

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie

K. Ungersböck

NEUROLOGIE

**Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen
Morbus Parkinson**

R. Katzenschlager

NEUROCHIRURGIE

**Behandlung spinaler enterogener Zysten:
Fallbeispiele und Literaturübersicht**

A. Younsi et al.

PSYCHIATRIE

Psychiatrische Erkrankungen und Wirtschaftskrisen

G. Berghofer, G. Psota

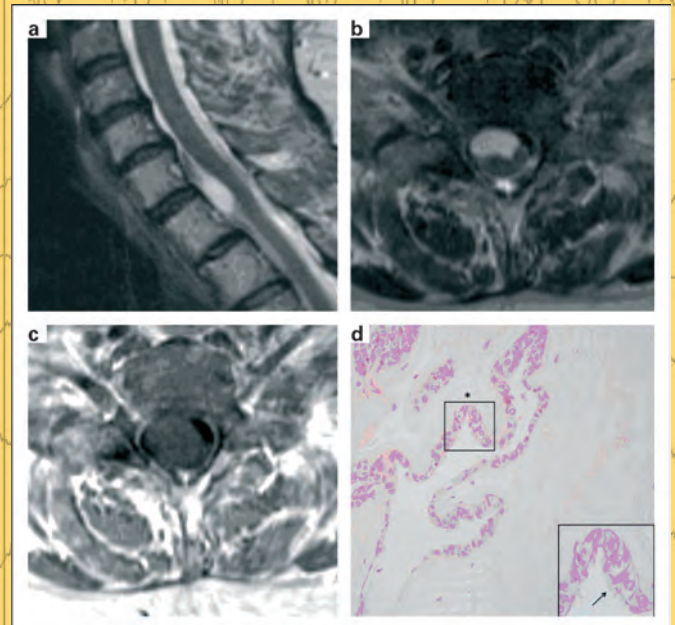
News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

**Chronische Migräne: Therapie, Therapieresistenz
und Neuromodulation – Ein Konsensus-Statement**

Für Sie gelesen

Pharma-News



www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

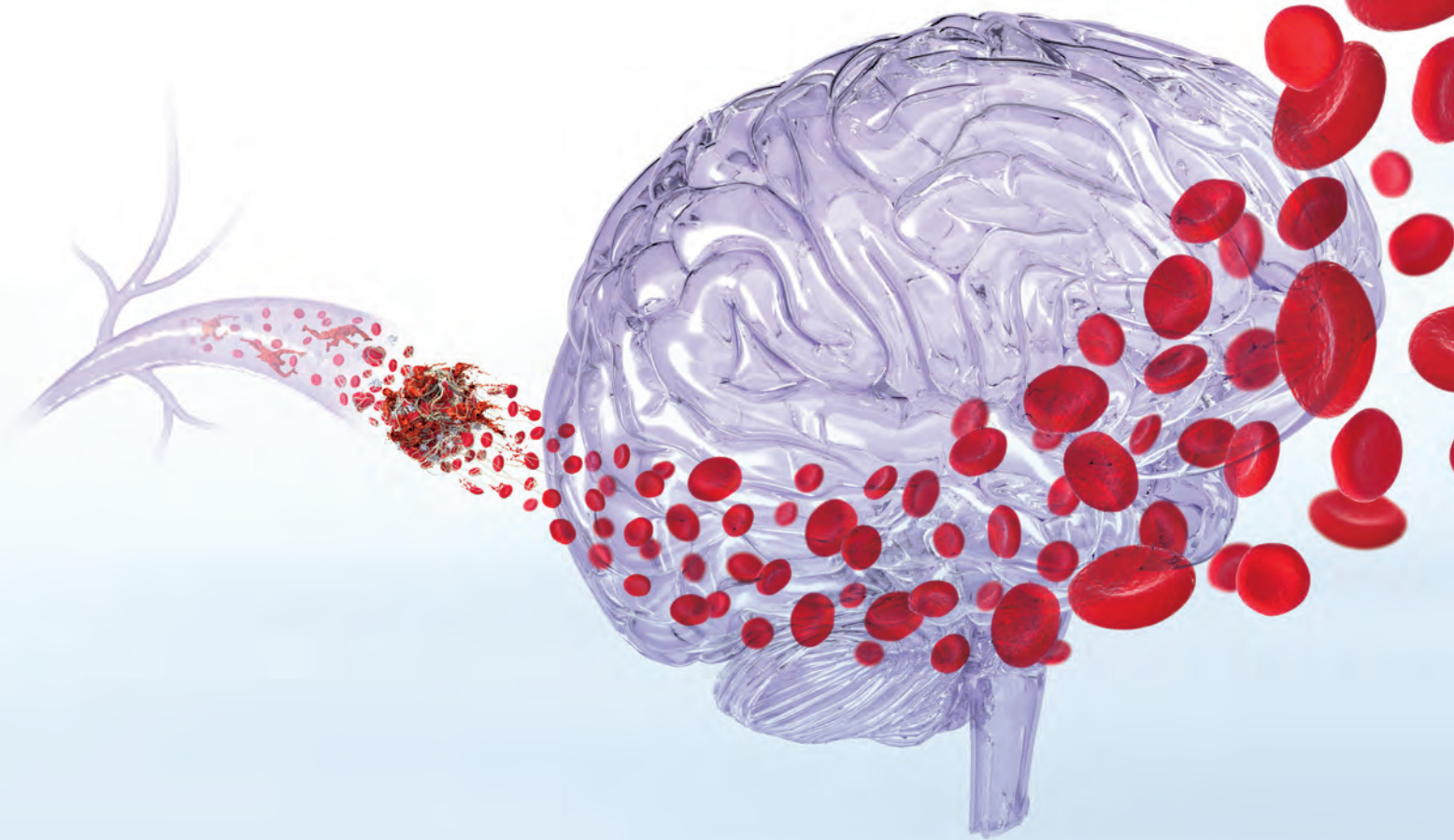


Science For A Better Life

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
L.AT.05.2014.0424

Fachkurzinformation siehe Seite 174

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie	
Meningeome: Eine heterogene Tumorerkrankung	127
K. Ungersböck	
NEUROLOGIE	
Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson	129
R. Katzenschlager	
NEUROCHIRURGIE	
Behandlung spinaler enterogener Zysten: Fallbeispiele und Literaturübersicht	137
A. Younsi, L. Schweizer, A. W. Unterberg, C. S. Jung	
PSYCHIATRIE	
Psychiatrische Erkrankungen und Wirtschaftskrisen	147
G. Berghofer, G. Psota	
RUBRIKEN	
News-Screen Neurologie	154
News-Screen Psychiatrie	158
Chronische Migräne: Therapie, Therapieresistenz und Neuromodulation – Ein Konsensus-Statement	163
Für Sie gelesen	171
Pharma-News	175
Impressum	176

Titelbild: Aus: Younsi A. et al., S. 139, Abb. 1. **(a)** MRT der HWS in T2-Gewichtung, sagittale Schnittführung. Hyperintense Zyste auf Höhe HWK7/BWK1. **(b)** MRT der HWS in T2-Gewichtung, axiale Schnittführung: hyperintense Zyste intradural, extramedullär, ventral des Myelons. **(c)** MRT der HWS in T1-Gewichtung, axiale Schnittführung: isointense Zyste ventral des Myelons. **(d)** HE-Färbung der enterogenen Zyste mit kubischen Epithelzellen auf einer Basalmembran. (* vergrößertes Areal mit Zilien [Pfeil; Vergrößerung 200×, Inlet 400×]).

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln

Th. Berger, Innsbruck

H. Binder, Wien

Th. Brücke, Wien

M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien

C. Geretsegger, Salzburg

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

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

Für Ihre Parkinson-Patienten ist
die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

Meningeome: Eine heterogene Tumorerkrankung



Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck

Am 9. und 10. Oktober dieses Jahres findet die 50. nationale Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie im Museumsquartier in Wien statt. Im Rahmen dieses Kongresses feiern wir das 50-jährige Gründungsjubiläum der Neurochirurgischen Universitätsklinik

Wien in einer gemeinsamen wissenschaftlichen Sitzung der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie (ÖGNC) mit der World Akademie of Neurological Surgery (WANS). Diese Jubiläen sind für uns Neurochirurgen in Österreich Anlass zu Rückblick und Bestandsaufnahme sowie zur Präsentation aktueller neurochirurgischer Forschungsschwerpunkte entsprechend den Zielen und Statuten unserer Gesellschaft. Herr Univ.-Prof. Dr. Engelbert Knosp, Vorstand der Universitätsklinik für Neurochirurgie an der Medizinischen Universität Wien, hat als Tagungspräsident mit dem Topic „Meningeome“ ein aktuelles und wissenschaftlich hoch interessantes Thema für diese Jahrestagung gewählt.

Meningeome stellen den zahlenmäßig größten Anteil der ZNS-Tumore dar. Sie werden nach dem aktuellen WHO-Graduierungssystem klassifiziert, wobei 80–90 % der Tumore histologisch benigne sind. Diese scheinbar günstige Situation wird allerdings durch eine erstaunliche Heterogenität im biologischen Verhalten und klinischen Verlauf relativiert. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Zufallsbefunden bis zu aggressiv verlaufenden malignen Tumorerkrankungen, die eine Herausforderung an die aktuelle Therapie wie auch laufende klinische Forschung darstellen.

Als hinreichend evidenzbasiert im Hinblick auf Langzeitergebnisse und Rezidivrate gilt die komplette chirurgische Resektion, soweit diese möglich ist. Aber eben dieses Therapieziel wird oft durch die mit der Tumorlokalisation verbundene hohe Morbiditätsrate eingeschränkt, wenn Meningeome die Schädelbasis, den Sinus cavernosus, die Pyramidenspitze oder den Sinus sagittalis superior infiltrieren bzw. die Hirnnerven und basalen Hirngefäße umwachsen. Für inkomplett resezierte Meningeome, für Tumorrezidive oder Patienten mit relevanter Komorbidität wurde in zahlreichen Studien der hohe Stellenwert stereotaktischer Radiochirurgie als ergänzende Behandlungsmodalität mit verschiedenen Methoden wie dem Gamma-Knife, Cyber-Knife oder Linac nachgewiesen.

Ergebnisse systemischer alternativer Therapiestudien für inoperable Meningeome oder WHO-Grad-II- und -III-Meningeome liegen bislang nur für kleine Kollektive, meist als Phase-2-Studien, vor. Auch die Behandlungsergebnisse mit Mifepriston (RU486) waren trotz eines hohen Anteils an Progesteronrezeptor-positiven Meningeomen zunächst nicht ermutigend. Erst jüngere Studien, allerdings an sehr kleinen Patientengruppen, scheinen einen stabilisierenden therapeutischen Effekt von Mifepriston und auch Tamoxifen erkennen zu lassen.

Die Wirksamkeit von Interferon- α und Somatostatin bei Rezidiven vorbehandelter oder nicht resezierbarer Meningeome an kleinen Patientenkollektiven berechtigt zu weiteren Studien, wobei die Patientenselektion ein wesentliches Kriterium darstellen wird.

Es ist davon auszugehen, dass uns die Tumorerkrankung der Meningeome in Zukunft noch stärker beschäftigen wird, da die Inzidenz dieser Erkrankung mit steigendem Lebensalter zunimmt. Die zunehmende Lebenserwartung in unserer Gesellschaft lässt erwarten, dass auch der Anteil von Patienten mit komplexen Komorbiditäten ebenfalls zunehmen wird. Unser diesjähriges Kongresssthema ist somit auch eine Aufforderung an unser Gesundheitssystem und Ressourcenplanung, dieser zu erwartenden Perspektive Rechnung zu tragen.

Weiterführende Literatur:

- Black P, Kathiresan S, Chung W. Meningioma surgery in the elderly: a case-control study assessing morbidity and mortality. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1013–6.
- Di Maio S, Ramanathan D, Garcia-Lopez R, et al. Evolution and future of skull base surgery: the paradigm of skull base meningiomas. *World Neurosurg* 2012; 78: 260–75.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 565: 801–6.
- Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, et al. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2269–76.
- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1455–65.
- Starke RM, Williams BJ, Hiles C, et al. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 116: 588–97.
- Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on Meningiomas. *Oncologist* 2011; 16: 1604–13.
- Swinnen LJ, Rankin C, Rushing EJ, et al. Phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2063.
- Touat M, Lombardi G, Farina P, et al. Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the anti-progesterone receptor agent mifepristone (RU486). *Acta Neurochir* 2014; Jul 31. [E-pub ahead of print].

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck, St. Pölten
Editor Neurochirurgie

*Wenn orales Levodopa motorische
Fluktuationen nicht mehr kontrollieren kann...*

Duodopa®

Ändern Sie die Art der Verabreichung von Levodopa



*Die kontinuierliche
Duodopa®
Infusionstherapie
hilft, motorische
Fluktuationen
zu reduzieren.¹*

Indikation

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit ausgeprägten Fluktuationen und Dyskinesien, wenn andere Therapie-Kombinationen nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen führen.

abbvie

Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson

R. Katzenschlager

Kurzfassung: Derzeit stehen bei der Parkinson-Erkrankung noch keine Interventionen zur Verfügung, die die Krankheitsprogression nachweisbar beeinflussen. Dennoch können Medikamente zu einer wesentlichen symptomatischen Besserung führen. In fortgeschrittenen Stadien treten jedoch bei der Mehrzahl der Betroffenen motorische Wirkschwankungen und Dyskinesien (unfreiwillige Überbewegungen) auf. Levodopa behält seinen Platz als effektivste dopaminerge Ersatztherapie, auch aufgrund seiner relativ günstigen Verträglichkeit beim fortgeschrittenen M. Parkinson. Individuell abgestimmt können Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-Hemmer und Amantadin zum Einsatz kommen. Bei therapierefraktären motorischen Komplikationen bestehen mit der kontinuierlichen subkutanen Apomorphintherapie, der intrajejunalen Infusion von Levodopa sowie den stereotaktischen Eingriffen weitere Optionen.

Die Krankheit ist zudem durch nichtmotorische Probleme gekennzeichnet, deren Bedeutung für die Patienten erst in den vergangenen Jahren

erkannt wurde; im Vordergrund stehen neuropsychiatrische und autonome Störungen. Dazu kommen in vielen Fällen motorische, aber nicht dopaminerge Probleme wie Gleichgewichtsstörung, Rumpffehlhaltung und Dysarthrie. Diese können die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen, die therapeutischen Möglichkeiten sind noch immer sehr eingeschränkt.

Schlüsselwörter: M. Parkinson, Therapie, motorische Komplikationen

Abstract: Medical Treatment of Advanced Parkinson's Disease. Interventions that could halt disease progression are still lacking in Parkinson's disease (PD) but medical treatment may lead to considerable symptomatic improvement. However, as the disease progresses, the majority of patients develop motor fluctuations and dyskinesia (involuntary movements). Levodopa remains the mainstay of dopaminergic treatment due to its efficacy and relatively good tolerabil-

ity even at advanced stages of the illness. Individually adjusted combinations of dopamine agonists, COMT and MAO B inhibitors as well as amantadine may also be used. If motor complications become refractory to adaptations of oral treatments, options include continuous subcutaneous infusion of apomorphine, intrajejunal levodopa, and stereotactic surgical procedures.

In addition to motor problems, PD may be associated with a number of non-motor symptoms, which have only recently been recognised as important problems for PD patients. These include neuropsychiatric and autonomic disturbances. Moreover, non-dopaminergic motor problems often emerge in advanced disease, such as balance impairment, postural abnormalities, and dysarthria. These may greatly affect quality of life and treatment options remain limited.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (3): 129–36.

Key words: Parkinson's disease, treatment, motor complications

■ Einleitung

Bei der Parkinson-Erkrankung bestehen zahlreiche Möglichkeiten, den Dopaminmangel medikamentös auszugleichen und so für die meisten Betroffenen eine erhebliche Verbesserung der motorischen Symptome und der Lebensqualität zu erzielen. Dies kann über Jahre zu stabilem Ansprechen führen. Dennoch kann der zugrunde liegende neurodegenerative Prozess weiterhin nicht aufgehalten werden und bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten treten nach längerer Krankheitsdauer Komplikationen auf. Dazu gehören:

Motorische Komplikationen im engeren Sinne, also Änderungen im motorischen Ansprechen auf die Medikamente:

- Motorische Fluktuationen oder ON/OFF-Fluktuationen: Zu diesen Wirkschwankungen gehören *wearing off*, also eine merkbare Wiederkehr motorischer Probleme am Ende der Wirkdauer einzelner Dosen, und unvorhersehbare Schwankungen, z. B. fehlender oder stark verzögerter Wirkeintritt nach einer Einnahme. *Wearing off* entspricht dem Verschwinden der *long-duration response* auf Levodopa, einer langen Wirkung der Einzeldosen während der ersten Behandlungsjahre, deren Mechanismus nicht völlig geklärt

ist. Mit zunehmender Krankheitsdauer sind meist auch gastrointestinale Resorptionsunregelmäßigkeiten an der unzuverlässigen Wirkung von Einzeldosen beteiligt.

- Dyskinesien: Dies sind unfreiwillige Überbewegungen, meist choreatisch, aber auch dyston, die während der Medikamentenwirkdauer meist deutlicher an der vom Parkinsonismus stärker betroffenen Körperseite auftreten. Biphasische Dyskinesien sind seltener und bestehen während des An- und Abflutens der Medikamentenspiegel. Dystone Verkrampfungen im OFF (z. B. Füße und Zehen betreffend) können schmerzhaft sein.

Das Auftreten motorischer Komplikationen hängt von mehreren Faktoren ab: Das Alter des Patienten zu Krankheitsbeginn sowie das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Neuronenverlustes spielen eine entscheidende Rolle; so wurden Dyskinesien bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter in nahezu 100 % beobachtet. Auch Art und Dosierung der Antiparkinson-Medikation tragen zum Risiko bei. Daten aus Tierversuch und Klinik deuten auf eine Bedeutung einer unphysiologischen pulsatilen Wirkweise durch kurz wirksame Medikamente hin.

Das Auftreten motorischer Komplikationen bedeutet in den meisten Fällen den Beginn einer Phase, in welcher die medikamentöse Einstellung zunehmend schwieriger wird und ganz auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden muss.

Nichtdopaminerge, aber ebenfalls die Motorik betreffende Probleme: Diese sprechen auf dopaminerge Therapie nicht oder kaum an. Dazu gehören Gleichgewichtsstörung mit Stürzen, Freezing im ON, Dysarthrie und Rumpffehlhaltung-

Eingelangt am 8. Jänner 2014; angenommen nach Revision am 28. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 18. März 2014

Aus der Neurologischen Abteilung und dem Karl-Landsteiner-Institut für neuroimmunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung und Karl-Landsteiner-Institut für neuroimmunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: regina.katzenschlager@wienkav.at

gen wie Camptocormie. Diese Beschwerden können das klinische Bild vollständig bestimmen, entziehen sich aber größtenteils noch immer einer verlässlichen Behandelbarkeit.

Nichtmotorische Komplikationen: Dazu zählen unter anderem: kognitive Beeinträchtigung, Halluzinose, Depression, impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörungen, autonome Störungen wie Blasenstörung, Obstipation, erektile Dysfunktion, orthostatische Dysregulation, Schlafstörungen und Schmerzen.

Zwar können viele nichtmotorische Probleme sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten, auch Jahre vor Beginn der typischen motorischen Symptome, dennoch nimmt die Zahl nichtmotorischer Probleme, mit denen Patienten zu kämpfen haben, im Verlauf zu.

Darüber hinaus entwickeln viele Patienten mit motorischen Fluktuationen speziell mit dem OFF assoziierte nichtmotorische Symptome, wie Angst, langsames Denken, Depression, Schmerzen oder autonome Symptome. Dies wird von den Betroffenen nicht immer spontan erkannt und muss manchmal gezielt erfragt werden, z. B. mit der Formulierung, ob es Symptome gibt, die regelmäßig durch die Einnahme von Parkinson-Medikamenten gebessert werden. In manchen Fällen (gastrointestinale Symptome, Sensibilitätsstörungen, Schmerz) kann die Diagnose nichtmotorischer Fluktuationen erst nach Ausschluss anderer organischer Ursachen gestellt werden.

Nach langjähriger Krankheitsdauer stellen nichtmotorische Symptome ein größeres Problem für Lebensqualität und Management dar als motorische Fluktuationen und Dyskinesien.

