen anderen Medikamenten zur Prävention von Schüben bei RRMS in einem kurzfristigen Behandlungszeitraum von 24 Monaten überlegen sind.

Daten mittlerer Beweisqualität untermauern eine kurzfristige protektive Wirkung von Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif®) gegen ein Fortschreiten der Behinderung bei RRMS im Vergleich zu Placebo. Diese Therapien können allerdings auch langfristige Nebenwirkungen haben, wobei die Nutzen-Risiko-Relation im Einzelfall auch ungünstig sein kann.

IFN- β -1b und Mitoxantron reduzieren wahrscheinlich die Schubrate bei RRMS (Beweise mittlerer Qualität).

Die Nutzen-Risiko-Balance von Azathioprin ist unsicher; möglicherweise reduziert dieses Medikament jedoch die Schubrate und das Fortschreiten der Behinderung bei RRMS über 24–36 Monate im Vergleich zu Placebo.

Der Mangel an überzeugenden Wirksamkeitsdaten zeigt, dass IFN- β -1a (1 $\times$ /W, i.m.), IVIG, Cyclophosphamid und langfris-

tig verabreichte Kortikosteroide eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation bei RRMS aufweisen.

Keines der untersuchten Medikamente zeigt irgendeine Wirkung bei Patienten mit progredienter MS.

Es ist wichtig zu bedenken, dass die klinische Wirksamkeit aller untersuchten Präparate jenseits eines Behandlungszeitraums von 2 Jahren unsicher ist, was für eine Erkrankung mit einer Dauer von 30–40 Jahren durchaus relevant ist.

Direkte *Head-to-head*-Vergleiche zwischen Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif®) sollten erste Priorität für die klinische MS-Forschung sein und ein Follow-up solcher Studien sollte zwingend vorgeschrieben werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Entgeltliche Einschaltung
RE-2014/02-BIO-12-D

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

Rebif® 8,8 Mikrogramm und Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen; Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen; Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen; Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml Injektionslösung in einer Patrone; Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze (0,2 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,2 ml) Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 8,8 µg (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 22 Mikrogramm enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 44 Mikrogramm enthält 44 µg (12 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertig-Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und 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 Fertig-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 Fertig-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). **Anwendungsgebiete:** Rebif® 22 Mikrogramm bzw. Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung – von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Rebif® 8,8 und 22 Mikrogramm, bzw. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von – Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess verwendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt. – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** – Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft; – Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der sonstigen Bestandteile; – akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanzien, Interferone. ATC-Code: L03 AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Dezember 2013. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's Disease

Cummings J, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 341–53.

Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form einer Demenz. Die Pathophysiologie von AD ist komplex und inkludiert die Degeneration des kortikalen cholinergen Systems, was zum Auftreten kognitiver Defizite und zu einem funktionellen Abbau beiträgt [1]. Der funktionelle Abbau ist auch ein bedeutender Prädiktor der Belastung von pflegenden Personen [2] sowie ein bedeutender Risikofaktor für die Unterbringung in einem Heim bzw. einer Anstalt [3]. Cholinesterasehemmer sind die *First-line*-Behandlung bei AD und führen zu einer symptomatischen Erleichterung durch eine Erhöhung der cholinergen Funktion im Gehirn [4].

Rivastigmin ist der einzige Cholinesterasehemmer, welcher zusätzlich zur oralen Formulierung auch als transdermales Pflaster verfügbar ist und zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer AD in vielen Ländern (z. B. FDA- und EMA-Zulassung, Kanada, Israel, Schweiz) zugelassen ist. Frühere pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass eine 1× tägliche transdermale Applikation von Rivastigmin zu einer kontinuierlichen Wirkstoffversorgung und zu einer geringeren Fluktuation des Medikamentenspiegels bei einer besseren Verträglichkeit gegenüber der 2× täglichen Verabreichung in Kapselform führt [5]. Die IDEAL-Studie etablierte das Pflaster mit 9,5 mg/24 h als die gegenwärtig empfohlene Zieldosierung bei der Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD [6]. Die Pflasterdosierung 9,5 mg/24 h in der IDEAL-Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit mit den 12-mg/d-Kapseln bei besserer Verträglichkeit und geringerer Abbruchrate aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen. So war die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen unter dem 9,5-mg/24-h-Pflaster 3-fach geringer als unter den Rivastigmin-Kapseln. Dies ermöglichte den meisten Pflaster-Patienten, ihre Zieldosis zu erreichen (96 % unter 9,5-mg/24-h-Pflaster vs. 64,4 %). Da gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit von Rivastigmin dosisabhängig ist [7] und eine Institutionalisierung von AD-Patienten durch eine höhere ChEI-Dosierung verzögert werden könnte [3], sollte eine Dosiserhöhung des Rivastigmin-Pflasters gegenüber der aktuellen Dosierung zu zusätzlichen Vorteilen führen. Die Annahme für die OPTIMA-Studie war, dass das 13,3-mg/24-h-Pflaster das Potenzial einer höheren Wirksamkeit hat, während die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen gegenüber einer vergleichbaren oralen Dosierung geringer sein sollte.