■ Medikamentöse Therapieoptionen beim fortgeschrittenen M. Parkinson

Levodopa

Levodopa ist (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) auch ca. 50 Jahre nach seiner Einführung die wirksamste Substanz unter den Parkinson-Medikamenten. In fortgeschrittenen Stadien des M. Parkinson behält Levodopa seinen Stellenwert vor allem aufgrund seines relativ günstigen Verträglichkeitsprofils auch bei Vorliegen von neuropsychiatrischen Komplikationen oder orthostatischer Hypotonie.

Seine Wirksamkeit auf die motorischen Kardinalsymptome des M. Parkinson (Bradykinesie, Tremor, Rigor) bleibt auch nach langer Krankheitsdauer in vollem Umfang erhalten. Die Schwierigkeiten der Levodopa-Langzeittherapie ergeben sich einerseits aus motorischen Komplikationen und andererseits aus Problemen, die schon primär nicht auf Levodopa ansprechen.

Slow-release- (CR-) Präparate

Slow-release- (CR-) Präparate können bei *wearing off* manchmal mit Erfolg eingesetzt werden und zu einer längeren Wirkdauer der Einzeldosen führen. Allerdings ist die gastrointestinale Resorption dieser Präparate (um ca. 30 %) geringer als bei Standard-Levodopa und weniger zuverlässig, was zu einem weniger gut kalkulierbaren klinischen Effekt führen kann. Die Vergleichsstudien waren meist klein und lassen aufgrund des Studiendesigns keine sicheren Aussagen zu, zeigten

aber meist keinen oder nur einen geringen Vorteil gegenüber Standard-Levodopa [1, 2].

Lösliche Levodopa-Präparate

Lösliche Levodopa-Präparate haben den Vorteil eines raschen und meist sehr zuverlässigen Wirkeintritts, was bei plötzlich oder überraschend eintretenden OFF-Phasen und unangenehmen OFF-Symptomen wie schmerzhaften Dystonien von Vorteil sein kann. Lösliches Levodopa kann auch als erste Dosis nach dem Aufwachen hilfreich sein, um schneller das morgendliche OFF zu beenden.

Dopaminagonisten

Die in Österreich zur Verfügung stehenden Substanzen sind Ropinirol, Pramipexol und das transdermale Rotigotin sowie unter den ergolinen Agonisten Bromocriptin und Cabergolin. Für alle stehen ausreichend Daten zur Verfügung, was die Wirksamkeit in der Indikation motorische Fluktuationen betrifft [1–3]. Alle oralen und transdermalen Dopaminagonisten sind schwächer wirksam als Levodopa. Sie führen aber in der Additivtherapie zusammen mit Levodopa zu einer signifikanten Verlängerung der täglichen ON- und Verkürzung der OFF-Zeit [1–3]. Die Wahl eines bestimmten Agonisten richtet sich nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit. Allerdings werden ergoline Agonisten nur mehr mit großer Zurückhaltung als zweite Wahl eingesetzt, weil sie zu restriktiven Herzklappenveränderungen führen können [4].

Die retardierten Formen von Pramipexol und Ropinirol sind gleich wirksam wie ihre Standardpräparate und bieten – ebenso wie das transdermale Rotigotin – den Vorteil einer 1× täglichen Anwendung [5–7].

Nebenwirkungen

An klinisch relevanten Nebenwirkungen ist aufgrund des erhöhten dopaminergen Angebots eine Zunahme bereits bestehender Dyskinesien oder deren Neuauftreten möglich. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind neuropsychiatrische Symptome; Halluzinationen fanden sich in den meisten Studien signifikant häufiger als unter Levodopa. Impulskontrollstörungen sind eng mit Dopaminagonistentherapie assoziiert und können auch bei Gabe niedriger Dosen auftreten [8]. Übelkeit, orthostatische Kreislaufdysregulation sowie Beinödeme sind möglich. Episoden ungeplanten Einschlafens tagsüber sind bei allen Dopaminagonisten beobachtet worden, was Auswirkungen auf die Fahrtauglichkeit haben kann und worüber alle Patienten aufgeklärt werden müssen. Transdermal appliziertes Rotigotin kann zu lokaler Hautunverträglichkeit führen.

COMT-Hemmer

Catechol-O-Methyl-Transferase- (COMT-) Hemmer wirken über die Blockade eines der peripheren Abbauwege von Levodopa und bewirken dadurch seine längere Verfügbarkeit. Während sich die Halbwertszeit verlängert, kommt es zu keiner Verzögerung des Wirkeintritts und nur zu geringer Erhöhung der Maximalspiegel.

Entacapon

Entacapon hat eine ähnliche Wirkdauer wie Levodopa und wird daher immer zugleich mit Levodopa verabreicht, üblicherweise in Form einer Dreifachkombination mit Carbidopa.

Die tägliche ON-Dauer war in mehreren randomisiert-kontrollierten 6-Monats-Studien [1–3, 9] signifikant verlängert bei entsprechender Verkürzung der OFF-Dauer. Die durchschnittlichen UPDRS-Werte für Motorik und Aktivitäten des täglichen Lebens waren signifikant besser als mit Placebo [1–3, 9].

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen umfassen eine verstärkte Levodopa-Wirkung: Übelkeit, Müdigkeit, Orthostaseneigung sowie Zunahme oder Neuauftreten von neuropsychiatrischen Problemen. Bei ca. 25–50 % der Patienten wird eine Zunahme oder ein Neuauftreten von Dyskinesien beobachtet. In diesem Fall sollte zunächst die Levodopa-Dosis reduziert werden. In etwa 3–4 % kommt es zu ausgeprägter Diarrhö, sodass das Medikament abgesetzt werden muss; eine neuerliche Verschreibung zu einem späteren Zeitpunkt ist dann nicht sinnvoll. Sehr häufig ist eine Harnverfärbung, die von manchen Patienten als inakzeptabel empfunden wird.

Tolcapon

Tolcapon ist – soweit sich aus indirekten Vergleichen ableiten lässt – möglicherweise stärker wirksam als Entacapon [10]. Seine Zulassung war eine Zeit lang in der EU suspendiert aufgrund von seltener, aber in 3 Fällen letaler Hepatotoxizität, ist aber bei ansonsten refraktären Fluktuationen unter genauer Einhaltung von Leberkontrollen und Absetzregeln wieder verschreibbar.

Monoaminoxidase-B- (MAO-B-) Hemmer

Diese Substanzen blockieren einen der zentralen Abbaupfade von Dopamin und führen so zu vermehrtem dopaminergem Angebot. Vor allem in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen ist grundsätzlich das Risiko eines Serotonin-Syndroms zu bedenken.

Rasagilin

Rasagilin ist die neuere Substanz und hat daher robustere Studiendaten, auch zur Wirkung bei motorischen Fluktuationen: Zwei große placebokontrollierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion der täglichen OFF-Dauer (um 0,8 bzw. 0,9 Stunden für Placebo bereinigt), wobei nur in einer eine Zunahme der ON-Zeit mit Dyskinesien auftrat [11, 12]. Die Verträglichkeit ist am Allgemeinen sehr gut; mögliche unerwünschte Wirkungen sind Verstärkung von Dyskinesien und gastrointestinale Symptome; eine neuropsychiatrische Verschlechterung kann in seltenen Fällen auftreten.

Selegilin

Selegilin wurde vorwiegend beim frühen und unkomplizierten M. Parkinson untersucht. Das sublingual lösliche Präparat ist nicht mehr erhältlich, orales Selegilin hat keine Daten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit auf motorische Fluktuationen [1, 3]. Ob das Risiko neuropsychiatrischer Probleme höher liegt als bei Rasagilin (etwa aufgrund des Abbaus zu Amphetaminderivaten), ist aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht sicher zu beantworten.

Amantadin

Der Wirkmechanismus ist nicht zur Gänze aufgeklärt. Im Vordergrund steht eine antiglutamaterge Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor; daneben gibt es Hinweise

auf eine Hemmung der synaptischen Wiederaufnahme und vermehrte Freisetzung von Levodopa und eine anticholinerge Wirkkomponente.

Die meisten Studien zur motorischen Wirksamkeit datieren aus Zeiten vor gut kontrollierten randomisierten Designs, sind aber ausreichend, um eine mäßige, im Vergleich zu Placebo signifikant deutlichere motorische Besserung zu belegen. Bei motorischen Fluktuationen ist die Evidenzlage widersprüchlich mit mäßiggradiger, aber signifikanter OFF-Reduktion in einer randomisierten Studie und Fehlen eines Effekts in einer anderen.

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien fanden eine signifikante Besserung von Dyskinesien unter Amantadin: Eine tägliche Dosis von ca. 300 mg führte zu einer 50%igen Reduktion [13–16]. Diese Wirkung bleibt über zumindest ein Jahr erhalten, wie eine Studie zeigte, in der Patienten zu einer weiter bestehenden Amantadin-Medikation oder Placebo randomisiert wurden und Dyskinesien sich nur in der Placebogruppe signifikant verschlechterten [16].

Amantadin nimmt somit insofern eine Sonderstellung ein, als es sich dabei (neben Clozapin) um die einzige, oral verabreichbare Substanz handelt, die zu einer signifikanten Reduktion von Dyskinesien führen kann, ohne die Motorik zu verschlechtern, sondern die im Gegenteil auch die motorischen Symptome positiv beeinflusst. Daher sollte vor invasiven Maßnahmen bei dyskinetischen Patienten ein Therapieversuch mit Amantadin erwogen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

Nebenwirkungen

Diese entsprechen einerseits den typischen Nebenwirkungen dopaminerger Substanzen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Beinödeme. Amantadin scheint häufiger als andere in der Parkinson-Therapie verwendete Medikamente zu kutanen Nebenwirkungen zu führen (Hautausschläge, Livedo) und bringt auch ein klinisch relevantes Risiko mit sich, neuropsychiatrische Symptome auszulösen oder zu verschlechtern. Dies ist auch unbedingt zu bedenken, wenn Amantadin intravenös eingesetzt werden soll, weil es bei älteren Patienten und perioperativ häufig zu neuropsychiatrischer Verschlechterung führt und bei kognitiver Beeinträchtigung kontraindiziert ist.

Anticholinergika

Die Studien stammen zum größten Teil aus der Zeit vor heutigen Standards und belegen zwar ausreichend die Wirksamkeit auf die Parkinson-Motorik, Daten zu motorischen Komplikationen liegen aber nicht vor. Der Einsatzbereich dieser Substanzgruppe ist stark limitiert durch ihr Sicherheitsprofil: Kognitive Verschlechterung wurde nicht nur bei bestehender Demenz gezeigt und ist bei älteren Patienten häufiger. Bei neuropsychiatrischen und kognitiven Problemen sind diese Medikamente kontraindiziert. Zu den peripheren anticholinergen Effekten gehören Obstipation, Mundtrockenheit, Harnverhalten, Herzrhythmusstörungen und erhöhtes Risiko bei Glaukom und Prostatahyperplasie. Bei abruptem Absetzen kann es zu Rebound mit motorischer Verschlechterung kommen. Prinzipiell ist der Einsatz von Anticholinergika zwar bis zu mittle-

ren Krankheitsstadien möglich, ihr Stellenwert ist aber sehr in den Hintergrund gerückt.

Atypische Neuroleptika als Antidyskinetika

Die „typischen“ Neuroleptika dämpfen zwar Dyskinesien, führen jedoch zu inakzeptabler motorischer Verschlechterung; dies gilt auch für die meisten neueren Substanzen wie Olanzapin. Bei Quetiapin fand sich in niedriger Dosis kein antidyskinetischer Effekt [17]. Für Clozapin wurde eine antidyskinetische Wirksamkeit in einer randomisierten placebokontrollierten Studie nachgewiesen, allerdings ist die praktische Handhabung durch das Risiko einer Leukopenie und obligatorische Blutbildkontrollen eingeschränkt [18].

■ Invasive medikamentöse Therapieformen bei motorischen Komplikationen

Patienten mit motorischen Fluktuationen, die auf Adaptationen der oralen/transdermalen Medikation nicht ausreichend ansprechen, z. B. weil jede Dosiserhöhung Dyskinesien verschlechtert, können von einer kontinuierlichen Verabreichung dopaminergischer Substanzen mittels eines Pumpensystems profitieren. Dafür stehen Levodopa intrajeunal und der Dopaminagonist Apomorphin subkutan zur Verfügung. Bei diesen Verabreichungsformen wird das Prinzip der intermittierenden Rezeptorstimulation verlassen. Dies wirkt sich – wie vom theoretischen Hintergrund her zu erwarten – auch in der praktischen Anwendung in einer Reduktion sowohl von Fluktuationen als auch von Dyskinesien aus.

Prinzipiell dieselbe Indikation besteht für die tiefe Hirnstimulation von Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus, welche nicht Gegenstand dieser Zusammenfassung ist. Im Vergleich zur Hirnstimulation bestehen für die beiden Pumpenverfahren jedoch wesentlich weniger Kontraindikationen, so gibt es etwa keine Altersgrenze. Gleichgewichtsstörungen und kognitive Einschränkung sind keine absoluten Kontraindikationen. Wenn das soziale Umfeld und die Betreuung gewährleistet sind, ist auch bei leicht bis mäßig dementen Personen ein Versuch mit intrajeunalem Levodopa möglich, während Apomorphin als Dopaminagonist ein höheres Risiko einer kognitiven Unverträglichkeit mit sich bringt.

Intrajeunales Levodopa

Levodopa kann mittels einer äußerlich getragenen Pumpe in Gelform kontinuierlich direkt an den Ort seiner Resorption, das Jejunum, appliziert werden. Dies wird zumeist während der Tagesstunden durchgeführt. Damit werden die bei Parkinson-Patienten häufig verzögerte Magenentleerung und die davon abhängige verminderte Levodopa-Aufnahme umgangen.

Mehrere offene und kleine randomisierte Studien [19, 20] hatten eine gute Wirkung dieser Verabreichungsform von Levodopa gezeigt. Dies konnte nun in einer großen placebokontrollierten Studie mit *Double-dummy*-Design eindeutig nachgewiesen werden, die neben einer deutlichen Reduktion der täglichen OFF-Dauer um 1,9 Stunden mehr als Placebo (4,04 versus 2,14 Stunden) auch eine signifikante Zunahme der ON-Zeit ohne störende Dyskinesien in derselben Größenordnung zeigte [21].

Die Therapie macht das Setzen einer PEG-Sonde erforderlich und ist mit den entsprechenden, möglichen lokalen Komplikationen einschließlich Peritonitis assoziiert. Eine gute lokale Expertise und die Zusammenarbeit mit einer gastroenterologischen Abteilung sind erforderlich, um technischen Problemen rasch begegnen zu können. Weitere, mögliche unerwünschte Wirkungen sind Gewichtsverlust sowie ein erhöhtes Risiko von Polyneuropathien. Kontrolle und gegebenenfalls Substitution von Vitamin B₁₂ oder Folat sowie eine elektrophysiologische Basisuntersuchung sind zu empfehlen.

Apomorphin

Apomorphin hat eine Sonderstellung unter den Dopaminagonisten, da es als einziger Agonist eine ebenso starke Wirkung auf die motorischen Parkinson-Symptome aufweist wie Levodopa; andererseits muss es aufgrund geringer oraler Bioverfügbarkeit parenteral verabreicht werden.

Intermittierende subkutane Injektionstherapie

Die Bioverfügbarkeit erreicht subkutan fast 100 %. Die Wirkung tritt nach 5–20 Minuten ein, hält für durchschnittlich 40 Minuten an und wurde in placebokontrollierten Studien nachgewiesen [22, 23]. Diese Therapie eignet sich bei Fluktuationen, wenn möglichst rasch der OFF-Zustand beendet werden soll, und z. B. bei OFFs mit unangenehmen Symptomen wie Dystonie. Der Effekt beim einzelnen Patienten ist gleich wie der Levodopa-Effekt sowohl in Bezug auf die Besserung der Motorik als auch auf Dyskinesien. Daher muss bei Patienten mit *Peak-dose*-Dyskinesien die Indikation sehr vorsichtig gestellt werden. In Abhängigkeit von der Anzahl der täglich verabreichten Injektionen finden sich in der Literatur Reduktionen der täglichen OFF-Zeit von rund 50 % [24].

Kontinuierliche subkutane Infusionstherapie

Die Applikation erfolgt meist während des ganzen Wachtages; in manchen Fällen kommt auch eine 24-Stunden-Verabreichung infrage. Es existieren derzeit keine Daten aus randomisierten Studien zur Apomorphin-Infusion. In zahlreichen offenen Studien berichten Zentren von einer mindestens 50%igen Reduktion der OFF-Zeit [25–28]. Im Gegensatz zur intermittierenden Injektionstherapie konnten in unkontrollierten Studien zudem bei Patienten, die eine wesentliche Reduktion der oralen Medikamente oder sogar Apomorphin-Monotherapie tagsüber erreichen, auch beträchtliche Verbesserungen der Dyskinesien erzielt werden [27, 28]. Eine langdauernde Therapie scheint zu keiner wesentlichen Steigerung der mittleren täglichen Dosis zu führen. Die Studien, die über deutliche Dyskinesiereduktion berichteten, verwendeten meist mittlere Tagesdosen von rund 100 mg.

Nebenwirkungen

Hautreaktionen sind häufig, aber meist mild bis mäßiggradig ausgeprägt. Dazu gehören Rötungen und subkutane Knotenbildungen, selten Ulzerationen oder Abszesse. Hygienemaßnahmen und eine häufige Rotation der Einstichstelle sind notwendig; Massagen, stärkere Verdünnung des Medikaments oder therapeutischer Ultraschall können empfohlen werden. Hämolytische Anämie ist eine seltene (< 1 %) Nebenwirkung [25] und macht Kontrollen des Blutbildes (und gegebenenfalls anderer Parameter) erforderlich. Wie andere Dopaminagonisten kann Apomorphin neuropsychiatrische Symptome

einschließlich Impulskontrollstörungen hervorrufen. Ob diese im Vergleich zu oralen Agonisten häufiger sind, kann derzeit nicht beantwortet werden [29]. Dopaminerge Dysregulation kann ebenso wie unter Levodopa auftreten. Übelkeit zeigt meist Spontanremission und spricht auf die Blockade peripherer Dopaminrezeptoren mit Domperidon an. Dies wird allerdings mit einer möglichen QT-Verlängerung in Zusammenhang gebracht und soll daher nur so kurz und niedrig dosiert wie notwendig angewendet werden (bis zu 60 mg/d).

Praktisches Vorgehen bei motorischen Fluktuationen

1. Als Aminosäure konkurriert Levodopa mit anderen Aminosäuren aus proteinhaltiger Nahrung um den intestinalen Transportmechanismus. Levodopa sollte deshalb mit möglichst großem zeitlichem Abstand von Mahlzeiten eingenommen werden. Eiweißreduzierte Nahrung wird im Allgemeinen nicht mehr empfohlen; ein reduzierter Eiweißgehalt einzelner Mahlzeiten des Tages kann sinnvoll sein.
2. Eine Umverteilung der Levodopa-Einnahmezeiten mit kürzeren Dosierungsintervallen ist zu erwägen. Die Aufspaltung der Dosen stößt oft an praktische Grenzen, je nach Lebensstil und Präferenz des Betroffenen.
3. Die Erhöhung zumindest einzelner Dosen Levodopa (zeitlich vor typischerweise auftretenden OFFs oder fehlendem Wirkeintritt, wie z. B. am Nachmittag) kann notwendig sein.
4. Eine Kombinationstherapie mit Substanzen, die die Levodopa-Wirkung verlängern oder ergänzen, ist anzustreben, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (COMT- und MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten, Amantadin). Die Kombination von COMT- und MAO-B-Hemmern führt zu einem additiven Effekt.
5. CR-Levodopa-Präparate können versucht werden; allerdings muss die Gesamtdosis meist um ca. 30 % gesteigert werden, zudem ist die gastrointestinale Resorption nicht so zuverlässig wie mit Standard-Levodopa-Präparaten; Fluktuationen können sich auch verschlechtern.
6. Lösliches Levodopa kann als Notfallpräparat eingesetzt werden. Für viele Patienten ist dies eine sinnvolle Ergänzung der ersten Morgenmedikation für einen schnelleren *kick start*.
7. Apomorphin kann als subkutane Injektion eingesetzt werden.
8. Bei refraktären OFFs kann eine Pumpentherapie auch ohne Dyskinesien sinnvoll sein, dies gilt für subkutanes Apomorphin ebenso wie für intrajejunales Levodopa. Darüber hinaus ist die Notwendigkeit sehr häufiger Apomorphin-Injektionen – auch wenn jede einzelne zu gutem Ansprechen führt – eine Indikation für eine der Pumpentherapien.
3. Biphaseische Dyskinesien sind schwieriger zu managen. Gelegentlich hilft eine Erhöhung der Einzeldosen, um den Levodopa-Spiegel möglichst rasch über das mit Dyskinesien assoziierte Niveau zu heben. Allerdings haben in der Praxis viele Patienten gleichzeitig *Peak-dose*-Dyskinesien, welche dadurch verstärkt werden können.
4. Amantadin hat als einziges orales Antiparkinson-Mittel eine direkt antidyskinetische Wirkung. Ein Versuch sollte gemacht werden (Dosis mindestens 300 mg täglich bei guter Verträglichkeit), solange keine Kontraindikationen wie neuropsychiatrische Probleme bestehen.
5. Clozapin kann bei sonst refraktären Dyskinesien versucht werden (z. B. 25–50 mg/d), es muss aber das Risiko einer Leukopenie bedacht werden, Blutbildkontrollen laut Fachinformation sind obligatorisch.
6. Apomorphin in der kontinuierlichen subkutanen und Levodopa in der intrajejunalen Verabreichungsform stehen als aufwendigere, aber oft wirksame Behandlungsmöglichkeiten für motorische Fluktuationen und Dyskinesien zur Verfügung.
7. Refraktäre Fluktuationen und Dyskinesien sind die grundsätzliche Indikation für stereotaktische Verfahren.