Das Ziel der vorliegenden OPTIMA-Studie war, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der höheren Dosierung des

Rivastigmin-Pflasters (13,3 mg/24 h) mit der gleichbleibenden Dosierung (9,5 mg/24 h) zu vergleichen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD, welche eine funktionale und kognitive Verschlechterung unter dem 9,5-mg/24-h-Pflaster in der initialen *Open-label*- (IOL-) Phase der Studie zeigten.

Methoden

Die OPTIMA-Studie (OPTimizing Transdermal Exelon In Mild-to-moderate Alzheimer's disease) war eine multizentrische (147 Zentren in 7 Ländern), pro Patient 72–96 Wochen dauernde Studie, bestehend aus einer 24–48-wöchigen IOL-Phase mit einer anschließenden, 48-wöchigen randomisierten Doppelblind- (DB-) Phase. Patienten, welche die entsprechenden Kriterien erfüllten, erhielten in der IOL-Phase zunächst das 4,6-mg/24-h-Pflaster für 4 Wochen und danach das 9,5-mg/24-h-Pflaster für eine maximale Dauer von 48 Wochen. In dieser IOL-Phase wurden die Patienten zu Woche 24, 36 und 48 hinsichtlich funktionaler und kognitiver Verschlechterung evaluiert und bei aufgetretener Verschlechterung in die DB-Phase aufgenommen (Randomisierung 1:1). Die kognitive Verschlechterung war definiert als Abnahme im MMSE von ≥ 2 Punkten seit der letzten Visite oder von ≥ 3 Punkten zum Basiswert bei Studieneinschluss, eine funktionale Verschlechterung wurde durch den Studienarzt beurteilt. 567 von 1584 Patienten entsprachen den Verschlechterungskriterien und wurden in der DB-Phase 1:1 randomisiert zu 9,5-mg/24-h-Pflaster oder 13,3-mg/24-h-Pflaster. Patienten ohne Verschlechterung während der IOL-Phase konnten in einer *Extended-open-label*-Phase für 48 Wochen mit der 9,5-mg/24-h-Dosierung weiterbehandelt werden (n = 457).

Der co-primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline der DB-Phase zu Woche 48 der DB-Phase im ADCS-IADL und im ADAS-cog. Die Sicherheit und die Verträglichkeit wurden ebenfalls beurteilt.

Ergebnisse

Zu allen Messzeitpunkten zeigten der ADCS-IADL und der ADAS-cog bessere Werte in der 13,3-mg/24-h-Pflaster-Gruppe. Dabei war das 13,3-mg/24-h-Pflaster im ADCS-IADL statistisch signifikant überlegen gegenüber dem 9,5-mg/24-h-Pflaster und das von Woche 16 (p = 0,025) an durchgehend bis zu Woche 48 (p = 0,002). Bei der ADAS-cog-Skala zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit zu Woche 24 (p = 0,027), aber nicht zu Woche 48 (p = 0,227). Bei keiner der Dosierungen zeigten sich unerwartete Sicherheitseffekte. Insgesamt traten in der DB-Phase (Woche 0–48) verhältnismäßig mehr Nebenwirkungen bei der 13,3-mg-Dosierung auf, diese jedoch v. a. in der Anfangsphase (Woche 0–24 der DB-Phase), und nahmen mit Dauer der Verabreichung ($\geq$ Woche 24) ab. Cholinerge Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen traten häufiger in der 13,3-mg-Gruppe auf. Unter dem 13,3-mg/24-h-Pflaster gab es weniger Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Konklusion

Die OPTIMA-Studie hat eine überlegene Wirksamkeit des 13,3-mg/24-h-Rivastigmin-Pflasters ohne Einbußen bei der Sicherheit und Verträglichkeit gezeigt. Diese Ergebnisse sind klinisch relevant, da die höhere Dosierung mit dem 13,3-mg/24-h-Pflaster eine langanhaltende Wirkung über die 48-wöchige Studienperiode gezeigt hat und damit einen zusätzlichen Benefit gegenüber der bis dato verwendeten und zugelassenen Pflasterdosierung von 9,5 mg/24 h bringt. Das Potenzial der Verbesserung der funktionalen Integrität der Patienten könnte bedeutende Vorteile bieten, inklusive einer geringeren Abhängigkeit von der Familie und/oder von Pflegeern und die Möglichkeit einer späteren Unterbringung in einem Heim.

Das Rivastigmin-Pflaster (Exelon®) mit der höheren Dosierung 13,3 mg/24 h bietet den Ärzten eine zusätzliche therapeutische Option für die Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit und ist seit 1. Februar 2014 aus der Hellgelben Box verschreibbar.

Literatur:

1. Fan LY, Chiu MJ. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. *Acta Neurol Taiwan* 2010; 19: 228–45.
2. Razani J, Kakos B, Orieta-Barbalace C, et al. Predicting caregiver burden from daily functional abilities of patients with mild dementia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1415–20.
3. Wattmo C, Wallin AK, Londo E, et al. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontologist* 2011; 51: 17–27.
4. Farlow MR, Miller ML, Pejovic V. Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 408–22.
5. Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 799–805.
6. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456–67.
7. Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, et al. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 465–71.

Korrespondenzadresse:

Korrekturwerkstatt

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Entgeltliche Einschaltung. NP4: AT1403188232; Datum der Erstellung: 03/2014
Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

Exelon 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster; Exelon 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster; Exelon 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster.
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Exelon 4,6 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 5 cm² Größe enthält 9 mg Rivastigmin. Exelon 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 10 cm² Größe enthält 18 mg Rivastigmin. Exelon 13,3 mg/24 Stunden transdermales Pflaster: Ein transdermales Pflaster setzt pro 24 Stunden 13,3 mg Rivastigmin frei. Ein transdermales Pflaster von 15 cm² Größe enthält 27 mg Rivastigmin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Trägerschicht: Lackierter Poly(ethylenterephthalat)-Film; Wirkstoffmatrix: all-rac-alpha-Tocopherol, Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat), Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat]; Klebematrix: all-rac-alpha-Tocopherol, Silikonöl, Dimeticon; Freigabe-kontrollierende Schicht: Fluoropolymerbeschichteter Polyesterfilm. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. **Gegenanzeigen:** Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rivastigmin, gegen andere Carbamat-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Vorgeschichte mit Reaktionen an der Anwendungsstelle als Hinweis auf eine allergische Kontaktdermatitis mit Rivastigmin-Pflastern (siehe Abschnitt 4.4). **Pharmakodynamische Eigenschaften:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinesterasehemmer; ATC-Code: N06DA03. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 05/2013. **Weitere Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.**

Rasagilin (Azilect®): MAO-B-Hemmung in der Parkinson-Therapie

H. Leitner

■ Einleitung

Viele Patienten mit M. Parkinson entwickeln nach Jahren erfolgreicher Behandlung mit Levodopa-Präparaten zunehmend Wirkungsfluktuationen mit häufigen Wechseln guter und schlechter Beweglichkeit (ON- bzw. OFF-Zustand). Wirkungsfluktuationen erschweren die Therapie des M. Parkinson und stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft vom 7.–9. November 2013 referierte Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, über die Ergebnisse der groß angelegten Phase-III-Studien PRESTO [1] und LARGO [2], die zeigen, dass sich motorische Fluktuationen mittels einer Zusatztherapie mit dem Monoaminoxidase- (MAO-) B-Hemmer Rasagilin signifikant reduzieren lassen.

Mit fortschreitender Degeneration dopaminproduzierender Zellen beim M. Parkinson hängt die Beweglichkeit der Patienten immer mehr vom Plasmaspiegel dopaminerger Arzneimittel ab. Da dieser bei einer oralen Therapie stark schwankt, kommt es bei maximalen Wirkstoffspiegeln oft zu Dyskinesien und bei sinkenden Arzneispiegeln zu Akinesen, so genannten motorischen Fluktuationen. Eine Option für bessere dopaminerge Stimulation ist die Blockade des dopaminabbauenden Enzyms MAO-B. MAO-B ist vor allem in Astrozyten lokalisiert und baut vorwiegend Katecholamine im zentralen Nervensystem, insbesondere Dopamin und Histamin, ab.

Rasagilin ist ein potenter, selektiver irreversibler MAO-B-Hemmer der zweiten Generation. Es hemmt die MAO-B 5–10× stärker als das bislang aus dieser Gruppe verfügbare Selegilin. In einer Imaging-Studie an gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass Rasagilin 1 mg täglich für 10 Tage verabreicht die MAO-B-Aktivität nahezu vollständig blockiert. Im Anschluss kommt es über rund 40 Tage zur sukzessiven Wiedererlangung der MAO-B-Aktivität, die in etwa der Rate der *De-novo*-Synthese von MAO-B entspricht und ein Zeichen für die Irreversibilität dieses Enzyms ist [3].

■ PRESTO und LARGO

Rasagilin ist einerseits für die frühe Monotherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms und andererseits für die Kombinationsbehandlung von Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen. Die Wirksamkeit von Rasagilin in Kombination mit L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen wurde in 2 randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien, PRESTO [1] und LARGO [2], nachgewiesen.

In der PRESTO- (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of Off-) Studie wurden 472 Patienten 26 Wochen lang entweder mit Rasagilin 1 mg, Rasagilin 0,5 mg oder Placebo behandelt.

In der LARGO- (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily-) Studie waren 687 Patienten eingeschlossen, die nach der Randomisierung über einen Zeitraum von 18 Wochen zusätzlich zu L-Dopa entweder Rasagilin 1 mg, Placebo oder den COMT- (Catechol-O-Methyltransferase-) Hemmer Entacapon 200 mg erhalten hatten.