■ Nichtmotorische Probleme beim fortgeschrittenen M. Parkinson

Demenz, Halluzinose

Bis zu 80 % der Patienten entwickeln eine Demenz, dieses Risiko steigt mit dem Alter. Die Symptome sind Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie frontal-exekutive Funktionsstörungen. Eine zusätzliche Alzheimer-Pathologie findet sich häufig. Demenz und Psychose sind die stärksten Prädiktoren für eine Betreuung in einem Pflegeheim und stellen eine große Belastung für die Betreuer dar.

Cholinesterasehemmer

Eine große placebokontrollierte Studie mit Rivastigmin zeigte signifikante, aber mäßiggradige Verbesserungen von Kognition und neuropsychiatrischen Symptomen [30]. Donepezil erfüllte den primären Endpunkt nicht, zeigte aber Hinweise auf kognitive Besserungen [31].

Illusionäre Verkennungen, Halluzinationen (meist optisch) oder Wahn treten bei bis zu 70 % dementer Parkinson-Patienten auf, sind aber auch ohne Demenz möglich. Der folgende therapeutische Stufenplan ist zu empfehlen:

- Auslösende Faktoren beseitigen: z. B. Infektionen, Dehydratation
- Medikamentöse Faktoren berücksichtigen: Sedativa, Anxiolytika, Anticholinergika
- Absetzen von Antiparkinson-Mitteln mit hohem psychotogenem Risiko in folgender Reihenfolge: Anticholinergika, Amantadin, MAO-Hemmer, Dopaminagonisten, Levodopa ($\pm$ COMT-Hemmer). Dies bedeutet, dass Patienten mit psychotischen Symptomen in aller Regel nur mit Levodopa-Präparaten behandelt werden sollten.

Eine spezifisch antipsychotische Therapie kann erforderlich sein. Unter den Cholinesterasehemmern zeigte Rivastigmin eine signifikante antipsychotische Wirksamkeit ohne motorische Verschlechterung [30]. Donepezil zeigte keine signifi-

Dyskinesien

1. Bei *Peak-dose*-Dyskinesien, der bei weitem häufigsten Form, ist oft eine Verkürzung der Dosierungsintervalle mit kleineren Levodopa-Einzeldosen hilfreich. Um die Wirkdauer dieser einzelnen Dosen zu verlängern, können alle unter *wearing off* angeführten Maßnahmen getroffen werden. Sollten sich dabei die Dyskinesien verstärken, so sollte versucht werden, die Levodopa-Dosen zu reduzieren.
2. Oft ist es notwendig, zusätzliche Substanzen wie MAO-B- und COMT-Hemmer oder Dopaminagonisten zu reduzieren oder abzusetzen.

kante Änderung psychotischer Symptome. Bei floriden Symptomen sind Neuroleptika erforderlich, manchmal initial auch in Kombination mit Sedativa. Oft kann dies nur stationär durchgeführt werden. Neuroleptika können die Motorik verschlechtern, weshalb klassische grundsätzlich kontraindiziert sind. Zu atypischen Neuroleptika gibt es die robustesten Daten aus kontrollierten Studien für Clozapin, das zur Psychosebesse- rung ohne Verschlechterung des Parkinsonismus führt [32, 33]. Wegen des Risikos einer Agranulozytose ist jedoch ein engmaschiges Monitoring erforderlich. Quetiapin war in un- kontrollierten Studien wirksam, während 2 mittelgroße rando- misierte Studien (mit bis 200 mg/d) keine Wirksamkeit zeig- ten. Der Stellenwert von Quetiapin ist noch nicht eindeutig definiert, aber bei ausgeprägter Psychose ist es nicht als erste Wahl anzusehen. Olanzapin muss bei Parkinson-Patienten we- gen nachgewiesener negativer Wirkung auf die Motorik und fehlendem Wirkungsnachweis vermieden werden [33, 34]. Auch für Risperidon und Aripiprazol wurden motorische Ver- schlechterungen berichtet.

Depression

Eine Depression tritt bei etwa 40 % der Patienten auf und hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität. Klinisch unter- scheidet sie sich von der Depression bei ansonsten gesunden Personen z. B. durch mehr Angst und Reizbarkeit.

Randomisierte Studien zeigten eine Wirksamkeit von Sertra- lin, Paroxetin, Venlafaxin, Nortriptylin, Desipramin und Cita- lo- pram [34, 35]. Die klinische Praxis orientiert sich an den Er- fahrungen bei Depression ohne M. Parkinson, obwohl nicht gesichert ist, dass die pathophysiologischen Grundlagen ident sind. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer werden derzeit als Therapie der ersten Wahl angesehen. Trizyklika können zwar eingesetzt werden, sind aber gerade bei älteren Patienten durch anticholinerge Nebenwirkungen limitiert.

Es gibt zudem den Nachweis einer antidepressiven Wirkung von Pramipexol, die über die motorische Verbesserung hin- ausgeht [36]. Die Wirksamkeit von Lichttherapie (7500 Lux) wurde in einer placebokontrollierten Studie nachgewiesen [37].

Impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörun- gen

Repetitive impulsassoziierte Verhaltensstörungen beim M. Parkinson bleiben trotz schwerwiegender sozialer und psychi- scher Konsequenzen oft unterdiagnostiziert, weil sie nur sel- ten spontan berichtet werden. Es ist wichtig, an diese Mög- lichkeit zu denken und Patienten bzw. Angehörige gezielt zu befragen, um frühzeitig entgegenwirken zu können.

Impulskontrollstörungen

Unter Impulskontrollstörungen versteht man die Unfähigkeit, einem Impuls zu widerstehen, Handlungen auszuführen, die den Betroffenen oder ihrem Umfeld Schaden zufügen. Beim M. Parkinson werden hauptsächlich 4 etwa gleich häufige Im- pulskontrollstörungen beobachtet: Glücksspiel, Hypersexuali- tät sowie impulsartiges Geldausgeben und Essen. Es besteht eine deutliche Assoziation mit der Dopaminagonistentherapie [10]. Impulskontrollstörungen können auch beim frühen M. Parkinson auftreten.

Dopaminerges Dysregulationssyndrom

Das dopaminerge Dysregulationssyndrom ist eine Komplika- tion des fortgeschrittenen M. Parkinson, bei der eine Sub- stanzabhängigkeit bezüglich stark wirksamer dopaminerges Medikamente auftritt, meist Levodopa, aber auch Apomor- phin betreffend, in Verbindung mit Verhaltensauffälligkeiten. Die Therapie ist schwierig und besteht in Versuchen einer Do- sisreduktion und -kontrolle sowie psychosozialen Maßnah- men [38].

Punding

Punding ist eine Verhaltensauffälligkeit, die aus repetitiven, scheinbar sinnvollen, aber exzessiv ausgeübten Tätigkeiten besteht, die oft in Zusammenhang mit einem früheren Be- ruf oder Hobby stehen (putzen, sammeln, ordnen, reparie- ren, Computer). Die Häufigkeit hängt mit der dopaminergen Gesamtdosis und einer eventuellen Dopaminagonistenthera- pie zusammen. Die Behandlung besteht aus der Reduktion der dopaminergen Medikation, Absetzen von Bedarfsmedikation und gegebenenfalls atypischen Neuroleptika und Hypnotika [38].

Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit

Schlafstörungen

Schlafstörungen sind bei M. Parkinson ausgesprochen häufig (mindestens 60 % der Patienten) und können verschiedene Ur- sachen haben, nach denen gezielt gesucht werden sollte:

1. Nächtliche OFF-Perioden können zur Beeinträchtigung aufgrund mangelnder Beweglichkeit oder nichtmotorischer Symptome wie Schmerzen führen. Eine Erhöhung der do- paminergen Medikation am Abend, retardierte Dopamin- agonisten oder transdermales Rotigotin [39], CR-Levodopa oder COMT-Hemmer können versucht werden. Eine Pum- pentherapie mit Levodopa oder Apomorphin kann in Ein- zelfällen auf die Nachtstunden ausgedehnt werden.
2. Nykturie kann zu Schlafunterbrechungen führen. Anticho- linerger Beeinflussung der Blasenmotorik kann hilfreich sein. Allgemeinmaßnahmen sind Vermeiden später Flüs- sigkeitsaufnahme oder Diuretikaeneinnahme, Blasenentlee- rung vor dem Zubettgehen und eventuell das Bereitstellen eines Leibstuhles. Desmopressin-Nasenspray kommt nach Ausschluss von Kontraindikationen infrage [34].
3. Depression und Angstzustände können Schlafstörungen verursachen. Sedierend wirkende Antidepressiva eignen sich prinzipiell oft gut zur Schlafinduktion beim M. Parkinson.
4. Andere psychische Ursachen sind psychotische Zustände mit illusionären Verkennungen, Halluzinationen oder auch Wahnvorstellungen.
5. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine Störung der REM-Schlafarchitektur, die beim M. Parkinson häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftritt und zu einem „Aus- leben“ der Träume mit Sprechen, Schreien und Um-sich- Schlagen führt, weil die normale Muskelatonie während des REM-Schlafes wegfällt. Es besteht Verletzungsgefahr. Therapeutisch ist Clonazepam 0,5–2 mg die erste Wahl [34].
6. Ein direkter Medikamenteneinfluss auf die Schlafqualität ist bei allen dopaminergen Substanzen möglich. Amanta- din sollte nicht nach dem späten Nachmittag eingenommen werden.
7. *Punding* kann sich vor allem nachts äußern.

Exzessive Tagesmüdigkeit

Die exzessive Tagesmüdigkeit stellt bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson eine Beeinträchtigung dar. Die Häufigkeit wurde in einer Studie mit 29 % angegeben; weitere 15 % hatten milde Tagesmüdigkeit [40]. Ungeplante Schlafepisoden tagsüber können zu Verkehrsunfällen führen. Sie werden zwar unter Levodopa ebenfalls beobachtet, sind aber unter Dopaminagonisten häufiger, weshalb Patienten vor jeder Verschreibung aufgeklärt werden müssen.

Therapie

Zunächst muss die laufende Medikation überprüft werden. Das bei Narkolepsie wirksame Modafinil wurde in randomisierten Studien bei M. Parkinson klinisch und polysomnographisch untersucht, die Ergebnisse waren widersprüchlich und die Substanz ist in dieser Indikation nicht zugelassen [34]. Koffein wurde in dieser Indikation placebokontrolliert untersucht und erbrachte einen Wirknachweis.

Autonome Störungen

Blasenstörungen

Am häufigsten finden sich Nykturie und Urge-Symptomatik. Andere Ursachen, v. a. im urologischen Bereich, sollten vor einer symptomatischen Therapie ausgeschlossen werden, eine urodynamische Abklärung kann hilfreich sein. Bei Anwendung von Parasympatholytika ist die Möglichkeit einer Restharnbildung zu bedenken. Vor allem bei älteren Patienten kommt dazu bei allen Substanzen mit zentraler anticholinergischer Wirkkomponente das Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen.

Es existieren derzeit keine randomisierten Studien zur Therapie von Blasenstörungen bei M. Parkinson. Substanzen, die bei Detrusorhyperaktivität anderer Ursache untersucht wurden, sind anwendbar, wobei Trosipiumchlorid wahrscheinlich zu weniger kognitiven und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führt als Oxybutynin und Tolterodin [34]. Intermittierende Selbstkatheterisierung ist gelegentlich erforderlich, aber oft durch motorische Probleme erschwert; dann kann ein Dauerkatheter notwendig werden.

Obstipation

Grundsätzlich können gastrointestinale Probleme beim M. Parkinson durch die geänderte Magen-Darm-Motilität selbst bedingt sein oder durch Medikamente (z. B. mit anticholinergischer Wirkung, Morphine) hervorgerufen werden. Gegebenenfalls ist eine gastroenterologische Abklärung zu erwägen. Neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Faser- und Quellstoffen sind Laxantien wie Laktulose möglich; einen Wirknachweis aus einer randomisierten placebokontrollierten Studie gibt es für das osmotische Laxativ Macrogol [41]. Defäkationsprobleme nehmen im OFF zu, sodass auch die motorische Einstellung eine Rolle spielt.

Orthostatische Regulationsstörung

Allgemeinmaßnahmen umfassen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, salzreiche Kost, mehrere kleine Mahlzeiten, langsames Aufrichten, Kompressionsstrümpfe bzw. abdominelle Bandagen und Schlafen mit erhöhtem Kopfteil.

Midodrin ist ein Alpha-Rezeptoragonist mit Wirkung auf das periphere arterielle und venöse Gefäßsystem. Zwei kleine ran-

domisierte Studien zeigten ein Ansprechen auf 30 mg täglich [34, 42]; hypertensive Werte traten jedoch auf, weiters Juckreiz, Parästhesien und Harnblasenentleerungsstörungen. Für das Mineralokortikoid Fluorohydrokortison gibt es offene Daten, die Blutdruckanstiege um 0,05–0,2 mmHg täglich zeigten; Hypokaliämie, Hypertonie und Ödeme traten auf. Eine randomisierte Cross-over-Studie verglich Domperidon 30 mg und Fludrokortison 0,1 mg täglich (ohne Placeboarm) über 3 Wochen mit jeweils signifikanter klinischer Besserung [43]. Weitere positive Daten aus offenen Studien gibt es für Etillofrin (7,5–15 mg/d) [34]. Aufgrund des Risikos des Entstehens einer Hypertonie im Liegen müssen alle symptomatischen Therapieversuche unter Blutdruckkontrollen empfohlen werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die Parkinson-Erkrankung ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die weit mehr umfasst als die Bewegungsstörung.

Für die Therapie motorischer Komplikationen wie Fluktuationen und Dyskinesien steht eine Reihe von symptomatisch wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung, die je nach Verträglichkeit und Kontraindikationen individuell in jedem Stadium angepasst werden müssen. Refraktäre Fluktuationen und Dyskinesien können auf kontinuierliche subkutane Infusion mit Apomorphin, intrajejunales Levodopa oder tiefe Hirnstimulation ansprechen.

Weitreichende neuropsychiatrische und autonome Probleme wie Demenz, Depression, Schmerz, Blasenstörung, Obstipation, Schlafstörung, Tagesmüdigkeit und impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörungen kennzeichnen fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung. Sie sind zum Teil behandelbar und haben oft einen wesentlich größeren Einfluss auf die Lebensqualität als die eigentlichen motorischen Symptome. Deshalb sollten nichtmotorische Probleme – neben der Erfassung der motorischen Funktion – immer Inhalt des Gesprächs mit Betroffenen und Angehörigen sein.

■ Interessenkonflikt

RK hat Forschungsförderungen von Novartis, Bial und Schering-Plough sowie Vortrags- bzw. Beraterhonorare im Rahmen klinischer Entwicklungsprogramme für Parkinson-Medikamente von Abbvie, Novartis, AOP Orphan, Biogen, Britannia, Ever Pharma, Lundbeck, Stada und UCB erhalten.

Literatur:

1. Task Force Commissioned by the Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): S38–S44.
2. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S2–S41.
3. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523–39.
4. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et al. A reassessment of risks and benefit of dopamine

agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 929–37.

5. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, et al.; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 767–74.

6. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513–20.

7. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007; 68: 1262–7.

8. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589–95.
9. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al.; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 245–55.
10. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 83–93.
11. 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: a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–54.
12. 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.
13. Luger E, Wenning GK, Bosch S, et al. Beneficial effects of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873–8.
14. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–6.
15. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, et al. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 82–5.
16. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1357–63.
17. Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, et al. Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 295–7.
18. Durif F, Debilly B, Galitzky M. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62: 381–8.
19. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–23.
20. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993–1000.
21. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.; for the LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 141–9.
22. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, et al.; APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci* 2007; 258: 137–43.
23. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385–92.
24. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine. An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 687–709.
25. Garcia Ruiz PJ, Sesar IA, Ares PB, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130–6.
26. Morgante L, Basile G, Epifanio A, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9): 291–6.
27. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235–41.
28. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151–7.
29. van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 71–2.
30. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18.
31. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27: 1230–8.
32. Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689–95.
33. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, et al. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 331–42.
34. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S42–S80.
35. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al.; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229–36.
36. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–80.
37. Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, et al. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1495–8.
38. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1561–70.
39. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26: 90–9.
40. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1544–6.
41. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007; 22: 1239–44.
42. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997; 277: 1046–51.
43. Schoffer KL, Henderson RD, O'Malley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1543–9.

PD Dr. med. Regina Katzenschlager

Ausbildung zur praktischen Ärztin und Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie in Wien. 1999–2002 Research Fellow am National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. 2006 Habilitation an der Universität Wien. 2011 Additivfach Geriatrie. Seit April 2011 interimistische Leiterin der Neurologischen Abteilung des Donau-Spitals/SMZ-Ost in Wien. Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie, Sekretärin der Österreichischen Parkinsongesellschaft, Mitglied der Evidence-Based Medicine Task Force der International Parkinson and Movement Disorder Society.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 128

Duodopa®, 20 mg/ml + 5 mg/ml, Gel zur intestinalen Anwendung. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Gel enthält 20 mg Levodopa und 5 mg Carbidopa-Monohydrat; 100 ml Gel enthalten 2000 mg Levodopa und 500 mg Carbidopa-Monohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben. **Gegenanzeigen:** Duodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der sonstigen Bestandteile aufgelistet in Abschnitt 6.1, Engwinkel-Glaukom, schwerer Herzinsuffizienz, schwerer Herzrhythymie, akutem Schlaganfall. Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Duodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Duodopa abgesetzt werden. Duodopa kann gleichzeitig in der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Inhibitors mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilin-HCl) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Gereinigtes Wasser. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** AbbVie GmbH, Perfektastraße 84A, 1230 Wien. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer; ATC-Code: N04BA02. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** 05/2014

Behandlung spinaler enterogener Zysten: Fallbeispiele und Literaturübersicht

A. Younsi¹, L. Schweizer², A. W. Unterberg¹, C. S. Jung¹

Kurzfassung: Isolierte, spinale enterogene Zysten sind seltene angeborene Läsionen. Aufgrund ihrer niedrigen Inzidenz wird über die Behandlung von diesen Zysten in der Literatur meist nur in Form von Fallbeispielen berichtet. Ein einheitliches Therapiekonzept fehlt. Anhand eigener Fallberichte und einer Analyse der Literatur von 1928–2013 lässt sich folgern, dass enterogene Zysten häufig in den beiden ersten Lebensjahrzehnten mit lokalen Rückenschmerzen oder klinischen Zeichen einer Myelopathie symptomatisch werden. Als Standard in der Bildgebung hat sich die MRT-Diagnostik durchgesetzt. Hier imponieren die meist zervikal, intradural extramedullär und ventral des Myelons gelegenen Raumforderungen in der T1-Gewichtung hypo- und in T2 hyperintens ohne Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand. Bei symptomatischen, spinalen, enterogenen Zysten stellt die chirurgische Totalresektion das Mittel der Wahl dar. Aufgrund starker Adhärenz am Myelon kann häufig jedoch nur eine Teilresektion durchgeführt werden. Trotzdem zeigt sich bei > 90 % der chirurgisch behandelten

Patienten ein kompletter oder teilweiser Rückgang der präoperativen Symptome. Lokale Rezidive sind mit 10 % selten, die Teilresektion stellt dabei den größten Risikofaktor dar. Das beste postoperative Outcome findet sich bei jungen Patienten mit akuter oder subakuter Klinik, die rasch einer Operation zugeführt werden.