Eingeschlossen wurden Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom unter chronischer L-Dopa-Therapie und stabiler L-Dopa-Dosis. Eine zusätzliche dopaminerge Therapie war dabei erlaubt. In beiden Studien war die Häufigkeit und Art der zusätzlich verabreichten Antiparkinson-Medikationen, wie etwa Dopaminagonisten, Amantadin oder Anticholinergika, in den einzelnen Studienarmen vergleichbar.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der mittleren täglichen OFF-Zeiten. Die Beurteilung erfolgte dabei mittels Tagebüchern durch die Patienten, die ON- und OFF-Zeiten sowie ON-Zeiten mit und ohne störende Dyskinesien zu unterscheiden hatten. Das Rating erfolgte in 30-minütigem Abstand für 3 Tage vor der Baseline und während der Behandlungsphase anlässlich der Visiten in den Wochen 6, 14 und 26 in PRESTO und 6, 10, 14 und 18 in LARGO. Darüber hinaus wurden Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Rasagilin erhoben.

■ Kürzer im OFF, länger im ON

Sowohl PRESTO als auch LARGO konnten zeigen, dass Rasagilin als zusätzliche Medikation zu L-Dopa die Dauer der täglichen OFF-Zeiten im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. So berichteten die Teilnehmer der PRESTO-Studie im Rasagilin-0,5-mg-Arm von einer dosisabhängigen Reduktion der OFF-Zeiten um 1,41 Stunden und Patienten in der Rasagilin-1-mg-Gruppe von einer Reduktion um 1,85 Stunden, während die OFF-Zeit-Reduktion unter Placebo 0,91 Stunden betrug. In der LARGO-Studie war die Reduktion der täglichen OFF-Zeit in der Rasagilin-Gruppe mit jener des Entacapon-Arms vergleichbar (–1,18 vs. –1,20 Stunden) und Placebo überlegen (–0,40 Stunden; Abb. 1). Dementsprechend verlängerte sich die tägliche ON-Zeit in der PRESTO-Studie um 1,19 Stunden im Rasagilin-0,5-mg-Arm und um 1,82 Stunden im Rasagilin-1-mg-Arm, während die Verlängerung der ON-Zeit unter Placebo bei 0,79 Stunden lag. In der LARGO-Studie war die tägliche ON-Zeit im Rasagilin-Arm um 1,13 Stunden, in der Entacapon-Gruppe um 1,01 Stunden und im Placeboarm um 0,27 Stunden verlängert.

Ebenfalls deutlich verlängert unter Rasagilin war die tägliche ON-Zeit ohne behindernde Dyskinesien. Sie war im Vergleich zu Placebo in der PRESTO-Studie unter Rasagilin 0,5 mg um 0,52 Stunden und unter Rasagilin 1 mg um 0,79 Stunden erhöht. In der LARGO-Studie befanden sich sowohl die Patienten aus dem Rasagilin- als auch dem Entacapon-Arm

um 0,82 Stunden täglich länger im ON als jene in der Placebogruppe.

„Wichtig ist aber, dass auch die Qualität des motorischen Status in den ON-Phasen verbessert wird“, sagt Wenning. So zeigten sich sowohl in PRESTO als auch in LARGO jeweils signifikante Verbesserungen im UPDRS-Motor ON-Score in den Rasagilin-Gruppen und dem Entacapon-Arm im Vergleich zur Placebokohorte.

All diese Daten spiegeln sich auch in der Beurteilung der Therapieeffekte durch die Studienärzte wider. Sowohl in PRESTO als auch in LARGO kam es unter Rasagilin zu hoch signifikanten Verbesserungen im CGI-Score gegenüber Placebo.

■ Signifikante motorische Verbesserungen

Eine *post hoc* durchgeführte Subanalyse der LARGO-Studie hat darüber hinaus ergeben, dass nur Rasagilin und nicht Entacapon zu einer signifikanten Verbesserung im „Practically Defined OFF-Score“ führt, der den motorischen Zustand 12 Stunden nach der letzten Einnahme einer dopaminergen Medikation angibt [4]. „Hier haben wir aufgrund der längeren Halbwertszeit von Rasagilin eine interessante Anwendungsmöglichkeit für Patienten mit frühmorgendlicher OFF-Symptomatik“, kommentiert Wenning dieses Ergebnis.

Eine weitere Subanalyse von LARGO hat gezeigt, dass mit Rasagilin auch die UPDRS-Tremor-Scores im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden können. Das Ausmaß der Tremorreduktion entsprach dabei jenem von Entacapon. Dieser Rasagilin-Effekt war auch bei Patienten mit schwerem Tremor zu beobachten [5]. Nicht zuletzt zeigte sich unter Rasagilin eine mit Entacapon vergleichbare und Placebo überlegene Verbesserung des *freezing of gait* (FOG), einer besonderen Form der Gangstörung, die insbesondere in der Spätphase des M. Parkinson auftritt.

All diese Resultate konnten auch in der Analyse der gepoolten Daten der PRESTO- und LARGO-Studien nachvollzogen werden [6]. Zusätzlich ergab die Auswertung, dass milde Fluktuierer, das sind jene Patienten, die täglich < 4 Stunden OFF-Phasen aufwiesen, ebenfalls von Rasagilin 1 mg im Sinne einer Reduktion der OFF-Zeit profitieren ($p > 0,001$ vs. Placebo). „Das weist darauf hin, dass bei Fluktuationen nicht bis zuletzt gewartet werden muss, sondern bereits bei milden Fluktuationen Effekte zu erzielen sind“, so Wenning.

Weiters hat die Metaanalyse gezeigt, dass die Reduktion der täglichen OFF-Zeiten unter Rasagilin unabhängig davon war, ob die Patienten zusätzlich einen Dopaminagonisten einnahmen oder nicht.

„Rasagilin ist ein sehr verträglicher MAO-B-Hemmer, was auch mehrfach in Statements der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft festgehalten wurde“, sagt Wenning. So hat auch die LARGO-Studie für Rasagilin ein einer Placeboeinnahme vergleichbares Nebenwirkungsprofil gezeigt, während Diarrhö und Nausea im Entacapon-Arm häufiger auftraten.

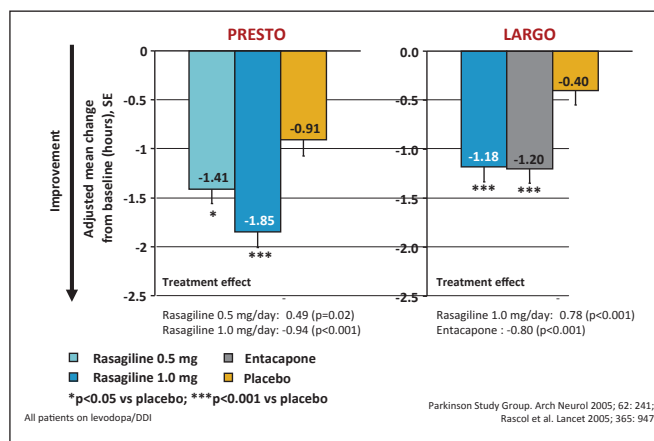


Abbildung 1: Rasagilin reduziert die tägliche OFF-Zeit [1, 2]. © Lundbeck.

■ Fazit

- Rasagilin ist eine effektive *Add-on*-Therapie bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen.
- Rasagilin führt zu einer signifikanten Reduktion der Kardinalsymptome Tremor, Bradykinesie und Rigor.
- Rasagilin führt zu einer Besserung von *practically defined OFF*, Tremor und *freezing of gait*.
- Rasagilin bietet einen zusätzlichen Benefit für Patienten mit optimierter Anti-Parkinson-Therapie.
- Rasagilin ist sehr gut verträglich.
- Rasagilin wird 1× täglich eingenommen, eine Titration ist nicht erforderlich.

Quelle: MAO-B-Hemmung in der Parkinson-Therapie. Themenvortrag im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft, 7. November 2013, Bad Ischl, Sponsor Lundbeck Austria GmbH.

Literatur:

1. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62: 241–8.
2. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947–54.
3. Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, et al. In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-l-deprenyl and PET. J Nucl Med 2005; 46: 1618–24.
4. Stocchi F, Brooks DJ, Melamed E, et al. Effect of rasagiline on severity of OFF in Parkinson's disease. Poster: 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 4–7, 2004, Paris France. <http://www.kenes.com/efns2004/program/session1.asp?SessionId=POS20&SSessionDate=9/6/2004> [gesehen 09.12.2013].
5. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Effect of rasagiline on tremor in levodopa-treated Parkinson's disease patients (LARGO Study). Poster: 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 4–7, 2004, Paris France. <http://www.kenes.com/efns2004/program/session1.asp?SessionId=POS20&SSessionDate=9/6/2004> [gesehen 09.12.2013].
6. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: Post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 930–6.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
A-1130 Wien
Hietzinger Hauptstraße 136/3
E-Mail: hl@teamword.at

Relpax® (Eletriptan) Migräne? Zerbrich dir nicht den Kopf!

In Österreich leiden 26 % der Frauen und 11 % der Männer unter Migräne beziehungsweise unter häufigen Kopfschmerzen [1]. Triptane sind die führenden Medikamente in der Akuttherapie der Migräne, wobei kein anderes Triptan vor der Zulassung umfassender getestet wurde als Relpax® (Eletriptan), ein 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist der zweiten Generation [2].

Relpax® ist zugelassen bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. Eine Einnahme von Relpax® sollte so früh wie möglich nach dem Beginn von Migränekopfschmerzen erfolgen. Die empfohlene Initialdosis beträgt 40 mg. Die Erstverordnung muss durch den Neurologen erfolgen. Relpax® ist in Österreich in den Darreichungsformen 20 mg (2/6 Stk.) und 40 mg (2/6 Stk.) erhältlich und in der Grünen Box frei verschreibbar.