Schlüsselwörter: Enterogene Zyste, neurenterische Zyste, intraspinale Zyste, Zystenresektion, Zystenexstirpation, spinaler Tumor, Myelopathie, MRT

Abstract: Treatment of Neurenteric Cysts: Case Series and Review of the Literature.

Spinal neurenteric cysts are rare, congenital lesions. Therefore, therapeutic approaches and outcome are usually described in case reports or small case series. Expert knowledge and an analysis of the literature from 1928 until 2013 show that neurenteric cysts become symptomatic during the first 2 decades of life. Leading symptoms

are back pain and signs of myelopathy. In MRI, the neurenteric cyst presents as a space-occupying lesion, usually intradural, extramedullary, and ventral to the cervical spinal cord, hypo-intense in T1 and hyper-intense in T2-weighted images and without contrast enhancement of the spinal cyst wall. Symptomatic spinal neurenteric cysts should be subjected to complete resection. Occasionally, only partial resection can be achieved due to strong adherence of the cyst to the medulla. Nevertheless, 90 % of surgically treated patients showed complete or partial regression of symptoms. Local recurrence is rare (10 % of all cases) with partial resection being the main risk factor. Best post-operative outcome is found in young patients with acute or subacute clinical symptoms and early surgical treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (3): 137–46.**

Key words: Enterogenous cyst, neurenteric cyst, intradural cyst, spinal cyst, cyst resection, spinal cord tumor, vertebral anomalies, myelopathy, MRI

■ Einleitung

Spinale enterogene Zysten, auch neurenterische oder endodermale Zysten genannt, gehören zu den angeborenen Fehlbildungen des ZNS und der Wirbelsäule. In den ersten Berichten aus den Jahren 1928 und 1934 wurden die seltenen spinalen Läsionen aus endodermalem Gewebe als „teratomartige“ [1] oder „intestinomartige“ Zysten [2] beschrieben. Erst in den 1950er-Jahren wurde der Begriff der enterogenen oder neurenterischen spinalen Zyste eingeführt [3]. Rein spinale enterogene Zysten sind selten und machen ca. 0,7–1,3 % aller Raumforderungen im Bereich der Wirbelsäule aus [4, 5]. Neben der klassischen, intraduralen extramedullären ist auch eine intramedulläre Lage möglich [6]. Häufig sind die Zysten mit weiteren Fehlbildungen der Wirbelsäule oder des ZNS assoziiert [7]. Isolierte, spinale enterogene Zysten finden sich nur in < 50 % der Fälle [8–10]. Aufgrund ihrer niedrigen Inzidenz wird über die Behandlung dieser Zysten in der Literatur meist nur in Form von Fallbeispielen berichtet. Ein einheitliches Therapiekonzept fehlt. In unserer neurochirurgischen Klinik wurden zwischen 2004 und 2013 3 Patienten mit spinalen enterogenen Zysten ohne begleitende ZNS- oder Wirbelsäulenanomalien behandelt. Wir berichten über unsere eigenen Erfahrungen mit diesem seltenen Krankheitsbild und

präsentieren eine aktuelle Zusammenfassung der Literatur der vergangenen 85 Jahre.

■ Patienten und Methoden

Fallserie

Anhand der retrospektiven Analyse der Krankenakten aller zwischen den Jahren 2000 und 2013 in unserer neurochirurgischen Klinik operativ behandelten Patienten wurden > 70 Fälle von spinalen Zysten identifiziert. Nach Durchsicht der histopathologischen Befunde konnten 3 Patienten zu einer Fallserie von rein spinalen enterogenen Zysten ohne weitere assoziierte Fehlbildungen des ZNS oder der Wirbelsäule zusammengefasst werden. Anamnese, klinische Symptomatik, die durchgeführte Diagnostik, das Operationsverfahren, die Histopathologie sowie der klinische Verlauf dieser Patienten wurden erfasst. Das postoperative Outcome im Langzeitverlauf wurde in die Kategorien „komplett“ (vollständiger Rückgang der präoperativen Symptome), „verbessert“, „unverändert“ oder „verschlechtert“ eingeteilt.

Literaturrecherche

Enterogene Zysten im Bereich der Wirbelsäule werden in der Literatur meist in Form von Fallberichten oder -serien beschrieben. Wir führten deshalb eine systematische Recherche der englischsprachigen Literatur von 1928–2013 anhand der Medline-Datenbank durch. Aufgrund der unterschiedlichen Terminologie der enterogenen Zysten wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „enterogenous cyst“, „neurenteric cyst“, „endodermal cyst“, „intraspinal cyst“, „intradural cyst“, „intramedullary cyst“ und „spinal cord tumor“. Nur Patienten mit bildmorphologisch und histopathologisch nach-

Eingelangt am 18. Oktober 2013; angenommen am 25. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 26. November 2013

Aus der ¹Neurochirurgischen Klinik und der ²Abteilung für Neuropathologie, Pathologisches Institut, Universität Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Carla Jung, Neurochirurgische Klinik, Universität Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400; E-Mail: carla.jung@med.uni-heidelberg.de

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten aus der eigenen Fallserie.

#	Alter, Geschlecht	Symptomatik	Symptombau und -verlauf	Lokalisation	Bildgebung	Operation, Resektionsgrad	Histologie	Outcome, Follow-up-Zeitraum
1	44, w	Hypästhesie und Parese rechter Fuß (L5 + S1)	3 Monate, langsam progressiv	Ventrale, intradurale extramedulläre Zyste in Höhe BWK12/LWK1	MRT: Keine Kontrastmittelaufnahme, T1 isointens, T2 hyperintens	Laminektomien BWK12 und LWK1, vollständige Zystenexstirpation	Kubisches Epithel mit und ohne Zilien AE1/3+ EMA+ GFAP–	Symptome verbessert, 9 Monate
2	58, w	Hypästhesie und Parese linkes Bein (S1)	6 Jahre, langsam progressiv	Ventrale, intradurale extramedulläre Zyste in Höhe LWK1	MRT: Keine Kontrastmittelaufnahme, T1 hypointens, T2 hyperintens	Hemilaminektomie LWK1 links, Teil-exstirpation a. g. Adhärenz	Flach bis kubisches Epithel ohne Zilien AE1/3+ EMA+ GFAP–	Kompletter Rückgang der Beschwerden, 68 Monate
3	70, w	Thorakale Rückenschmerzen, Hypästhesie und Parese linker Arm (C7)	2 Wochen, langsam progressiv	Ventrale, intradurale extramedulläre Zyste in Höhe HWK7/BWK1	MRT: Keine Kontrastmittelaufnahme, T1 isointens, T2 hyperintens	Hemilaminektomie links HWK7 + BWK1, Teil-exstirpation a. g. Adhärenz	Kubisches Epithel mit Zilien AE1/3+ EMA+ GFAP–	Symptome verbessert, 39 Monate

AE1/3: Marker für Zytokeratin; EMA: epitheliales Membranantigen; GFAP: saures gliales Faserprotein

gewiesenen, rein intraspinalen (intraduralen, extra- oder intramedullären) enterogenen Zysten, die isoliert, also ohne begleitende Fehlbildungen vorlagen, wurden selektiert. Extraspinalen oder intrakraniellen enterogenen Zysten (inklusive kraniozervikaler Übergang) wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit ausgeschlossen.

■ Ergebnisse

Fallserie

In unserer Abteilung wurden 3 Patienten mit isolierten, spinalen enterogenen Zysten behandelt. In Tabelle 1 sind die Charakteristika dieser Patienten dargestellt.

Fallbeispiel (Patientin 3)

Die 70-jährige Patientin stellte sich mit seit ca. 2 Wochen bestehenden, stärksten, thorakalen Rückenschmerzen und linksseitigen Zervikobrachialgien und Hypästhesien, dem Dermatom C7 entsprechend, vor. Zusätzlich fand sich in der neurologischen Untersuchung eine Trizepsparese vom Kraftgrad 4/5 links sowie eine ungerichtete Fallneigung im Romberg-Test. Die kernspintomographische Untersuchung (MRT) der Halswirbelsäule (HWS) mit und ohne Kontrastmittelgabe zeigte in Höhe HWK7/BWK1 eine intradurale extramedulläre, das Myelon von ventral komprimierende, in der T1-Gewichtung hypointense und in der T2-Gewichtung hyperintense Zyste. Ein Myelopathiesignal oder solide Kontrastmittelaufnehmende Zystenanteile waren nicht nachweisbar (Tab. 1, Abb. 1a–c). Die intraoperativ grünlich-gelatinös imponierende Zyste wurde mikrochirurgisch über eine linksseitige Hemilaminektomie in Höhe HWK 7/BWK 1 exstirpiert. Aufgrund starker Adhärenzen musste ein kleiner, dem Myelon ventral anhaftender Rest belassen werden. Die histologische Aufarbeitung des Präparats ergab kubische, teilweise Zilien tragende Epithelzellen auf kollagenem Bindegewebe (Abb. 1d). Unterhalb des Epithels fand sich eine PAS-positive Basalmembran. Die Epithelzellen waren positiv für Zytokeratin (AE1/3, DCS) und epitheliales Membranantigen (EMA). Sie zeigten keine Prolifera-

tionsaktivität (Ki-67 < 1 %). Es wurde die Diagnose einer enterogenen Zyste gestellt. Im Rahmen einer MRT-Untersuchung der gesamten Neuroachse konnten weitere Zysten ausgeschlossen werden. Die letzte MRT-Untersuchung der HWS 12 Monate nach der Operation zeigte einen regelrechten Befund ohne Anhalt für eine Größenzunahme des bekannten kleinen Zystenrests (Abb. 2). Bei der letzten klinischen Kontrolle 39 Monate nach der Operation war die Hypästhesie der linken Hand unverändert vorhanden, die restlichen Symptome waren vollständig verschwunden. Insgesamt hatte sich die präoperative Symptomatik verbessert, die Patientin berichtete über Schmerzfreiheit und war mit dem Ausgang der Behandlung zufrieden.

Literaturrecherche

Klinische Verläufe von 130 Patienten mit isolierten, spinalen, enterogenen Zysten ohne begleitende Wirbelsäulenanomalien aus 71 Publikationen der Jahre 1928–2013 wurden analysiert. In Tabelle 2 sind alle Fallserien mit ≥ 3 Patienten genauer dargestellt [5, 11–22], Tabelle 3 zeigt eine exemplarische Übersicht der restlichen Fallserien und -berichte. Das Durchschnittsalter der Patienten lag insgesamt bei 21 ± 17 Jahren mit einer Geschlechterverteilung von 83:47 (Männer:Frauen). Die intraduralen, spinalen enterogenen Zysten lagen fast immer solitär vor, nur bei 4 Patienten fanden sich multiple Läsionen. In 64 % der Fälle waren die Zysten zervikal, in 29 % thorakal und in 7 % lumbal lokalisiert, sie erstreckten sich durchschnittlich über 3 ± 2 Wirbelkörperhöhen. Die meisten Zysten lagen extramedullär (74 %) und ventral (83 %) des Myelons, 2 Zysten lagen kombiniert intra- und extramedullär. Das häufigste klinische Symptom war eine Para- oder Tetraparese (60 %), gefolgt von lokalen Rückenschmerzen (38 %). Radikuläre Symptome fanden sich nur in 20 % der beschriebenen Fälle und waren somit im Vergleich zum vorherrschenden Bild der klinischen Myelopathie selten. Die Symptome entwickelten sich in 60 % der Fälle subakut (< 90 Tage) bis akut (< 15 Tage) und bestanden bis zur Operation im Mittel 90 Tage (1–9125 Tage). Dabei berichteten 29 % der Patienten über zunächst nur intermit-

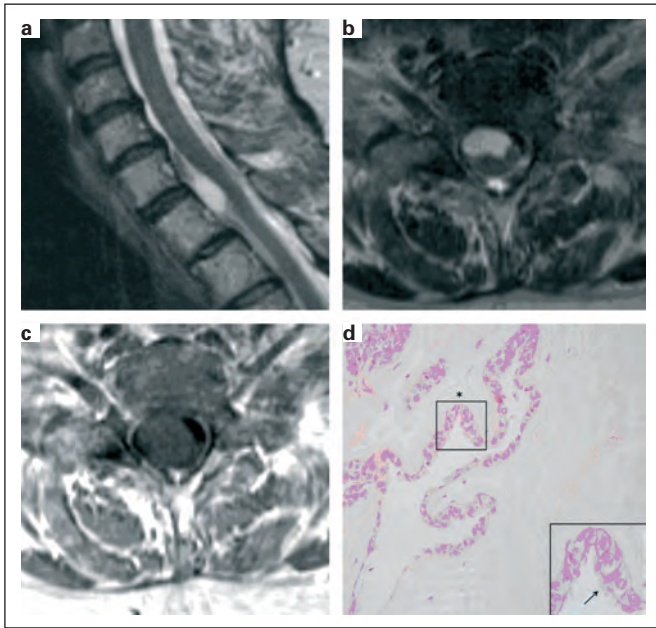


Abbildung 1: (a) MRT der HWS in T2-Gewichtung, sagittale Schnittführung. Hyperintense Zyste auf Höhe HWK7/BWK1. (b) MRT der HWS in T2-Gewichtung, axiale Schnittführung: hyperintense Zyste intradural, extramedullär, ventral des Myelons. (c) MRT der HWS in T1-Gewichtung, axiale Schnittführung: isointense Zyste ventral des Myelons. (d) HE-Färbung der enterogenen Zyste mit kubischen Epithelzellen auf einer Basalmembran.

* vergrößertes Areal mit Zilien (Pfeil; Vergrößerung 200×, Inlet 400×).

tierend auftretende Beschwerden. Bezüglich der chirurgischen Behandlung wurde am häufigsten ein posteriorer Zugang gewählt (91 %). Eine komplette Exstirpation gelang nur in 44 % der beschriebenen Fälle, bei den restlichen Patienten wurde eine Teilresektion der spinalen enterogenen Zysten durchgeführt. Das in der Literatur berichtete postoperative Outcome wurde von uns zur besseren Vergleichbarkeit in „verschlechtert“, „unverändert“, „verbessert“ oder „komplett“ eingeteilt, wobei „komplett“ den vollständigen Rückgang der präoperativen neurologischen Symptome bedeutet. Insgesamt konnte in 54 % der Fälle durch die operative Behandlung der spinalen enterogenen Zysten ein kompletter Rückgang der präoperativen Symptome erzielt werden, in 39 % der Fälle hatten sich die Symptome postoperativ verbessert. Eine Verschlechterung trat nur bei 4 % der Patienten auf. Bezogen auf die Gesamtzahl der operierten, spinalen, enterogenen Zysten hatten jüngere Patienten mit akut bis subakut aufgetretenen Symptomen nach unserer Auswertung das beste postoperative Outcome, auch wenn die Länge des Follow-up-Intervalls insgesamt stark variiert

($44,5 \pm 63,2$ Monate, 3 Wochen bis 30 Jahre). Die Rezidivhäufigkeit betrug insgesamt 10 %, Rezidive traten dabei nach Teilresektion 5× häufiger auf als nach Totalresektion.

Diskussion

Embryologie und Pathogenese

Spinale enterogene Zysten entstehen wahrscheinlich bei der Gastrulation der Embryonalentwicklung, die ab der 3. Woche nach der Befruchtung bei der Umformung der 2-blättrigen (Hypo- und Epiblast) in eine 3-blättrige Keimscheibe (Endoderm, Mesoderm, Ektoderm) stattfindet [23]. Im Rahmen der Bildung und Obliteration des transient auftretenden Canalis neurentericus kann es zu einer unvollständigen Trennung der Chorda dorsalis vom Endoderm kommen. Teile des Endoderms könnten dadurch pathologischerweise separiert und im Laufe der weiteren embryonalen Entwicklung als enterogene Zysten in den Spinalkanal eingeschlossen werden [24]. Auch eine prävertebrale, retroperitoneale oder intrakranielle Lage der Zysten ist dabei möglich. Bei persistierendem Canalis neurentericus kann neben den spinalen enterogenen Zysten auch eine Diastematomyelie oder eine dorsal-enterische Fistel entstehen [9, 25]. Unter dem Begriff Split-Notochord-Syndrom werden diese entwicklungsgeschichtlich ähnlichen Fehlbildungen zusammengefasst [26, 27]. Somit können spinale enterogene Zysten zusätzlich mit weiteren ZNS- oder Wirbelsäulenfehlbildungen (Halbwirbel, Schmetterlingswirbel, Blockwirbel, aber auch Dermalsinus, Lipome, *tethered cord* oder Spina bifida) assoziiert sein [28, 29]. Smith et al. schlugen 1960 eine Klassifikation der verschiedenen Fehlbildungen der Wirbelsäule vor, in der auch die in dieser Arbeit behandelten, isolierten, spinalen, enterogenen Zysten als eigene Entität vorkommen [30].

Spinale enterogene Zysten treten meist singulär auf. Multiple Läsionen sind selten [31–33]. Auch in unserer Fallserie handelte es sich ausschließlich um singuläre Zysten. Bei multiplen Läsionen wurde in der Literatur die Möglichkeit einer Dissemination der Zysten in Betracht gezogen, der Pathomechanismus für eine solche Dissemination ist jedoch nicht geklärt [34–36]. Diskutiert wird neben einer spontanen Dissemination vor allem die mögliche Verteilung von Zystenresten im Spinalkanal nach inkompletter Resektion oder Zystenfensterung. In unserer Fallserie kam es auch nach Teilresektion zu keiner Dissemination.

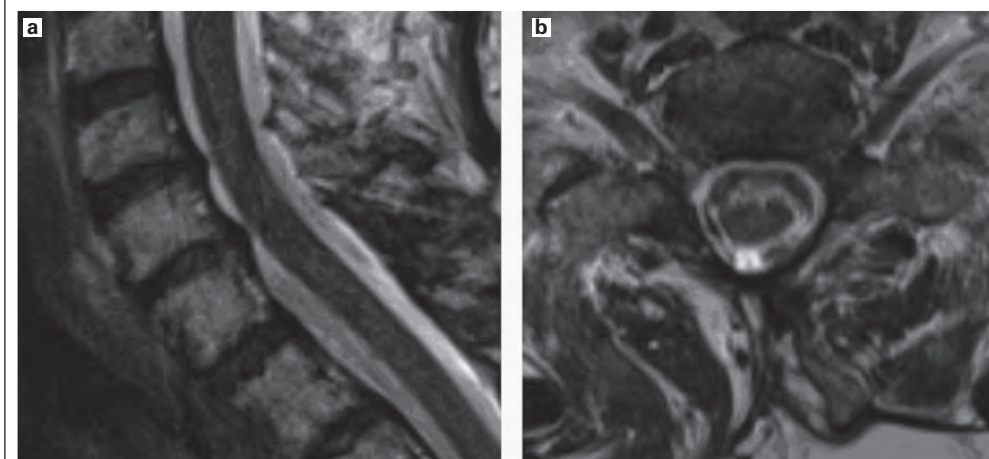


Abbildung 2: MRT der HWS 12 Monate postoperativ. (a) T2-Gewichtung, sagittale Schnittführung: kein Anhalt für ein Zystenrezidiv. (b) T2-Gewichtung, axiale Schnittführung: größenkonstanter kleiner Zystenrest ventral des Myelons.

Tabelle 2: Auflistung aller Fallserien von spinalen enterogenen Zysten mit ≥ 3 Patienten.