Aus einer von Thorlund et al. im Jahr 2013 publizierten Studie ging hervor, dass Eletriptan im Vergleich zu anderen Triptanen die größte Wahr-



lichkeit für anhaltende Schmerzfremheit hatte [3].

Servicetool für Ihre Patienten

Um die einzelnen Kopfschmerzphasen mit den Begleiterscheinungen Ihrer Patienten im Detail zu überwachen, können Sie gerne bei uns Kopfschmerzkalender anfordern und Ihren Patienten als Tagebuch zur Verfügung stellen.

Literatur:

1. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. http://www.statistik.at/web_de/dy-

[namc/statistiken/gesundheits/publdetail?id=4&listid=4&detail=457](http://www.statistik.at/web_de/dy-namc/statistiken/gesundheits/publdetail?id=4&listid=4&detail=457) [gesehen 30.01.2014].

2. Sandrini G, Perrotta A, Nappi G. Eletriptan: a review and new perspectives. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1413–21.

3. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis 2013. *Cephalalgia* 2014; 34: 258–67.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 31

RELPAK® 20 mg – Filmtabletten/RELPAK® 40 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 20 mg; Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 23,000 mg Lactose, 0,036 mg Gelborange S. 40 mg; Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 46,000 mg Lactose, 0,072 mg Gelborange S. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Triacetin und Gelborange S, Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** RELPAK wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** RELPAK ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Eletriptanhydrobromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz. Mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie. Nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit oder Prinzmetal-Angina. Signifikante Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Peripherer Gefäßerkrankung. Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese. Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5). Gleichzeitiger Anwendung anderer 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Serotonin 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten. ATC-Code: NO2C C06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 07/2013. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Apixaban vs. ASS: Höherer Schutz vor Insult bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutungen

Viele Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (VHF), bei denen eine orale Antikoagulation indiziert wäre, erhalten Acetylsalicylsäure (ASS) als vermeintlich sichere Therapieoption. Mit Apixaban (Eliquis®) steht ein orales Antikoagulans zur Verfügung, das VHF-Patienten weit effektiver vor Insult schützt als ASS, bei vergleichbarem Risiko für eine schwere Blutung.

Das erhöhte Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) dürfte eine der Hauptursachen dafür sein, dass nicht alle Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), bei denen zur Insultprophylaxe eine orale Antikoagulation (OAK) indiziert wäre, diese auch erhalten. In der täglichen Praxis wurde bzw. wird nicht selten auf die unter dem Aspekt des Blutungsrisikos vermeintlich sicherere Acetylsalicylsäure (ASS) ausgewichen [1]. Dies, obwohl die Datenlage für den insultpräventiven Effekt von ASS schwach ist [2].

Anlass zu einer Neubewertung des Blutungsrisikos von ASS und zum Überdenken der Strategie zur Insultprävention bei Patienten mit VHF gibt die AVERROES-Studie [3]. Denn dieser direkte Vergleich des oralen Antikoagulans Apixaban (Eliquis®) mit ASS ergab, dass das Blutungsrisiko unter ASS und unter Apixaban vergleichbar ist, dass die insultpräventive Wirkung von Apixaban jene von ASS aber wesentlich übertrifft.

55 % geringeres Insultrisiko unter Apixaban

In die doppelblinde AVERROES-Studie wurden 5599 Patienten mit VHF mit einem erhöhten Insultrisiko eingeschlossen, für die eine VKA-Therapie nicht geeignet war. Dies waren vielfach Patienten, bei denen keine kontinuierliche INR-Kontrolle etabliert werden konnte (43 %) oder die eine VKA-Therapie ablehnten (37–38 %).

Schwere Blutungen in den vorangegangenen 6 Monaten oder hohes Blutungsrisiko gehörten freilich zu den Ausschlusskriterien der AVERROES-Studie.

Die Patienten wurden entweder zu Apixaban (5 mg 2× täglich*) oder zu Aspirin (81–324 mg täglich; 64 % erhielten 81 mg/d) randomisiert. Die Studie wurde nach einem durchschnittlichen Follow-up von 1,1 Jahren aufgrund des klaren Vorteils von Apixaban vorzeitig beendet. Apixaban verringerte das Risiko für den primären Endpunkt aus Insult und systemischer Embolie gegenüber ASS um 55 %: 51 primären Outcome-Ereignissen in der Apixaban-Gruppe standen 113 Ereignisse im ASS-Arm gegenüber (1,6 % pro Jahr vs. 3,7 % pro Jahr; $p < 0,001$).