#	Autoren, Jahr [Ref]	n	Alter (MW $\pm$ SD); Geschlecht (w:m)	Symptome; Dauer (Median)	Bildgebung	Lokalisation (Höhe; ex- tramed.; intramed.)	Resektion	Outcome; Follow-up (Median)	Rezidive
1	Rewcastle & Francoeur, 1964 [11]	5	22 $\pm$ 8 a; 2:3	Paraparese; 4,5 Monate	Röntgen, Myelographie	1 $\times$ C, 4 $\times$ T; 4:1	2 $\times$ TR, 3 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 1, 1 $\times$ Grad 2, 1 $\times$ Grad 4; 12 Monate	0
2	Palma und DiLorenzo, 1976 [12]	5	30 $\pm$ 14 a; 2:3	Tetraparese; 0,5 Monate	Röntgen, Myelographie, CT	5 $\times$ C; 3:2	3 $\times$ TR, 2 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 1, 2 $\times$ Grad 2; 12 Monate	0
3	Fortuna und Mercuri, 1983 [5]	7	35 $\pm$ 15 a; 3:4	Sensibilitätsstörungen, Paresen, Blasenstörungen; 12 Monate	Röntgen, Myelographie	5 $\times$ C, 1 $\times$ T, 1 $\times$ L; 6:1	2 $\times$ TR, 5 $\times$ SR	4 $\times$ Grad 1, 3 $\times$ Grad 2; 37 Monate	0
4	Chavda et al., 1985 [13]	4	18 $\pm$ 18 a; 0:4	Rückenschmerzen, Paraparese; 6 Monate	Röntgen, Myelographie, CT	4 $\times$ T; 4:0	1 $\times$ TR, 3 $\times$ SR	1 $\times$ Grad 1, 3 $\times$ Grad 2; 170 Monate	1
5	Rao et al., 1996 [14]	3	21 $\pm$ 9 a; 1:2	Rückenschmerzen, Sensibilitätsstörungen; 24 Monate	Röntgen, CT, Myelographie, MRT	2 $\times$ C, 1 $\times$ T; 2:1	3 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 1; 18 Monate	0
6	Kim et al., 1999 [15]	4	18 $\pm$ 18 a; 2:2	Tetraparese; 1 Monat	MRT	4 $\times$ C; 4:0	4 $\times$ SR	1 $\times$ Grad 1, 3 $\times$ Grad 2; 12 Monate	0
7	Sharma et al. 2001 [16]	4	30 $\pm$ 9 a; 2:2	Paraparese; 1 Monat	Röntgen, Myelographie, MRT	1 $\times$ C, 3 $\times$ T; 2:2	2 $\times$ TR, 2 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 1, 1 $\times$ Grad 2; 61 Monate	2
8	Kumar et al., 2002 [17]	3	11 $\pm$ 6 a; 1:2	Paraparese; 3 Monate	Röntgen, MRT	2 $\times$ C, 1 $\times$ L; 1:2	3 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 2; 12 Monate	0
9	Shenoy und Raja, 2004 [18]	3	8 $\pm$ 7 a; 1:2	Rückenschmerzen, Paraplegie; n. a.	Myelographie, MRT	3 $\times$ C; 3:0	3 $\times$ TR	2 $\times$ Grad 1, 1 $\times$ Grad 3; 37 Monate	0
10	De Oliveira et al., 2005 [19]	7	5 $\pm$ 5 a; 1:6	Tetraparese; n. a.	MRT	5 $\times$ C, 1 $\times$ T, 1 $\times$ L; 4:3	7 $\times$ TR	4 $\times$ Grad 1, 2 $\times$ Grad 2, 1 $\times$ Grad 4; 61 Monate	1
11	Rotondo et al., 2005 [20]	3	60 $\pm$ 7 a; 3:0	Rückenschmerzen, Paraparese, Blasenstörungen; 7 Monate	CT, MRT	3 $\times$ T; 0:3	3 $\times$ TR	1 $\times$ Grad 1, 2 $\times$ Grad 2; 6 Monate	0
12	Cai et al., 2008 [21]	5	5 $\pm$ 3 a; 2:3	Rückenschmerzen, Paraparese, Blasenstörungen; 1 Monat	MRT	4 $\times$ C, 1 $\times$ T; 4:1	3 $\times$ TR, 2 $\times$ SR	3 $\times$ Grad 1, 2 $\times$ Grad 2; 12 Monate	0
13	Garg et al., 2008 [22]	10	16 $\pm$ 8 a; 0:10	Myelopathie; n. a.	Röntgen, CT, MRT	8 $\times$ C, 2 $\times$ T; 6:4	7 $\times$ TR, 3 $\times$ SR	8 $\times$ Grad 2, 2 $\times$ Grad 3; 85 Monate	2

C: zervikal; T: thorakal; L: lumbal; TR: Totalresektion; SR: Subtotalresektion; Grad 1: komplett; Grad 2: verbessert; Grad 3: unverändert; Grad 4: verschlechtert; n. a.: nicht angegeben.

Histopathologie

Enterogene Zysten sind meist durch ein einreihiges oder pseudostratifiziertes Epithel gekennzeichnet. Dieses besteht aus hochprismatischen oder kubischen epithelialen Zellen mit oder ohne Zilienbesatz, welche häufig eine intestinale oder respiratorische Differenzierung aufweisen. Vor allem in enterogenen Zysten, die mit Wirbelsäulenfehlbildungen assoziiert sind, lässt sich ein komplexeres histologisches Bild mit zusätzlichem Gewebe meso- oder ektodermalen Ursprungs nachweisen [37]. Eine 1976 von Wilkins und Odom eingeführte histopathologische Klassifikation basiert auf diesen Unterschieden [10]. Ein Zusammenhang zwischen dieser Klassifikation und der Lage, Ausdehnung sowie dem Outcome nach Zystenresektion konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden [10], weshalb ihr in der aktuelleren Literatur nur noch ein geringer Stellenwert zugewiesen wird. Neben einer rein intestinalen oder respiratorischen Epitheldifferenzierung kommen auch Mischepithelien vor [38]. Als Besonderheit der spinalen enterogenen Zysten werden in der Literatur außerdem intestinal differenzierte Epithelzellen mit Zilienbesatz beschrieben, welche sonst nur im unreifen, nicht jedoch im adulten Ösophagus vorkommen und so zur embryologischen Entstehungstheorie passen könnten [39–41].

Eine vor allem bei Epithelzellen mit intestinaler Differenzierung vorhandene Muzinproduktion kann durch eine PAS-Färbung (*periodic acid-Schiff*) nachgewiesen werden. In der PAS-Färbung lässt sich darüber hinaus unterhalb der Epithelzellen die für epitheliale Zysten typische Basalmembran darstellen. Immunhistochemisch zeigt das Epithel enterogener Zysten eine positive Reaktion für Zytokeratin (z. B. AE1/3), epitheliales Membranantigen (EMA) und das karzinoembryonale Antigen (CEA). Aufgrund ihrer Herkunft ist das Zystenepithel für das saure gliale Faserprotein (GFAP) negativ [42].

In unserer Fallserie zeigte keine der 3 Zysten eine deutliche intestinale Differenzierung. Insbesondere Becherzellen ließen sich nicht nachweisen [42]. Hochprismatisches Zystenepithel kann jedoch durch chronischen Druck in ein flaches kubisches Epithel umgewandelt werden und seinen Zilienbesatz verlieren. Bei 2 Zysten unserer Fallserie konnte ein intermittierender Zilienbesatz beobachtet werden, sodass zumindest von einer partiellen respiratorischen Differenzierung auszugehen ist. Während in unserer Fallserie das klassische histomorphologische Bild einer enterogenen Zyste mit eindeutig respiratorischer oder intestinaler Differenzierung nicht zur Darstellung kam, konnte in der Immunhistochemie die typische Expression von Zytokeratin (AE1/3) und EMA nachgewiesen werden. Dies war selbst im Falle thermisch alterierten Gewebes und bei begrenztem Gewebeumfang problemlos möglich und unterstreicht den Stellenwert der Immunhistochemie bei der Diagnosestellung enterogener Zysten [43–45].

Während eine immunhistochemisch nachweisbare Expression von EMA auch in ependymalen und arachnoidalen Zellen vorkommen kann, spricht eine Reaktivität für AE1/3 bei fehlender plattenepithelialer Differenzierung und spinaler Lage für eine enterogene Zyste (Tab. 4). In Zusammenschau der morphologischen, immunhistochemischen und bildgebenden Befunde konnte in unserer Serie die Diagnose einer enterogenen Zyste in allen 3 Fällen gestellt werden.

Enterogene Zysten gelten als benigne Läsionen. In seltenen Fällen wurde eine maligne Transformation der epithelialen Zellen nachgewiesen: Ho et al. berichteten 1998 über ein aus einer enterogenen Zyste hervorgegangenes papilläres Adenokarzinom [46]. Sahara et al. zeigten bei einer lokal rezidivierenden enterogenen Zyste einen etwas erhöhten Proliferationsindex (Ki-67-Index 6,7 %) [47] und Monaco et al. wiesen eine enterogene Zyste mit dysplastischer Epitheltransformation und intraepitheliales Karzinom nach [48]. Zuletzt präsentierten Gessi et al. eine enterogene Zyste mit fokalen Epitheldysplasien, einem Ki-67-Proliferationsindex zwischen 15 und 20 % und einer histologischen Transformation des Epithels in ein papillär-muzinöses Adenokarzinom [49]. In unserer Fallserie zeigten sich weder ein erhöhter Proliferationsindex des Epithels noch zelluläre Atypien oder Dysplasien.

Klinische Symptome und bildgebende Diagnostik

Unsere Literaturrecherche ergab, dass spinale enterogene Zysten meist in den ersten beiden Lebensjahrzehnten symptomatisch in Erscheinung treten. Auch bei Neugeborenen wurde über klinisch relevante Zysten berichtet [50]. Männer waren im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als Frauen, was auch den Angaben anderer Autoren entspricht [18]. In unserer Fallserie fanden sich im Gegensatz dazu nur Frauen. Das mittlere Alter lag bei unseren Patientinnen über dem in der Literatur beschriebenen Durchschnittsalter.

Im adulten Patientengut werden als erste Symptome der enterogenen Zysten häufig fokale Rückenschmerzen ohne radikulär ausstrahlende Schmerzen in die Extremitäten beobachtet [51]. Je nach Lage der Raumforderungen treten im Verlauf typischerweise klinische Zeichen einer Myelopathie wie Gangstörungen, Para- oder Tetraparesen und Blasen-/Mastdarmstörungen, aber auch radikuläre Schmerzen, Gefühlsstörungen und Paresen auf [40]. Eine Myelopathie findet sich dabei vor allem bei ventralen Zysten im HWS- und BWS-Bereich, radikuläre Symptome sind eher mit Zysten der LWS, aber auch der HWS assoziiert [51]. Die Symptome können neben einem kontinuierlich progredienten Verlauf auch intermittierend, schub- oder phasenhaft sein [22] und führten so schon zur Fehldiagnose einer demyelinisierenden ZNS-Erkrankung [33]. Als Gründe für einen schubhaften Verlauf wurden eine intermittierende Kompression des Myelons durch Zystenruptur und -füllung, Veränderungen der Zystengröße durch osmotische oder hämodynamische Faktoren oder ein periodisches Ungleichgewicht der Muzinbildung und -resorption diskutiert [52–54]. Bei Neugeborenen und Kleinkindern wurden auch akute Verläufe mit rascher, oft fulminanter Para- oder Tetraplegie beschrieben [18, 55]. Selten war ein solcher Verlauf durch eine mit der enterogenen Zyste assoziierte, aseptische oder septische Meningitis bedingt [56, 57]. Als weitere mögliche Ursache einer akuten Symptomatik werden auch Einblutungen in das Zystenlumen diskutiert [58]. In unserer Fallserie entwickelten sich die Symptome bei allen 3 Patientinnen progredient über einen Zeitraum zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Untypischerweise klagten alle 3 Patientinnen über radikuläre Beschwerden, was in 2 der 3 Fälle eventuell mit der seltenen thorakolumbalen und lumbalen Lage zusammenhängt.

Symptomatische Patienten werden mittels bildgebender Verfahren weiter abgeklärt. Die MRT-Diagnostik hat sich hier-

Tabelle 3: Exemplarische Auflistung aller im Rahmen der Literaturrecherche ausgewerteten Fallberichte und Fallserien mit < 3 Patienten.

#	Autoren, Jahr	Journal	n
1	Kubie & Fulton, 1928	Journal of Clinical Neuroscience	1
2	Bucy & Buchanan, 1935	Journal of Neurosurgery	1
3	Adams & Wegner, 1947	Archives of Neurology and Psychiatry	2
4	Adams, 1960	The New England Journal of Medicine	1
5	Hoefnagel et al., 1962	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	1
6	Scoville et al., 1963	Journal of Neurosurgery	1
7	Hirano et al., 1971	Acta Neuropathologica	1
8	Klump, 1971	Journal of Neurosurgery	1
9	Deshpande et al., 1972	Neurology India	1
10	Holmes et al., 1978	American Journal of Diseases of Children	1
11	Evans & Loughheed, 1983	The Journal of Bone and Joint Surgery	1
12	Fabiniyi & Adams, 1979	Journal of Neurosurgery	1
13	Mohanty et al., 1979	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	1
14	Guilburd et al., 1980	Surgical Neurology	1
15	Schiffer & Till, 1983	Child's Brain	1
16	Woo & Scharr, 1982	Postgraduate Medical Journal	1
17	Lerma et al., 1985	Neurochirurgia	1
18	Matsushima et al., 1985	Surgical Neurology	1
19	Itakura et al., 1986	Neurologia Medico-Chirurgica	1
20	Velasco-Siles et al., 1986	Child's Nervous System	2
21	Aoki et al., 1987	Neuroradiology	1
22	Rodacki et al., 1987	Neuroradiology	1
23	Inoue et al., 1988	Neurosurgery	2
24	Mizuno et al., 1988	Child's Nervous System	1
25	Ho & Tiel, 1989	Acta Neuropathologica	1
26	Morita et al., 1990	Neurosurgery	1
27	Osenbach et al., 1991	Neurosurgery	2
28	Arai et al., 1992	Spine	2
29	Kemp & Towbin, 1992	Radiographics	1
30	Devkota et al., 1994	Neurosurgery	1
31	Midha et al., 1995	The Canadian Journal of Neurological Sciences	1
32	Sarkar et al., 1996	Annals of Saudi Medicine	1
33	Rivierez et al., 1997	Acta Neurochirurgica	1
34	Mochida et al., 1997	Spinal Cord	1
35	Miyoshi et al., 1998	Journal of Spinal Disorders	2
36	Rebhandl et al., 1998	Pediatric Neurology	1
37	Perry et al., 1999	Neurosurgery	1
38	Paleologos et al., 2000	British Journal of Neurosurgery	1
39	Ergün et al., 2000	Pediatric Neurosurgery	1
40	Singhal et al., 2001	Neurology India	1
41	Lippman et al., 2001	Journal of Neurosurgery	1
42	Rizk et al., 2001	Child's Nervous System	1
43	Reinders et al., 2001	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	1
44	Martin & Penney, 2001	Archives of Neurology	1
45	Agrawal et al., 2002	Pediatric Neurosurgery	1
46	Chang, 2003	Spine	1
47	Paolini et al., 2003	Neurosurgery	1
48	Hicdonmez & Steinbok, 2004	Child's Nervous System	1
49	Menezes et al., 2006	Neurosurgery	2
50	Sasani et al., 2007	The Spine Journal	2
51	Nagi et al., 2007	Australasian Radiology	1
52	Yunoki et al., 2007	Neurologia Medico-Chirurgica	1
53	Muzumdar et al., 2008	Pediatric Neurosurgery	1
54	Takahashi et al., 2008	Spine	1
55	Arslan et al., 2010	Turkish Neurosurgery	1
56	Ziu et al., 2010	Neuroradiology	1
57	Balasubramaniam et al., 2011	Journal of Craniovertebral Junction and Spine	1
58	Jhawar et al., 2012	Journal of Neurosurgery. Pediatrics	1
59	Felix et al., 2012	PM & R	1

bei als heutiger Standard durchgesetzt [59, 60] und damit die Myelographie abgelöst, welche von den in unserer Literaturrecherche erfassten Autoren bis in die 1980er-Jahre häufig eingesetzt wurde. Typischerweise stellen sich spinale enterogene Zysten in der MRT-Untersuchung als homogene Raumforderungen ohne Kontrastmittelaufnahme der Wand oder des Lumens dar [61]. Auch knotige Wandveränderungen fehlen meist [20]. Alle Zysten in unserer Fallserie zeigten dieses klassische Bild. Da in der Literatur auch enterogene Zysten mit knotigen Wandveränderungen [62] sowie mit Kontrastmittelaufnahme beschrieben wurden [63], ist eine präoperative differenzialdiagnostische Unterscheidung von neoplastischen Prozessen anhand der Bildgebung nicht sicher möglich.

In der Literatur werden enterogene Zysten mehrheitlich als in T1-gewichteten MRT-Sequenzen hypointense (75 % in unserer Literaturrecherche) und in T2-gewichteten Sequenzen hyperintense (99 %) Raumforderung beschrieben [40, 51]. Das Signalverhalten korreliert dabei mit dem Proteingehalt des Zysteninhalts, sodass neben diesem typischen Befund auch T1-hyperintense und T2-hypointense, spinale enterogene Zysten beschrieben wurden [41]. Während alle Zysten unserer Fallserie in T2 hyperintens waren, stellten sich in den T1-gewichteten Sequenzen 2 Zysten isointens und eine Zyste hypointens dar. Aufgrund der hohen bildmorphologischen Variabilität können spinale enterogene Zysten präoperativ nicht sicher von Zysten anderer Genese unterschieden werden [17]. Der Verdacht auf eine spinale enterogene Zyste sollte deshalb auch bei atypischem MRT-Befund auf keinen Fall verworfen werden.

Spinale enterogene Zysten treten am häufigsten zervikal oder thorakal, sehr selten auch lumbal und in > 70 % der Fälle intradural-extramedullär auf. Eine intramedulläre Lage wurde in der Literatur bislang als selten beschrieben [6], in unserer Recherche trat diese aber bei > ¼ der Zysten auf. Die meisten der extramedullären, spinalen enterogenen Zysten liegen ventral des Myelons, eine Lage dorsal des Myelons tritt laut einzelnen Autoren meist nur in Assoziation mit begleitenden ZNS- oder Wirbelsäulenfehlbildungen auf [7]. Unsere Literaturrecherche ergab aber auch bei 17 % der isolierten, spinalen enterogenen Zysten eine dorsale Lage. Wie einleitend beschrieben gehen spinale enterogene Zysten häufig mit okkulten Dysraphien einher. Aus diesem Grund wird von einigen Autoren auch bei vermeintlich isolierten enterogenen Zysten eine diesbezügliche Untersuchung der gesamten spinalen Achse empfohlen [8, 9, 57, 64]. Garg et al. konnten darüber hinaus mittels routinemäßiger Röntgenuntersuchungen zeigen, dass bei 26 % ihrer 23 Patienten umfassenden Serie vermeintlich isolierter, spinaler enterogener Zysten auf Zystenhöhe eine Wirbelsäulenfehlbildung (z. B. Halbwirbel) bestand [22]. Der Ausschluss knöcherner Veränderungen mittels Röntgen- oder CT-Untersuchung kann deshalb zur Operationsplanung sinnvoll sein [51] und wurde bei 51 % der Patienten in unserer Literaturrecherche durchgeführt. In unserer Fallserie fanden sich keine Wirbelsäulenanomalien auf Höhe der Zysten.

Chirurgisches Management und Outcome

Die chirurgische Resektion ist bei symptomatischen, spinalen enterogenen Zysten die Behandlung der Wahl [40]. Von einer konservativen Therapie oder von abwartendem Verhalten

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**



Tabelle 4: Charakteristika verschiedener spinaler Zysten.

	AE 1/3	EMA	GFAP/S100	Vim	CEA	Pathogenese	Differenzierung	Lage
Enterogene Zyste	+	+	–	–	+	Endodermal	Epithel, z. T. mit Zilien (intestinal, respiratorisch) mit Basalmembran	Spinal (ventral), v. a. zervikal, thorakal, intradural, extramedullär, selten intramedullär
Epidermoidzyste/Dermoidzyste	+	+	–		+	Ektodermal	Verhornendes Plattenepithel mit Hornabschilferungen	Spinal (dorsal), v. a. lumbosakral, intradural, extramedullär
(Glio-) Ependymale Zyste	–	(+)	+		–	Neuroektodermal	Epithel auf glialem Stroma ohne Zilien und ohne Basalmembran	Spinal, intramedullär
Arachnoidalzyste	–	+	–		–	Mesenchymal	Meningeale Deckzellen (keine Zilien)	Spinal (dorsal), intradural, extramedullär
Synovialzyste	–		–	+		Mesenchymal	Kubische Synovialzellen	Spinal (dorsolateral), meist L4–L5, auch zervikal, extradural

AE1/3: Marker für Zytokeratin; EMA: epitheliales Membranantigen; GFAP: saures gliales Faserprotein; S100: Marker für neuronales Gewebe; Vim: Vimentin; CEA: karzinoembryonales Antigen

wird in der Literatur auch bei Zysten mit gering ausgeprägter Symptomatik eher abgeraten [6]. Grund dafür ist das mögliche Auftreten von irreversiblen neurologischen Defiziten durch chronische Nervenwurzel- oder Rückenmarkskompression oder seltener durch Zystenruptur oder Einblutung [65].