Vergleichbares Risiko für schwere Blutungen

Der therapeutische Vorteil von Apixaban wurde bei vergleichbarem Blutungsrisiko erzielt [3]. Schwere Blutungen waren unter Apixaban und unter ASS vergleichbar häufig (ITT-Analyse: 1,4 % vs. 1,2 % pro Jahr; $p = 0,57$; leichte Blutungen: 6,3 % vs. 5,0 % pro Jahr; $p = 0,05$). Elf Patienten der Apixaban-Gruppe und 13 Patienten der ASS-Gruppe entwickelten eine intrakranielle Blutung. Auch schwere gastrointestinale Blutungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (jeweils 0,4 % pro Jahr; $p = 0,71$).

Die Ergebnisse der Intention-to-treat (ITT-) Analyse hinsichtlich schwerer Blutungen sind im Einklang mit jenen der On-treatment-Analyse (Patienten unter Studienmedikation bis ≤ 2 Tage nach dem dauerhaften Absetzen): In der On-treatment-Population traten unter Apixaban bei 1,4 % der Patienten pro Jahr und unter ASS bei 0,9 % der Patienten pro Jahr schwere Blutungen auf ($p = 0,07$).

Ein ischämischer Insult in der Anamnese beeinflusste das Ergebnis nicht. Apixaban war bei Patienten mit und ohne stattgehabten Insult vergleichbar effektiv, wie eine prädefinierte Subgrup-

penanalyse zeigt [4]. Da ein Insult das Risiko für einen weiteren Insult erhöht, könnte der absolute Nutzen von Apixaban bei Patienten nach Insult noch größer sein als im Gesamtkollektiv.

Apixaban verringerte einer weiteren Subgruppenanalyse zufolge auch das Risiko für eine kardiovaskulär bedingte Spitalsaufnahme im Vergleich zu ASS. In der Apixaban-Gruppe lag diese Hospitalisierungsrate bei 12,3 % pro Jahr verglichen mit 15,4 % pro Jahr im ASS-Arm ($p = 0,002$), wobei zu beachten ist, dass hier durch Schlaganfälle bedingte Krankenhausaufnahmen mit eingerechnet waren. Nicht kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen waren unter Apixaban ebenfalls seltener als unter Aspirin (10,9 % vs. 12,9 %; $p = 0,03$); die Gesamt-Hospitalisierungsrate lag unter Apixaban bei 21,8 %/Jahr verglichen mit 27 %/Jahr unter Aspirin ($p < 0,01$) [5]. Davon profitieren die Patienten und durch den potenziellen Kostenvorteil möglicherweise auch das Gesundheitssystem.

Literatur:

1. Goren A, Liu X, Gupta S, et al. Warfarin and aspirin use for stroke prevention among patients with atrial fibrillation: The US National Health and Wellness Survey. *Am J Ther* 2013 [Epub ahead of print].
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
3. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432> [gesehen 24.01.2014].
4. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 225–31.
5. Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2752–9.

Fachkurzinformation siehe Titelflappe innen.

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Sabine Sauerstingl
Bristol-Myers Squibb Ges.m.b.H.
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: sabine.sauerstingl@bms.com
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Dr. Patricia Tschabitscher
Floridotower
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: patricia.tschabitscher@pfizer.com

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVA) ist Eliquis® in der Dosis von 5 mg 2× täglich empfohlen. Bei Patienten mit ≥ 2 der folgenden Kriterien ist die empfohlene Dosis Eliquis® 2,5 mg 2× täglich: Alter ab 80 Jahre, Körpergewicht bis 60 kg oder Serum-Kreatinin ab 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/Min.) sollen gemäß Fachinformation ebenfalls die reduzierte Dosierung von 2,5 mg 2× täglich erhalten.

Die Kombi bringt!

Azilect® (Rasagilin) verzögert als MAO-(Monoaminoxidase-) B-Hemmer der 2. Generation den Abbau von endogenem sowie exogenem Dopamin, wodurch einer pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren durch L-Dopa entgegengewirkt wird [1]. Eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Azilect® ist gemäß den österreichischen Parkinson-Leitlinien empfohlen [2].

Inwiefern profitieren Patienten von einer Kombinationstherapie mit Azilect®?

- In Kombination mit L-Dopa reduziert Azilect® die tägliche Off-Zeit im Vergleich zu Placebo signifikant (in der PRESTO-Studie um 0,94 Stunden [$p < 0,001$], in der LARGO-Studie um 0,78 Stunden [$p < 0,0001$]) [3, 4].

- Auch die tägliche On-Zeit ohne Dyskinesien wird durch eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Azilect® signifikant verlängert (in der PRESTO-Studie um 0,78 Stunden [$p < 0,004$] und in der LARGO-Studie um 0,82 Stunden [$p < 0,0005$]) [3, 4].
- Insgesamt mildert eine Kombinationstherapie nicht nur motorische Fluktuationen, sondern auch signifikant ($p < 0,05$) alle Kardinalsymptome: Bradykinesie, Rigor, Tremor, posturale Instabilität und Gangstörungen [5].

Literatur:

1. Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1295–305.
2. Leitliniengruppe der ÖPG. Leitlinien zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. Teil 1: Motorische Symptome. *Neurologisch* 2012 (Suppl 3). http://www.parkinson.at/fileadmin/leitlinien/neurologisch_3_2012_Parkinson_Leitlinien.pdf [gesehen 04.02.2014].

www.parkinson.at/fileadmin/leitlinien/neurologisch_3_2012_Parkinson_Leitlinien.pdf [gesehen 04.02.2014].

3. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241–8.

4. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–54.

5. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 930–6.

Weitere Informationen:

Lundbeck Austria GmbH
Mag. (FH) Sebastian Nikitsch
A-1200 Wien
Dresdnerstraße 82
E-Mail: sebn@lundbeck.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

AZILECT 1 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Azilect ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Fachinformation Abschnitt 6.1). Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoaminoxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma, Kirchzarten, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung** sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

Calmolan® retard: Den Alltag unter Kontrolle

Bioäquivalent und ökonomisch: Seit 1. Februar 2014 steht mit Calmolan® retard Pramipexol in retardierter Form als Markengenerikum zur Verfügung – bioäquivalent zum Erstanbieter in der Grünen Box¹!

Der Dopaminagonist Pramipexol ist ein bewährter Wirkstoff in der Therapie des idiopathischen Morbus Parkinson und wird zur symptomatischen Behandlung allein oder in Kombination (Levodopa) angewendet. Pramipexol steht in 2 unterschiedlichen Darreichungsformen (retardiert und unretardiert) zur Verfügung und ist während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium zur Therapie angezeigt².

Zwei Darreichungsformen – ein Name Calmolan® retard und Calmolan® umfassen Pramipexol in retardierter und unretardierter Form unter einem Markennamen. Bei einem Wechsel zwischen den beiden Darreichungsformen, z. B. aus Gründen der Compliance (IR auf XR) oder bei beeinträchtigter Nie-

renfunktion³ (XR auf IR), kann die Therapie Ihrer Patienten mit dem gleichnamigen Medikament fortgesetzt werden².

Mit Calmolan® retard steht Ihnen seit 1. Februar 2014 eine ökonomische Alternative zur Behandlung Ihrer Patienten zur Verfügung. Das Markengenerikum ist bioäquivalent zum Erstanbieter in den bewährten Wirkstärken 0,26 mg (10 Stk.), 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg (je 10 und 30 Stk.) sowie 3,15 mg (30 Stk.) in der Grünen Box verfügbar¹.

Calmolan® Tabletten – Pramipexol in unretardierter Form – sind ebenfalls in sämtlichen bewährten Wirkstärken und Packungsgrößen zur Verordnung aus der Grünen Box erhältlich: 0,088 mg (30 Stk.), 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg (je 30 und 100 Stk. in gleiche Dosen teilbare Tabletten)^{1,2}.

³ Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min. wird die Behandlung mit Calmolan® retard nicht empfohlen. Als Alternative stehen jedoch Calmolan® Tabletten (unretardiert) zur Verfügung. Weitere Informationen zur Dosierung entnehmen Sie bitte den Fachinformationen.



Ein starker österreichischer Partner

Gerot Lannach ist bereits seit vielen Jahren Ihr starker österreichischer Partner. Neben gleichbleibend hoher Qualität unserer Produkte ist uns vor allem die Lieferfähigkeit unserer Markengenerika wichtig.

Calmolan® retard und Calmolan® – die ökonomische Alternative für Ihre Parkinson-Patienten!

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. (FH) Heidrun Valencak

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43/3136/82577-211

E-Mail:

heidrun.valencak@gl-pharma.at

¹ WVZ 02/2014.

² Siehe Fachinformation Calmolan® retard (Stand 08/2013) bzw. Calmolan® (Stand 09/2013).

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 51

Memolan 10 mg-Filmtabletten, Memolan 20 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg Memantinhydrochlorid entsprechend 8,31 mg Memantin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 78,61 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). 1 Filmtablette enthält 20 mg Memantinhydrochlorid entsprechend 16,62 mg Memantin. **Sonstige Bestandteile:** 10 mg-Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. 20 mg-Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid schwarz (E 172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; Andere Antidementiva; **ATC-Code:** N06DX01 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 01/2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Calmolan retard 0,26/0,52/1,05/2,10/3,15 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 0,375/0,75/1,5/3/4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 0,26/0,52/1,05/2,10/3,15 mg Pramipexol. **Sonstige Bestandteile:** Hypromellose 2208, dibasisches Calciumphosphat (wasserfrei), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Calmolan retard ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist; **ATC-Code:** N04BC05 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 0,26 mg: 10 Stück; 0,52/1,05/2,10 mg: 10 und 30 Stück; 3,15 mg: 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 08/2013

Den Alltag unter Kontrolle



Calmolan®

Retard

Pramipexol



Bei Morbus Parkinson

- Nur 1 Tablette täglich
- Äquivalente Palette zum Erstanbieter

– 47% Kostenersparnis¹

- Auch unretardiert verfügbar (Calmolan®)

GEROT  LANNACH

Ihr **österreichischer** Partner