Ein operativer Standard für die Resektion der spinalen enterogenen Zysten existiert nicht. Je nach Lage der Zyste wird ein posteriorer, anteriorer oder lateraler Zugang favorisiert. Trotz der meist ventralen Lage wurde bei den Patienten in unserer Literaturrecherche mit geringer Komplikationsrate am häufigsten ein posteriorer Zugang (Laminotomie, Laminektomie, Hemilaminektomie oder Laminoplastie) zum Spinalkanal angewendet [19]. Bedingt durch die erschwerte Sicht auf die Zyste ist insbesondere bei stärkerer Zystenadhärenz am Myelon eine Totalresektion nicht immer möglich [66]. Bei Teilresektion oder Zystenaspiration kann es beim Austritt von proteinreichem Zysteninhalte zu meningealen Reizungen und aseptischen Meningitiden kommen [14]. Vorteil eines anterioren Zugangs ist die bessere Visualisierung der meist ventral des Myelons gelegenen enterogenen Zysten sowie die Vermeidung eventuell vorhandener, posteriorer komplexer Wirbelsäulenanomalien [67]. Neben den zugangsbedingten Risiken kommt es bei dieser Technik häufiger zur Notwendigkeit einer instrumentellen Fusionierung der betroffenen Wirbelsäulensegmente [68]. Bei starker Zystenadhärenz scheint eine Totalresektion hier jedoch häufiger möglich [40, 41]. Der laterale Zugang wird in der Literatur nur selten beschrieben, als Vorteile werden eine gute Visualisierung der Raumforderung sowie die maximale Erhaltung anatomischer Strukturen genannt [56, 69]. In unserer Fallserie wurde bei allen Patientinnen eine Laminektomie durchgeführt, chirurgische Komplikationen traten dabei nicht auf.

Einigkeit herrscht in der Literatur bezüglich des Resektionsgrades: Wenn möglich sollten spinale enterogene Zysten komplett reseziert werden, um Rezidive zu vermeiden [13, 35]. Bei intraduraler extramedullärer Lokalisation ist dies aufgrund der Abgrenzbarkeit zum Myelon und den Nervenwurzeln meist

möglich [8, 70]. Durch eine Adhärenz der Zyste an den neuronalen Strukturen kann eine Totalresektion aber auch bei extramedullären Läsionen erschwert sein, trotzdem sollte eine maximale Dekompression angestrebt werden [15]. Bei den selteneren intramedullären Zysten kann intraoperativ zwischen der Zystenwand und dem Rückenmark oft nicht sicher unterschieden werden, weshalb eine komplette Resektion hier häufig mit einem erhöhten Risiko für neurologische Schäden verbunden ist [11]. Als unterstützendes Verfahren wird bei intramedullären Zysten deshalb ein intraoperatives spinale Neuromonitoring empfohlen [6]. Ist eine Abgrenzbarkeit von Zyste und Rückenmark und somit eine Totalresektion nicht möglich, wird alternativ eine Zystenfensterung, eine Teilresektion mit Marsupialisation oder die Anlage eines zystoarachnoidalen Shunts diskutiert [5, 12, 65, 71]. Die Ergebnisse dieser Methoden sind kontrovers: Während von manchen Autoren eine Irritation des ZNS durch die Sekretproduktion des verbleibenden Zystenepithels beschrieben wurde [6, 20], konnten in anderen Fällen gute postoperative Ergebnisse erzielt werden [5, 14, 70–72]. Intraoperativ wird bei allen Techniken häufig zunächst eine Zystenaspiration durchgeführt [72, 73], von einer alleinigen Aspiration ohne weitere Resektion wird aufgrund von Berichten über verzögerte Rezidive aber abgeraten [65]. Unsere Literaturrecherche ergab, dass in 44 % der Fälle eine Totalresektion der spinalen enterogenen Zysten erreicht werden konnte. In unserer Fallserie wurde eine vollständige Zystenexstirpation nur bei einer der 3 Patientinnen durchgeführt.

Bei den Patienten in unserer Literaturrecherche besserten sich die präoperativen Symptome durch die Behandlung teilweise oder komplett in 93 % der Fälle. In unserer Fallserie konnte trotz Teilresektion in 2 Fällen bei allen Patientinnen ein kompletter oder teilweiser Rückgang der Symptome erreicht werden. Somit ist eine operative Therapie symptomatischer enterogener Zysten zu empfehlen. Nach Totalresektion war das Outcome insgesamt besser als nach Teilresektion. Eine Korrelation zwischen postoperativem Outcome und Alter der Patienten, Dauer der Symptome und Grad der bestehenden Rückenmarks- oder Nervenschädigungen wurde bereits vermu-

tet [74]. Bezogen auf die Gesamtzahl hatten jüngere Patienten mit akuten bis subakuten Symptomen nach unserer Auswertung das beste postoperative Outcome.

Da die Länge des Follow-up-Intervalls in der analysierten Literatur stark variierte, ist eine Aussage über die Rezidivhäufigkeit spinaler enterogener Zysten schwierig. Die Angaben in der Literatur reichen von 0 % bis zu 50 % [13, 15, 21, 75], wobei lokale Rezidive häufiger als eine Dissemination mit distantem Rezidiv vorkamen. Die Rezidivhäufigkeit insgesamt betrug in unserer Auswertung 10 %. Eine Verbindung zwischen Teilresektion der Zysten und dem Auftreten von lokalen Rezidiven im Vergleich zur Totalresektion konnte bereits mehrfach gezeigt werden [22, 35, 37]. Dies bestätigt sich auch in unserer Literaturanalyse. Eine Korrelation zwischen Rezidivhäufigkeit und anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zystengröße und Lokalisation konnte nicht nachgewiesen werden [40]. Die Teilresektion der spinalen enterogenen Zysten ist somit der primäre Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

- Spinale enterogene Zysten können isoliert, d. h. ohne weitere Fehlbildungen des ZNS oder der Wirbelsäule vorkommen.
- Spinale enterogene Zysten werden häufig in den ersten beiden Lebensjahrzehnten symptomatisch.
- Typische Symptome spinaler enterogener Zysten sind lokale Rückenschmerzen und/oder klinische Zeichen einer Myelopathie.
- Als bildgebendes Verfahren sollte bei symptomatischen, spinalen enterogenen Zysten eine MRT-Untersuchung zum Einsatz kommen. Die intraduralen Raumforderungen liegen dabei meist extramedullär und ventral des zervikalen oder thorakalen Myelons. Sie stellen sich in der T1-Gewichtung hypointens und in der T2-Gewichtung hyperintens ohne Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand dar.
- Die Behandlung der spinalen enterogenen Zysten besteht, wenn möglich, aus einer vollständigen chirurgischen Resektion, um Lokalrezidive zu vermeiden.
- Das postoperative Outcome nach Resektion von spinalen enterogenen Zysten ist in > 90 % der Fälle zufriedenstellend.

STUDIEN-
PERSPEKTIVE
INKLUSIVE!

DAS SAGEN DIE AUTOREN DES COCHRANE REVIEWS:

„On the basis of high quality evidence, natalizumab and **IFNβ1a (Rebif®)** are **superior to all other treatments for preventing clinical relapses and disability progression** in the short-term (24 months) in patients with RRMS.“*

MS TICTACTOE ✓✗

Teilergebnisse versus Placebo*

	1 Schub in 2 Jahren	2 Schübe in 2 Jahren	1 Behinderungs- progression in 2 Jahren
IFNβ-1b	OR: 0.55 CI:[0.31, 0.99]	OR: 0.55 CI:[0.31, 0.99]	OR: 0.89 CI:[0.59, 1.36]
IFNb-1a, i.m.	OR: 0.76 CI:[0.56, 1.05]	OR: 0.83 CI:[0.46, 1.49]	OR: 0.94 CI:[0.71, 1.25]
Rebif®	OR: 0.45 CI:[0.28, 0.71]	OR: 0.45 CI:[0.28, 0.71]	OR: 0.71 CI:[0.56, 0.92]
Glatirameracetat	OR: 0.49 CI:[0.18, 1.36]	OR: 0.49 CI:[0.18, 1.36]	OR: 0.76 CI:[0.49, 1.17]

OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

* modifiziert nach Filippini G et al., Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6, Art. No.:CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

Fachkurzinformation siehe Seite 170

RE-2014/07-BIO-60#D, Juli 2014

Literatur:

- Kubie L. A clinical and pathological study of two teratomatous cysts of the spinal cord, containing muscus and ciliated cells. *Surg Gynecol Obs* 1928; 47: 297–311.
- Puusepp M. Variété rare de tumeur sous-dural de la région cervicale (intestinome): quadriplégie, extirpation, guérison complète. *Rev Neurol (Paris)* 1934; 2: 879–86.
- Holcomb G, Matson D. Thoracic neurenteric cyst. *Surgery* 1954; 35: 115–21.
- Palma L, Di Lorenzo N. Spinal endodermal cysts without associated vertebral or other congenital abnormalities. Report of four cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 33: 283–300.
- Fortuna A, Mercuri S. Intradural spinal cysts. *Acta Neurochir (Wien)* 1983; 68: 289–314.
- Lippman CR, Argenteanu M, Purohit D, et al. Intramedullary neurenteric cysts of the spine. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2001; 94: 305–9.
- Rauzzino MJ, Tubbs RS, Alexander E, et al. Spinal neurenteric cysts and their relation to more common aspects of occult spinal dysraphism. *Neurosurg Focus* 2001; 10: e2.
- Agnoli AL, Laun A, Schönmayr R. Enterogenous intraspinal cysts. *J Neurosurg* 1984; 61: 834–40.
- Arai Y, Yamauchi Y, Tsuji T, et al. Spinal neurenteric cyst. Report of two cases and review of forty-one cases reported in Japan. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992; 17: 1421–4.
- Wilkins R, Odom G. Spinal intradural cysts. In: Vinken P, Bruyn G (eds). *Tumors of the Spine and Spinal Cord, Part II. Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, Amsterdam, 1976; 55–102.
- Rewcastle NB, Francoeur J. Teratomatous cysts of the spinal canal. *Arch Neurol* 1964; 11: 91–9.
- Palma L, Di Lorenzo N. Spinal endodermal cysts without associated vertebral or other congenital abnormalities. Report of four cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 33: 283–300.
- Chavda S V, Davies AM, Cassar-Pullicino VN. Enterogenous cysts of the central nervous system: a report of eight cases. *Clin Radiol* 1985; 36: 245–51.
- Rao MB, Rout D, Misra BK, et al. Cranio-spinal and spinal enterogenous cysts – report of three cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 32–6.
- Kim CY, Wang KC, Choe G, et al. Neurenteric cyst: its various presentations. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 333–41.
- Sharma RR, Ravi RR, Gurusinge NT, et al. Cranio-spinal enterogenous cysts: clinico-radiological analysis in a series of ten cases. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 133–9.
- Kumar R, Nayak SR. Unusual neuroenteric cysts: diagnosis and management. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 321–30.
- Shenoy SN, Raja A. Spinal neurenteric cyst. Report of 4 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2004; 40: 284–92.
- De Oliveira RS, Cinalli G, Roujeau T, et al. Neurenteric cysts in children: 16 consecutive cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2005; 103: 512–23.
- Rotondo M, D'Avanzo R, Natale M, et al. Intramedullary neurenteric cysts of the spine. Report of three cases. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 372–6.
- Cai C, Shen C, Yang W, et al. Intraspinal neurenteric cysts in children. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 609–15.
- Garg N, Sampath S, Yasha TC, et al. Is total excision of spinal neurenteric cysts possible? *Br J Neurosurg* 2008; 22: 241–51.
- Kirsch J. Embryologie – Grundlagen. In: Bob A, Bob K (Hrsg). *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart, 2007; 83–92.
- Trenkler J. Kongenitale Störungen und Entwicklungsanomalien. In: Breitenseher M (Hrsg). *Der MRT-Trainer Wirbelsäule*. Thieme, Stuttgart, 2011; 202–3.
- Bremer JL. Dorsal intestinal fistula; accessory neurenteric canal; diastematomyelia. *AMA Arch Pathol* 1952; 54: 132–8.
- Prop N, Frensdorff EL, van de Stadt FR. A postvertebral endodermal cyst associated with axial deformities: a case showing the "entodermal-ectodermal adhesion syndrome". *Pediatrics* 1967; 39: 555–62.
- Nathan MT. Cysts and duplications of neurenteric origin. *Pediatrics* 1959; 23: 476–84.
- Mann KS, Khosla VK, Gulati DR, et al. Spinal neurenteric cyst. Association with vertebral anomalies, diastematomyelia, dorsal fistula, and lipoma. *Surg Neurol* 1984; 21: 358–62.
- Harting I, Seitz A, Ebinger F. Fehlbildung des Rückenmarks und der Wirbelsäule. In: Jansen O, Stephani U (Hrsg). *Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS: 32 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, 2007; 42–69.
- Bentley JFR, Smith JR. Developmental posterior enteric remnants and spinal malformations: the split notochord syndrome. *Arch Dis Child* 1960; 35: 76–86.
- Oyama H, Ikeda A, Inoue S, et al. Multiple neurenteric cysts in the posterior fossa and cervical spinal canal – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 146–9.
- Walls TJ, Purohit DP, Aji WS, et al. Multiple intracranial enterogenous cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 438–41.
- Vinters HV, Gilbert JJ. Neurenteric cysts of the spinal cord mimicking multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1981; 8: 159–61.
- Yasuda M, Nakagawa H, Ozawa H, et al. Disseminated neurenteric cyst. *J Neurosurg Spine* 2008; 9: 382–6.
- Kimura H, Nagatomi A, Ochi M, et al. Intracranial neurenteric cyst with recurrence and extensive craniocervical dissemination. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 347–52.
- Perry A, Scheithauer BW, Zaias BW, et al. Aggressive enterogenous cyst with extensive craniocervical spread: case report. *Neurosurgery* 1999; 44: 401–4.
- Paleologos TS, Thom M, Thomas DG. Spinal neurenteric cysts without associated malformations. Are they the same as those presenting in spinal dysraphism? *Br J Neurosurg* 2000; 14: 185–94.
- Morita Y, Kinoshita K, Wakisaka S, et al. Fine surface structure of an intraspinal neurenteric cyst: a scanning and transmission electron microscopy study. *Neurosurgery* 1990; 27: 829–33.
- Fabinyi GC, Adams JE. High cervical spinal cord compression by an enterogenous cyst. Case report. *J Neurosurg* 1979; 51: 556–9.
- Menezes AH, Traynelis VC. Spinal neurenteric cysts in the magnetic resonance imaging era. *Neurosurgery* 2006; 58: 97–105.
- Sasani M, Ozer AF, Oktanoglu BT, et al. Excision of an asymptomatic cervical intradural neurenteric cyst through the anterior approach: a study of two cases and a review of the literature. *Spine J* 2007; 17: 720–7.
- Lach B, Scheithauer BW, Gregor A, et al. Colloid cyst of the third ventricle. A comparative immunohistochemical study of neuraxis cysts and choroid plexus epithelium. *J Neurosurg* 1993; 78: 101–11.
- Inoue T, Matsushima T, Fukui M, et al. Immunohistochemical study of intracranial cysts. *Neurosurgery* 1988; 23: 576–81.
- Dauch WA, Hellwig D, Rossberg C, et al. [Epithelial cyst of the central nervous system. A rare abnormality]. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 1991; 34: 111–5.
- Mackenzie IR, Gilbert JJ. Cysts of the neuraxis of endodermal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 572–5.
- Ho LC, Olivi A, Cho CH, et al. Well-differentiated papillary adenocarcinoma arising in a supratentorial enterogenous cyst: case report. *Neurosurgery* 1998; 43: 1474–7.
- Sahara Y, Nagasaka T, Takayasu M, et al. Recurrence of a neurenteric cyst with malignant transformation in the foramen magnum after total resection. Case report. *J Neurosurg* 2001; 95: 341–5.
- Monaco R, Boscaiu A, Di Blasi A, et al. Intraepithelial carcinoma arising in an endodermal cyst of the posterior fossa. *Neuropathology* 2003; 23: 219–24.
- Gessi M, Legnani FG, Madama E, et al. Mucinous low-grade adenocarcinoma arising in an intracranial enterogenous cyst: case report. *Neurosurgery* 2008; 62: E972–E973.
- Kadhim H, Proaño PG, Saint Martin C, et al. Spinal neurenteric cyst presenting in infancy with chronic fever and acute myelopathy. *Neurology* 2000; 54: 2011–5.
- Savage JJ, Casey JN, McNeill IT, et al. Neurenteric cysts of the spine. *J Craniovertebr Junction Spine* 2010; 1: 58–63.
- Adams RD, Wegner W. Congenital cyst of the spinal meninges as cause of intermittent compression of the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 1947; 58: 57–69.
- Brunberg JA, DiPietro MA, Venes JL, et al. Intramedullary lesions of the pediatric spinal cord: correlation of findings from MR imaging, intraoperative sonography, surgery, and histologic study. *Radiology* 1991; 181: 573–9.
- Ledoux MS, Faye-Petersen OM, Aronin PA, et al. Lumbosacral neurenteric cyst in an infant. *J Neurosurg* 1993; 78: 821–5.
- De Oliveira RS, Cinalli G, Roujeau T, et al. Neurenteric cysts in children: 16 consecutive cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2005; 103: 512–23.
- Abhishek A, Anushree A, Patir R, et al. Extreme lateral approach in a case of acute-onset quadriplegia due to high cervical neurenteric cyst. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 134–6.
- Jackson FE. Neurenteric cysts. Report of a case of neurenteric cyst with associated chronic meningitis and hydrocephalus. *J Neurosurg* 1961; 18: 678–82.
- Hicdonmez T, Steinbok P. Spontaneous hemorrhage into spinal neurenteric cyst. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 438–42.
- Brooks BS, Duvall ER, el Gammal T, et al. Neuroimaging features of neurenteric cysts: analysis of nine cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 735–46.
- Fernandes ET, Custer MD, Burton EM, et al. Neurenteric cyst: surgery and diagnostic imaging. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 108–10.
- Pierot L, Dormont D, Queslatti S, et al. Gadolinium-DTPA enhanced MR imaging of intradural neurenteric cysts. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12: 762–4.
- Paolini S, Ciappetta P, Domenicucci M, et al. Intramedullary neurenteric cyst with a false mural nodule: case report. *Neurosurgery* 2003; 52: 243–5.
- Muzumdar D, Bhatt Y, Sheth J. Intramedullary cervical neurenteric cyst mimicking an abscess. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44: 55–61.
- Holmes GL, Trader S, Ignatiadis P. Intraspinal enterogenous cysts. A case report and review of pediatric cases in the literature. *Am J Dis Child* 1978; 132: 906–8.
- Mizuno J, Fiandaca MS, Nishio S, et al. Recurrent intramedullary enterogenous cyst of the cervical spinal cord. *Childs Nerv Syst* 1988; 4: 47–9.
- Menezes AH, Ryken TC. Craniocervical intradural neurenteric cysts. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 88–95.
- Devkota UP, Lam JM, Ng H, et al. An anterior intradural neurenteric cyst of the cervical spine: complete excision through central corpectomy approach – case report. *Neurosurgery* 1994; 35: 1150–3.
- Miyoshi K, Nakamura K, Hoshino Y, et al. Removal of enterogenous cyst of the cervical spine through anterior approach. *J Spinal Disord* 1998; 11: 84–8.
- Song JK, Burkey BB, Konrad PE. Lateral approach to a neurenteric cyst of the cervical spine: case presentation and review of surgical technique. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28: E81–E85.
- Knight G, Griffiths T, Williams I. Gastrocystoma of the spinal cord. *Br J Surg* 1955; 42: 635–8.
- Silvernail WI, Brown RB. Intramedullary enterogenous cyst. Case report. *J Neurosurg* 1972; 36: 235–8.
- Rivière M, Buisson G, Kujas M, et al. Intramedullary neurenteric cyst without any associated malformation. One case evaluated by MRI and electron microscopic study. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 887–90.
- Kwok DM, Jeffreys RV. Intramedullary enterogenous cyst of the spinal cord. Case report. *J Neurosurg* 1982; 56: 270–4.
- Krings T, Lukas R, Reul J, et al. Diagnostic and therapeutic management of spinal arachnoid cysts. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 227–34.
- Sharma RR, Ravi RR, Gurusinge NT, et al. Cranio-spinal enterogenous cysts: clinico-radiological analysis in a series of ten cases. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 133–9.



Dr. med. Carla Jung

Geboren 1972. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. Weiterbildung zur Fachärztin für Neurochirurgie in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Frankfurt am Main. Zweijähriger Forschungsaufenthalt am Surgical Neurology Branch der National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Seit 2007 Fachärztin und Oberärztin in der Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Dr. med. Alexander Younsi

Geboren 1985. Ab 2005 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. 2011 Approbation, 2012 Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Neurochirurgie in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Heidelberg.



Psychiatrische Erkrankungen und Wirtschaftskrisen

G. Berghofer, G. Psota

Kurzfassung: Es besteht ein enger Zusammenhang von wirtschaftlichen Krisen und erhöhten Raten an Arbeitslosigkeit mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen und Alkoholismus sowie erhöhten Suizidraten. Gleichzeitig gibt es wirkungsvolle Maßnahmen, diesen schädlichen Gesundheitsauswirkungen von Wirtschaftskrisen effektiv entgegenzuwirken. Dazu gehören soziale und finanzielle Absicherungsprogramme, arbeitsmarktpolitische Förderangebote, Unterstützungsmaßnahmen für Familien und Entschuldungsprogramme. In Wirtschaftskrisen vorgenommene Kürzungen im Gesundheitswesen führen hingegen zu einer Verschlechterung der gesundheitlichen Versorgung und längerfristig zu erhöhten Gesundheitskosten. Um negativen gesundheitli-

chen Auswirkungen von Wirtschaftskrisen effektiv vorzubeugen, sollte daher präventiv in den Ausbau psychosozialer Angebote und medizinischer wie therapeutischer Versorgungseinrichtungen mit niederschwelligem Zugang investiert werden.

Schlüsselwörter: Wirtschaftskrise, Arbeitslosigkeit, psychische Erkrankung, Suizid, Gesundheitspolitik

Abstract: Psychiatric Disorders and Economic Crises. A close association exists between economic crises and increased rates of unemployment, psychiatric disorders (eg, depression, anxiety disorders, sleep disorders, and alcoholism), and suicide. At the same time, effective measures to counteract harmful health

outcomes of economic crises exist. These measures include social and financial welfare services, labour market programmes, family support programmes, and debt relief programmes. By contrast, reductions of public health budgets in economic crises lead to a deterioration of health care services and to increased health costs in the long run. Thus, in order to effectively counteract the negative health outcomes of economic crises, preventive strategies should include the expansion of psychosocial offerings and of medical and therapeutic health care services with low access thresholds. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (3): 147–51.**

Key words: economic crisis, unemployment, mental disorder, suicide, health policy

■ Einleitung

„Wenn die Krise tötet“, „Wirtschaftskrise: Selbstmordwelle erschüttert Italien“ oder „Suizid als letzter Schritt“. Dies sind nur einige der reißerischen Titel, mit denen Medien die aktuellen Ereignisse in Europas verschuldeten Staaten beschreiben. Einen Zusammenhang zwischen wirtschaftlichen Krisenzeiten und der Häufung von Selbstmorden hat erstmals der französische Soziologe Émile Durkheim (1858–1917) in seiner Studie „Le suicide“ belegt [1]. In einer empirischen Analyse von Selbstmordstatistiken in europäischen Ländern kam er zum Schluss, dass nur die Zugehörigkeit zu einem Berufsverband die Integration des Einzelnen in die Gesellschaft dauerhaft fördern könne.

Untermauert werden die Ergebnisse Durkheims durch die Weltwirtschaftskrise in den 1930er-Jahren, die mit dem Zusammenbruch der New Yorker Börse am 24. Oktober 1929 begann. Diese Krise führte weltweit zu schweren volkswirtschaftlichen Einbrüchen und zu massiver Arbeitslosigkeit. In den USA fielen zwischen 1929 und 1932 die industrielle Produktion um 46 %, die Großhandelspreise um 32 % und der Außenhandel um 70 %, während die Arbeitslosenrate um 607 % stieg. Auch in Europa kam es zu ähnlich negativen Entwicklungen. Zugleich mit hoher Arbeitslosigkeit und sozialer Not stiegen die Suizidraten. Während in den USA die durchschnittliche Suizidrate vor der „Großen Depression“ bei 12 pro 100.000 Einwohner lag, sprang diese im Jahr des Börsencrashes auf alarmierende 18 [2]. In Deutschland stieg die durchschnittliche Suizidrate mit der Wirtschaftskrise von 20 auf > 40 [3].

Auch psychische Erkrankungen wie Depressionen und Angstzustände steigen in wirtschaftlich schlechten Zeiten [4]. Menschen mit einer psychischen Erkrankung gehören zu den von Wirtschaftskrisen am meisten betroffenen Personen und sind daher besonders suizidgefährdet. Sind diese Zusammenhänge von wirtschaftlichen Krisenzeiten und erhöhten Suizidraten weltweit einheitlich beobachtbar? Gibt es Unterschiede zwischen sozio-ökonomisch höher und weniger hoch entwickelten Ländern? Wie kann man dem Zusammenhang von Wirtschaftskrise und psychosozialen Leid effektiv entgegenwirken? Der vorliegende Artikel liefert einen Überblick wissenschaftlicher Ergebnisse zum Thema Finanzkrise und psychische Gesundheit und beantwortet diese Fragen.

■ Arbeitslosigkeit und psychische Erkrankung

Eine bedeutende empirische Studie über die Auswirkungen von Arbeitslosigkeit auf die psychische Gesundheit stellt die als „Die Arbeitslosen von Marienthal“ bekannt gewordene Arbeit von Marie Jahoda und Felix Lazarsfeld dar [5]. Kurz vor Beginn der Weltwirtschaftskrise der 1930er-Jahre war ein ganzes Dorf aufgrund der Schließung der einzigen ortsansässigen Fabrik arbeitslos geworden. Die Ergebnisse der 3-jährigen Begleitstudie werden als „müde Gemeinschaft“ beschrieben: Das gesamte Ortsleben in Marienthal war durch eine tief resignierte Haltung, Verelendung, sozialen Rückzug, Apathie und Depression geprägt.

Ökonomische Krisen stellen also hohe Risiken für die psychische Gesundheit nicht nur Einzelner dar. Bereits armutsgefährdete und manifest arme Menschen sind am stärksten von der materiellen Not und sozialen Benachteiligung durch Krisen betroffen. Arbeitslose und Jugendliche ohne Berufsperspektive sind ebenfalls stark gefährdet, psychische Probleme zu entwickeln, wie eine umfassende Metaanalyse belegt [6]. Verglichen mit Berufstätigen wiesen Arbeitslose wesentlich mehr psychische Symptome wie Depression, Angstzu-

Eingelangt am 2. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 23. November 2012; Pre-Publishing Online am 1. März 2013

Aus dem Kuratorium für Psychosoziale Dienste, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. med. Georg Psota, Psychosoziale Dienste in Wien, A-1030 Wien, Modecenterstraße 14/B/4; E-Mail: chapost@psd-wien.at

Factbox: Definition Armut

Als armutsgefährdet gelten Personen, die in einem Haushalt mit niedrigem Einkommen leben. Wenn solche Haushalte ihre Grundbedürfnisse nicht mehr stillen können, spricht man von manifester Armut. Diese nimmt in Österreich langfristig zu und hat heute einen Höchststand erreicht: 6 % der Armutsgefährdeten sind manifest arm. Die Armutsgefährdungsquote ist in Österreich seit Jahren konstant und liegt bei rund 12 %; das sind zwischen 912.000 und 1.096.000 der österreichischen Bevölkerung [Quelle: Statistik Austria, 2010].

stände, psychosomatische Probleme und verringerten Selbstwert auf. Wie diese Metaanalyse zeigt, korreliert Arbeitslosigkeit mit psychischen Problemen und dürfte diese auch wesentlich verursachen. Personen, die bereits an einer psychischen Erkrankung leiden, tragen ein doppeltes Risiko: Sie haben im Vergleich zu Menschen ohne psychische Erkrankung ein größeres Risiko, arbeitslos und damit auch arm zu sein [7], und sie haben ein höheres Suizidrisiko [8].

Auch in Österreich haben vor allem Arbeitslose und vermehrt auch Jugendliche psychische Störungen wie Angstzustände, Schlafstörungen und Depressionen. So waren im Jahr 2011 etwa 900.000 Österreicher wegen psychischer Probleme in Behandlung. Die Hälfte davon befand sich im erwerbsfähigen Alter. Von 2009 auf 2011 stiegen die Zahl der Krankenstände aus psychischen Gründen um 22 % und der Verbrauch von Psychopharmaka um 17 %. Mittlerweile sind psychische Erkrankungen die häufigste Ursache für eine Invaliditätspension; 44 % dieser Frühpensionen gehen auf psychische Probleme zurück [9].

■ Arbeitslosigkeit und Suizidraten

Der Verlust des Arbeitsplatzes bedeutet daher nicht nur eine existenzielle Bedrohung, sondern führt auch zu gesundheitlichen Problemen. Die Folgen können depressive Entwicklungen und die Flucht in Suchtverhalten wie Alkoholkonsum sein [10], welches häufig suizidalen Krisen vorausgeht. Besonders bei Männern zeigt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Alkoholkonsum und vermehrten Suiziden [11].

Der Zusammenhang zwischen Arbeitslosigkeit und Suizidraten ist in der wissenschaftlichen Literatur wiederholt belegt. Hingegen geht ein höherer sozio-ökonomischer Standard mit niedrigeren Suizidraten einher [12, 13]. Studien zu Finanzkrisen, insbesondere in den in Europa gegenwärtig am meisten betroffenen Ländern wie Griechenland und Italien, bestätigen diesen Zusammenhang.

So hat die Finanzkrise Griechenland mehr getroffen als jedes andere europäische Land. Von Mai 2008 bis Mai 2011 stieg die Arbeitslosigkeit bei Erwachsenen von 6,6 % auf 16,6 %; die Jugendarbeitslosigkeit erreichte im gleichen Zeitraum sogar 40,1 %. Die Anzahl der Suizide stieg von 2007 auf 2009 um 17 % und von 2010 auf 2011 um 40 % [14].

Eine systematische Analyse der Daten des Statistikamtes in Italien zeigt, dass seit Beginn der Wirtschaftskrise 2008 ein

Anstieg der Selbstmorde zu verzeichnen ist und alleine 2008 die Selbstmorde um 53,9 % sprunghaft anstiegen [15].

Mit den Bankenkrisen in Spanien in den 1970er- und 1980er-Jahren erhöhte sich sowohl die Arbeitslosenrate als auch die Suizidrate. Letztere fiel, als auch die Arbeitslosenrate wieder sank [16].

Bis 2008 war die Suizidrate in Großbritannien sowohl für Männer als auch für Frauen über 2 Jahrzehnte hin rückläufig. Zwischen 2008 und 2010 wurde eine stärkere Zunahme an Suizidfällen registriert, als aufgrund vergangener statistischer Trends zu erwarten gewesen wäre. Eine um 10 % gestiegene Arbeitslosigkeit ging bei Männern mit einer um 1,4 % erhöhten Selbstmordrate einher [17].

Nicht nur in Europa und in den USA war in Zeiten höherer Arbeitslosigkeit ein Anstieg der Suizidraten zu beobachten: Während der asiatischen Wirtschaftskrise (1997/1998) stieg die durchschnittliche jährliche Suizidrate in Japan um 39 %, in Hongkong um 44 % und in Korea um 45 % [18]. Mit dem Zusammenbruch des politischen Systems der Sowjetunion und dem damit verbundenen wirtschaftlichen Niedergang kam es ebenso zu einem raschen Anstieg der Sterbefälle um bis zu 20 % [19].

Eine kürzlich publizierte Analyse der Zahlen von 10 WHO-Regionen über die vergangenen 30 Jahre untermauert den Zusammenhang zwischen kaufkraftadjustierten Wirtschaftsleistungen und Suizidraten [20]. Richtung und Stärke dieses Zusammenhangs zeigten sich jedoch abhängig vom jeweiligen Entwicklungsstand eines Landes. Aus den bedeutsamen Unterschieden zwischen Entwicklungs- und Industrieländern ergibt sich die Notwendigkeit jeweils verschiedener Maßnahmen zur Prävention von Suiziden. Während zur Senkung von Suizidraten in weniger entwickelten Ländern die Deckung von Grundbedürfnissen sowie die Reduktion sozio-ökonomischer Ungleichheiten im Vordergrund stehen sollten, sind in bereits entwickelten Ländern der Ausbau psychosozialer und medizinischer Modelle sinnvolle präventive Maßnahmen, schließen die Autoren.

All diese Studien belegen eindrucksvoll den engen Zusammenhang von steigender Arbeitslosigkeit und erhöhten Suizidraten. Einige Länder konnten diesen Kreislauf jedoch durch wirkungsvolle soziale Programme unterbrechen. So wirken sich zum Beispiel in Deutschland seit den 1980er-Jahren die Arbeitslosenzahlen nicht mehr auf die Suizidraten aus [3]. Auch in Schweden und Finnland führte die steigende Arbeitslosigkeit durch die Bankenkrise der 1990er-Jahre zu keinem erhöhten Suizidrisiko in der Bevölkerung. Dieser positive Effekt wird den Wohlfahrtssystemen dieser Staaten mit ihren sozialen und finanziellen Absicherungsprogrammen zugeschrieben [16].

Auch die Betrachtung europaweiter Daten zur jüngsten Finanzkrise (Finnland, Griechenland, Irland, Niederlande, Österreich, UK, Tschechien, Ungarn, Litauen und Rumänien) ergibt ein ähnliches Bild [21]: In allen inkludierten EU-Ländern stiegen mit Beginn der Finanzkrise 2007/2008 die Arbeitslosigkeit und die Suizidrate – mit Ausnahme von Öster-

reich. Das ist ein unerwartetes Ergebnis, wenn man annimmt, dass so wie Österreich auch Finnland über ein gut ausgebautes Wohlfahrtsystem verfügt. Es muss daher weitere protektive Faktoren geben, die vor Suiziden schützen. Eine jüngst durchgeführte Studie zeigt, dass der Grund für die seit 1987 kontinuierlich sinkenden Suizidraten in Österreich nicht nur in sozialen und finanziellen Absicherungsprogrammen begründet liegt. So hat zum Beispiel die Verschärfung des Waffengesetzes zur Reduzierung der Suizidraten beigetragen. Auch einer geregelten medialen Berichterstattung über Suizide in Bezug auf die Prävention von Nachahmungstaten kommt eine besondere Rolle zu [22, 23].

Insbesondere jedoch scheint die steigende Verfügbarkeit psychosozialer und therapeutischer Versorgungsstrukturen das Sinken der Suizidraten in Österreich positiv zu beeinflussen [22]. Seit 1987 sanken die Suizidzahlen am stärksten in Wien, das über ein gut ausgebautes psychosoziales Netzwerk verfügt. So wurden zum Beispiel in den 8 regionalen Ambulatorien der Psychosozialen Dienste Wien (PSD) im Jahr 2011 fast 7000 Patienten mit mehr als 142.000 Einzelleistungen versorgt. Zusätzlich betreute die 24-stündige Soforthilfe des PSD im Jahr 2011 allein etwa 4500 Patienten (mit rund 16.000 Einzelleistungen) in Krisen und Notfällen. Der Zugang zu den regionalen ambulanten Einrichtungen des PSD ist niederschwellig, die Behandlung ist kostenfrei [24] und somit sozial Benachteiligten und psychisch stark beeinträchtigten Menschen leicht zugänglich (Tab. 1).

Tabelle 1: Lebensumstände der PSD-Patienten (2011)

Patienten (n = 6819; 142.216 Einzelleistungen)	%
Zivilstand	
Ledig	53
Verheiratet	22
Geschieden	23
Wohnsituation	
Alleine	44
Mit Familie	44
Erwerbssituation	
Berufstätig	15
Arbeitslos/Notstandsbezieher	30
Pensionist	29
Einkommenshöhe	
Kein Einkommen	14
Unter ASVG-Einzelrichtsatz (€ 793,-)	55
1–2-facher Richtsatz	26

PSD: Psychosoziale Dienste Wien; ASVG: Allgemeines Sozialversicherungsgesetz

■ Auswirkungen der Finanzkrise auf den Gesundheitssektor

Die Qualität der Gesundheitsversorgung hat sich in den europäischen Staaten, die von der Finanzkrise besonders betroffen sind (Italien, Griechenland, Spanien), sowie in den ehemaligen Ostblockstaaten verschlechtert. Nationale Gesundheitsbudgets wurden gekürzt, Einrichtungen geschlossen und Un-

STUDIEN-
PERSPEKTIVE
INKLUSIVE!

DAS SAGEN DIE AUTOREN DES COCHRANE REVIEWS:

„On the basis of high quality evidence, natalizumab and **IFNβ1a (Rebif®)** are **superior to all other treatments for preventing clinical relapses and disability progression** in the short-term (24 months) in patients with RRMS.“*

Teilergebnisse versus Placebo*

MS TICTACTOE ✓✗

	1 Schub in 2 Jahren	2 Schübe in 2 Jahren	1 Behinderungs- progression in 2 Jahren
IFNβ-1b	✓ OR: 0.55 CI:[0.31, 0.99]	✓ OR: 0.55 CI:[0.31, 0.99]	✗ OR: 0.89 CI:[0.59, 1.36]
IFNb-1a, i.m.	✗ OR: 0.76 CI:[0.56, 1.05]	✗ OR: 0.83 CI:[0.46, 1.49]	✗ OR: 0.94 CI:[0.71, 1.25]
Rebif®	PERSPEKTIVE INKLUSIVE! ✓ OR: 0.45 CI:[0.28, 0.71]	PERSPEKTIVE INKLUSIVE! ✓ OR: 0.45 CI:[0.28, 0.71]	PERSPEKTIVE INKLUSIVE! ✓ OR: 0.71 CI:[0.56, 0.92]
Glatirameracetat	✗ OR: 0.49 CI:[0.18, 1.36]	✗ OR: 0.49 CI:[0.18, 1.36]	✗ OR: 0.76 CI:[0.49, 1.17]

RE-2014/07-BIO-60b-D, Juli 2014

OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

* modifiziert nach Filippini G et al., Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6, Art. No.:CD008933, DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

Fachkurzinformation siehe Seite 170

GEMEINSAM GEHEN. AN GUTEN WIE AN SCHLECHTEN TAGEN.

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

gleichheiten im Zugang zur gesundheitlichen Vorsorge verstärkt. Löhne im Gesundheitswesen wurden eingefroren oder gekürzt und öffentliche Gelder für Gesundheitseinrichtungen gesenkt. Regionale Unterschiede bezüglich der Qualität der gesundheitlichen Versorgung und der Ernährung wurden größer und Menschen mit geringerer Kaufkraft verloren den Zugang zum Gesundheitswesen [15, 25].

In Griechenland etwa stiegen im Vergleich 2011 zu 2012 die HIV-Neuinfektionen um 52 %. 2009 stieg der Heroinkonsum um 20 %. Von 2007–2009 verdoppelten sich Gewalt- und Totschlagsdelikte sowie Diebstähle. Gleichzeitig wurde $\frac{1}{3}$ der Streetworkprogramme geschlossen. Kürzungen im griechischen Gesundheitswesen um bis zu 40 % führten zum Abbau von Gesundheitspersonal, langen Wartezeiten und medikamentöser Unterversorgung. Immer mehr Menschen meiden daher den Besuch niedergelassener Arztpraxen und ambulanter Gesundheitseinrichtungen. Die Aufnahmen in öffentlichen Spitälern steigen hingegen stark an [14].

Kürzungen der Gesundheitsbudgets führen also zu negativen Konsequenzen in der gesundheitlichen Versorgung, welche psychisch kranke Menschen in besonderem Ausmaß treffen. Zu den Folgen dieser Entwicklung zählen eine Unterversorgung psychisch kranker Menschen und damit eine steigende Zahl Unbehandelter, deren Erkrankungen zu chronifizieren drohen oder im Suizid enden.

■ Schlussfolgerungen

Studien aus Ländern wie Schweden, Österreich und Deutschland zeigen, dass politische, psychosoziale und arbeitsbezogene Maßnahmen die negativen Auswirkungen von Wirtschaftskrisen wirksam abfedern können. Arbeitsmarktpolitische Programme, die Arbeitnehmer in Beschäftigungsverhältnissen halten, diese wiederingliedern oder umschulen, können psychische Symptome signifikant reduzieren [6] und Suizidraten senken [16].

Unterstützende Maßnahmen für betroffene Familien (zum Beispiel finanzielle Unterstützung bezüglich Miete, Nahrungsmittel, Hilfsmaßnahmen in der Kinderbetreuung, gesetzlich vorgeschriebene Mindestlöhne, Teilzeitarbeitsmöglichkeiten und Entschuldungsprogramme) können die negativen Auswirkungen einer Rezession ebenfalls verringern helfen.

Der erhöhte Bedarf an finanziellen Mitteln für medizinische Ausgaben und psychosoziale Einrichtungen in Wirtschaftskrisen steht entgegengesetzt zu den Sparprogrammen und Finanzierungsbeschränkungen vieler Länder aufgrund der Verschuldung. Werden Sozialleistungen in Zeiten großen Bedarfs gekürzt, so wirkt sich das kontraproduktiv auf die Gesundheitsversorgung aus: Psychische Gesundheitsprobleme in der Bevölkerung verschärfen sich und langfristig entstehen Mehrkosten im Gesundheitswesen.

Um die mit Wirtschaftskrisen einhergehenden gesundheitlichen Probleme in der Bevölkerung zu vermeiden, müssen Gesundheitsausgaben für Betroffene leistbar bleiben und eine niederschwellige medizinische Grundversorgung gewährleistet

sein. Wirtschaftskrisen können psychische Krisen auslösen, zu vermehrten psychischen Erkrankungen führen und bestehende psychische Erkrankungen verstärken. Deshalb sind alle im Gesundheitswesen Tätigen gefordert. Einerseits müssen psychische Störungen rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Eine frühe Diagnostik und rechtzeitige Zuweisung zu Experten ist notwendig. Andererseits müssen bei bereits bestehender psychischer Erkrankung der Einfluss wirtschaftlicher Krisen auf die subjektive Befindlichkeit und Lebensqualität der Patienten bedacht und entsprechende medikamentöse und psychosoziale Behandlungsmaßnahmen getroffen werden. Wie internationale Studien zeigen, kann auf institutioneller Ebene eine flächendeckend gut ausgebaute psychosoziale Versorgung mit niederschweligen Behandlungseinrichtungen die negativen Auswirkungen von Wirtschaftskrisen verhindern helfen.

■ Relevanz für die Praxis

Wirtschaftskrisen sind mit Arbeitslosigkeit verbunden. In der Bevölkerung führen sie zu einer Zunahme an psychischen Erkrankungen (zum Beispiel Depressionen, Angst- und Schlafstörungen, psychosomatische Probleme), vermehrtem Alkoholkonsum und höheren Suizidraten. Bereits bestehende psychische Erkrankungen werden durch Wirtschaftskrisen weiter verstärkt.

Um den negativen Kreislauf zwischen wirtschaftlicher und persönlicher Krise zu durchbrechen, sind neben arbeitsmarktpolitischen Programmen und unterstützenden sozialen Maßnahmen für Familien gesundheitspolitische Maßnahmen zu treffen, die einen niederschweligen Zugang zu medizinischen und psychosozialen Einrichtungen gewährleisten. Rechtzeitiges Erkennen von psychischen Erkrankungen und deren fachgerechte Behandlung helfen, psychische Leidenszustände zu verringern, mögliche Chronifizierungen psychischer Erkrankungen abzuwenden und Suizidraten zu senken. Flächendeckende psychosoziale Versorgungsstrukturen und Hilfsangebote, die leicht zugänglich, bedarfsgerecht und leistbar sind, können den negativen Folgen von Wirtschaftskrisen effizient entgegenwirken.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Durkheim É. Le suicide: Étude de sociologie. Alcan, Paris, 1897.
2. Blum J, Cameron RE, Barnes TG. The European world: a history. 2nd ed. Little, Brown, Boston, 1970.
3. Felber W, Winiacki P. Suizid-Statistik – aktuelle ausgewählte statistisch-epidemiologische Daten zu Deutschland und Osteuropa mit Kommentaren. 2008. www.suizidprophylaxe.de/Suizidstatistik.pdf
4. Economou M, Madianos M, Peppou LE, et al. Major depression in the era of economic crisis: a replication of a cross-sectional study across Greece. J Affect Disorders 2013; 145: 308–14.
5. Jahoda M, Lazarsfeld PF, Zeisel H. Die Arbeitslosen von Marienthal. Ein soziographischer Versuch über die Wirkungen langdauernder Arbeitslosigkeit. Suhrkamp, Frankfurt/Main, 1975.
6. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: Meta-analyses. J Vocat Behav 2009; 74: 264–82.
7. Jenkins R, Bhugra D, Bebbington T, et al. Debt, income and mental disorder in the general population. Psychol Med 2008; 38: 1485–93.
8. Qin P. The impact of psychiatric illness on suicide: Differences by diagnosis of disorders and by sex and age of subjects. J Psychiat Res 2011; 45: 1445–52.
9. Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger. Analyse der Versor-

gung psychisch Erkrankter. Projekt „Psychische Gesundheit“, Abschlussbericht. Wien/ Salzburg, Juni 2011.

10. Goldman-Mellor SJ, Saxton KB, Catalano RC. Economic contraction and mental health. *Int J Ment Health* 2010; 39: 6–31.

11. Norström T, Ramstedt M. Mortality and population drinking: a review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2005; 24: 537–47.

12. Fryers T, Melzer D, Jenkins R, et al. The distribution of the common mental disorders: social inequalities in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1: 14.

13. Rehkopf DH, Buka SL. The association between suicide and socio-economic characteristics of geographical areas: a systematic review. *Psychol Med* 2007; 36: 145–57.

14. Kentikelenis A, Karanikolos M, Papanicolas I, et al. Health effects of financial crisis: Omens of a Greek tragedy. *Lancet* 2011; 378: 1457–8.

15. De Belvis AG, Ferrè F, Specchia ML, et al. The financial crisis in Italy: Implications for the healthcare sector. *Health Policy* 2012; 106: 10–6.

16. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, et al. The public health effect of economic crisis and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis. *Lancet* 2009; 374: 315–23.

17. Barr B, Taylor-Robinson D, Scott-Samuel A, et al. Suicides associated with the 2008–10 economic recession in England: time trend analysis. *BMJ* 2012; 345: e5142.

18. Chang SS, Gunnell D, Sterne JAC, et al. Was the economic crisis 1997–1998 responsible for rising suicide rates in East/Southeast Asia? A time-trend analysis for Japan, Hong Kong, South Korea, Taiwan, Singapore and Thailand. *Soc Sci Med* 2009; 68: 1322–31.

19. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, et al. The health implications of financial crisis: A review of the evidence. *Ulster Med J* 2009; 78: 142–5.

20. Blasco-Fontecilla H, Perez-Rodriguez MM, Garcia-Nieto R, et al. Worldwide impact of economic cycles on suicide trends over 3 decades: differences according to level of development. A mixed effect model study. *BMJ Open* 2012; 2: e000785.

21. Stuckler D, Suhrcke M, Coutts A, et al. Effects of the 2008 recession on health: a first look at European data. *Lancet* 2011; 378: 124–5.

22. Kapusta N. Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011. Bericht: Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, 2012.

23. Etzersdorfer E, Sonneck G. Suizidprävention durch Beeinflussung von Medienberichten. *Psychotherapie* 1999; 4: 199–205.

24. Schmidl F, Psota G. Ambulante sozial-psychiatrische Versorgung. *Spektrum Psychiatrie* 2011; 4: 20–3.

25. Mladovsky P, Srivastava D, Cylus J, et al. Health policy in the financial crisis. *Eurohealth* 2012; 18: 3–6.

Mag. Dr. Gerlinde Berghofer

1990–1993 Klinische und Gesundheitspsychologin im Sozialpsychiatrischen Ambulatorium Leopoldstadt der Psychosozialen Dienste (PSD) in Wien. Seit 1993 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung für Qualitätssicherung des PSD Wien und klinisch-psychologische Mitarbeiterin im Soforthilfe-Verbund des PSD Wien. Seit 1995 Personenzentrierte Psychotherapeutin. 2001–2002 Fulbright Visiting Scholar an der Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, mit Teilnahme am Columbia University Psychiatric Epidemiology Training Program (PET Program). Seit 2004 Mitglied des Psychologenbeirats des Bundesministeriums für Gesundheit. Seit 2007 Mitglied des Psychotherapiebeirats des Bundesministeriums für Gesundheit. Seit 2007 Adjunct Professor an der Privatuniversität Webster University Vienna. 2009 Forschungsaufenthalt an der Mailman School of Public Health, Columbia University, New York.



Prim. Dr. Georg Psota

Seit 1985 Tätigkeit im Kuratorium für Psychosoziale Dienste in Wien. 1985–1988 Verbindungsdienst im Psychiatrischen Krankenhaus (ehemals Baumgartner Höhe). Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Neurologie u. a. an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien. 1994 Facharzt für Psychiatrie und Neurologie. 1995 Oberarzt beim PSD Wien. 1996–2001 Aufbau einer neuen Einrichtung des PSD Wien im 22. Bezirk (heute Sozialpsychiatrisches Ambulatorium Donaustadt). 2001 Leitender Oberarzt im Gerontopsychiatrischen Zentrum des PSD Wien. 2007 Ärztlicher Leiter des Sozialpsychiatrischen Ambulatoriums Josefstadt. 2010 Chefarzt des PSD Wien und Ordentliches Mitglied im Landessanitätsrat Wien. 2010 Obmann pro mente Wien und Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und biologische Psychiatrie, 2011 Vorstandsmitglied der Österreichischen Alzheimergesellschaft, 2012 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Psychotherapie und President elect der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie.



Wenn anhaltende Schmerzen hilflos machen

Zentrale und periphere
neuropathische
Schmerzen

Generalisierte
Angststörung
(GAD)

Epilepsie
(Zusatztherapie)*

- **Rasche und anhaltende Linderung** neuropathischer Schmerzen^{1,2}
- **Verbesserung schmerzbedingter Schlafbeeinträchtigungen**³
- **Geringes Potential** für pharmakokinetische **Arzneimittelwechselwirkungen**⁴

„...mit Lyrica spüre ich wirklich einen Unterschied.“

Fachkurzinformation siehe Seite 175

LYRICA
PREGABALIN

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Medizinische Universität Wien, AKH Wien

Leitung: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. S. Kasper und Univ.-Prof. Dr. med. J. Wancata

Zeit: Wintersemester 2014/15, Donnerstag von 14.00 s.t. bis 15.30 Uhr

Ort: Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Organisation: Ass.-Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao. Univ.-Prof. Dr. M. Willeit

(e-mail: brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at und sci-biolpsy@meduniwien.ac.at)

Thema: F3 – Affektive Störungen

09. 10. 2014: Depression und Gender

Prof. Dr. Christine Kühner, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

16. 10. 2014: Seasonal Affective Disorder: Eine globale Perspektive

Ao. Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien

23. 10. 2014: Neuroimaging bei ADHD

Dr. Marie Spies, Dr. Thomas Vanicek, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien

30. 10. 2014: Evidenzbasierte Therapie affektiver Störungen

OA Dr. Anastasios Konstantinidis, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien

06. 11. 2014: Brain Imaging in Depression

Prof. Dr. Lars Farde, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

13. 11. 2014: Psychopharmacology of Depression: A Critical Revision

Prof. Dr. Andrea Fagiolini, Department of Mental Health, University of Siena School of Medicine, Siena, Italy

27. 11. 2014: Kosten der Depression im Alter

Priv.-Doz. Dr. Melanie Lupp, Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

04. 12. 2014: Brain Chip: Wie können wir genetische Daten in der Praxis verwerten?

Mag. Clemens Priemer, Dia-Chrom, Wien

11. 12. 2014: Aktuelle Forschung

18. 12. 2014: Aktuelle Forschung

08. 01. 2015: Ketamin und andere neue Therapieprinzipien bei depressiven Erkrankungen

Priv.-Doz. Dr. Cornelius Schüle, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU, München, Deutschland

15. 01. 2015: Epidemiologie des Suizids in Österreich und aktuelle Präventionsaspekte

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Niederkrotenthaler, Zentrum für Public Health, Institut für Sozialmedizin Med Uni Wien, Wien

22. 01. 2015: Hirnstimulationsverfahren – Update und Perspektiven für die therapeutische Anwendung in der Psychiatrie

Priv.-Doz. Dr. Frank Padberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU, München, Deutschland

29. 01. 2015: Comorbidity Between Depression and Overweight

Prof. Dr. Deborah Gustafson, Neuropsychiatric Epidemiology Unit, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

Die Veranstaltung wird im Rahmen des Diplomfortbildungsprogramms der Österreichischen Ärztekammer im Ausmaß von 2 Punkten je Vortrag für das Fach Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin angerechnet.



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBIDITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy

Brenner T et al., *Epilepsia* 2013; 54: 1028–35.

Abstract

Purpose: Autoantibodies to specific neurologic proteins are associated with subacute onset encephalopathies, which often present with seizures that are poorly controlled by conventional antiepileptic drugs (AEDs). Previous cross-sectional studies have found specific neurologic antibodies in a small proportion of people with established epilepsy, but these investigations have seldom included patients with recent diagnosis.

Methods: We screened two large epilepsy cohorts to investigate the prevalence of multiple autoantibodies in adult patients with either established or newly diagnosed, untreated epilepsy.

Key Findings: Eleven percent of patients had antibodies to one or more antigen: voltage-gated potassium channel (VGKC) complex proteins (5%), glycine receptors (3%), and glutamic acid decarboxylase (GAD) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors (1.7% each). There was no difference in the prevalence of antibodies, individually or collectively, between patients with established and newly diagnosed epilepsy or with generalized or focal epilepsy. There was, however, a significantly higher prevalence of positive antibody titers in patients with focal epilepsy of unknown cause than in those with structural/metabolic focal epilepsy (14.8% vs. 6.3%; $p < 0.02$). Newly diagnosed antibody-positive patients were less likely to achieve adequate seizure control with initial treatment than antibody-negative patients, but this difference failed to reach statistical significance.

Significance: The presence of autoantibodies is equally common in newly diagnosed and established epilepsy, it is therefore unlikely to be an epiphenomenon of long-standing refractory seizures.

Autoantikörper gegen spezifische neuronale Proteine werden mit subakuten Enzephalopathien in Zusammenhang gebracht, welche sich häufig durch schlecht behandelbare epileptische Anfälle manifestieren. Bei einem kleinen Anteil von Patienten mit bekannter Epilepsie wurden spezifische neuronale Antikörper gefunden, wobei zumeist Patienten mit länger bestehender Epilepsie untersucht wurden. In der vorliegenden Arbeit [1] wurden einerseits erwachsene Patienten mit vorbekannter Epilepsie und andererseits erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter, noch unbehandelter Epilepsie auf neuronale Antikörper untersucht.

Schlüsselbefunde: Elf Prozent aller Patienten hatten Antikörper gegen eines oder mehrere Antigene: 5 % gegen Antigene

des Komplexes spannungsabhängiger Kaliumkanäle („voltage-gated potassium channel complex“, VGKC-Komplex), 3 % gegen Glycin-Rezeptor und jeweils 1,7 % gegen Glutamat-Decarboxylase und N-methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptoren. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit bekannter oder neu diagnostizierter Epilepsie, generalisierter oder fokaler Epilepsie. Es fand sich jedoch eine signifikant höhere Prävalenz positiver Antikörper-Titer bei Pat. mit fokaler Epilepsie unklarer Ätiologie im Vergleich zu Patienten mit struktureller / metabolischer Epilepsie. Neu diagnostizierte Patienten mit positiven Antikörpern schienen schlechter auf die initiale antiepileptische Therapie anzusprechen (statistisch nicht signifikant).

ZNS-Antikörper kommen also nicht nur bei therapierefraktären, langjährig bestehenden Epilepsien vor, sondern auch bei neu diagnostizierten, und dürften von klinischer Relevanz sein.

Kommentar

In letzter Zeit wurden verschiedene Antikörper-assoziierte neurologische Erkrankungen beschrieben, wie z. B. die limbische Enzephalitis mit Antikörper gegen den VGKC-Komplex. In der vorliegenden Studie [1] wurden Patienten mit limbischer Enzephalitis oder mit Hinweisen auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung dezidiert ausgeschlossen. Antikörper gegen neuronale Proteine kommen also auch bei Epilepsien ohne Hinweise auf limbische Enzephalitis sowie auch bei neu diagnostizierten Epilepsien vor, v.a. bei Epilepsien unklarer Ursache. Auch bei Kindern mit Anfällen unklarer Ursache wurden häufiger ZNS-Antikörper gefunden [2]. Diese Antikörper sind also wahrscheinlich nicht die Folge einer neuronalen Schädigung bei therapierefraktärer Epilepsie.

Relevanz für die Praxis

Die praktische Relevanz dieser hinsichtlich Pathophysiologie sehr interessanten Befunde bleibt abzuwarten. Man könnte spekulieren, dass neue diagnostische Entitäten mit positiven antineuronalen Antikörpern definiert werden.



■ CGRP Monoclonal Antibody LY2951742 for the Prevention of Migraine: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Dodick D et al, *AAN* 2014.

Abstract

Objective: We evaluated the efficacy and safety of LY2951742, a fully humanized monoclonal antibody to calcitonin gene related peptide for migraine prevention.

Make the first switch count... with GILENYA®



 **Starke Wirkung^{1,2}**

 **Gute Verträglichkeit und Sicherheit^{1,2}**

 **Brain Volume Loss signifikant reduziert³**



WIRKUNG IM FOKUS

Gemeinsam für ein besseres Leben mit MS.



Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 6353

Fachkurzinformation siehe Seite 170

References:

1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362:402-415.
2. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362:387-401.
3. Cohen et al. AAN 2013, S51.006.

Background: Migraine remains poorly treated with few effective preventive medications available.

Design/Methods: Subjects with 4–14 migraine headache days (MHD) per month were enrolled in a double-blind, randomized, 12-week placebo-controlled trial of biweekly subcutaneous injections of LY2951742 (150 mg) versus placebo. The primary endpoint was the change in number of MHD per 28 day period assessed at 12 weeks; secondary end points were the change in headache days, migraine attacks, and responder rate.

Results: A total of 217 subjects were randomized and received LY2951742 (107) or placebo (110). The mean change in MHD at 12 weeks when compared to baseline was -4.2 (62.5% decrease) vs. -3.0 (42.3% decrease) for LY2951742 and placebo respectively ($p < 0.003$). LY2951742 was superior to placebo for all secondary end points including headache days -4.9 vs. -3.7 ($p < 0.0117$), migraine attacks -3.1 vs. -2.3 ($p < 0.0051$), and responder rate 70% vs. 45% (OR 2.88 [CI 1.78 to 4.69]). An exploratory endpoint of complete responders (100% reduction in MHD) was 33.3% vs. 17.3% for LY2951742 and placebo respectively. Adverse events seen more frequently with LY2951742 than placebo included injection site pain, upper respiratory tract infections, and abdominal pain.

Conclusion: In subjects with frequent migraine headache, treatment with LY2951742 resulted in a significant decrease in the number of migraine headache days, headache days, and migraine attacks when compared to placebo. LY2951742 was safe and well tolerated. The safety and robust efficacy results in this study are promising and justify the conduct of larger, randomized, placebo-controlled, phase 3 studies and the expression of cautious optimism that a new era of mechanism-based migraine prevention is beginning.

Die vorliegende Arbeit [3] wurde als Abstract am Kongress der American Academy of Neurology im April 2014 vorgestellt. Es wurde die subkutane Applikation eines monoklonalen Antikörpers zur Migräneprophylaxe in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 12 Wochen untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 217 Patienten mit 4–14 Migränetagen pro Monat. Hinsichtlich der primären und der sekundären Endpunkte war die aktive Substanz signifikant besser als Placebo: Migränetage/Monat im Vergleich zur Baseline vor Behandlung -4,2 vs. -3; Kopfschmerztag/Monat -4,9 vs. -3,7, Migräneattacken/Monat -3,1 vs. -2,3. Die Responder-Rate lag bei 70 % unter Verum

und 45 % unter Placebo (OR 2.88 [CI 1.78 to 4.69]). Nebenwirkungen wie Schmerz an der Einstichstelle, Hals- oder Bauchschmerzen waren unter der aktiven Substanz häufiger.

Kommentar

Dem „calcitonin gene related peptide“ (CGRP) wird eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne zugeschrieben. Während Migräneattacken wurden erhöhte Konzentrationen im Jugularvenenblut gemessen. CGRP kommt u.a. im Ganglion trigeminale und in den Gefäßnerven vor und ist ein Vasodilatator. CGRP-Rezeptor-Antagonisten sind bei Migräneattacken ähnlich wirksam wie Triptane, es kam jedoch in einer Studie zur Migräneprophylaxe bei einem kleinen Teil der Patienten zu einem beträchtlichen Anstieg der Leberfunktionsparameter, wobei dies die ganze Substanzklasse betreffen könnte. In der vorliegenden Studie wurde ein monoklonaler Antikörper gegen CGRP erfolgreich zur Migräneprophylaxe eingesetzt, wobei die Effektstärke mäßig scheint. Man muss aber einräumen, dass auch gängige Substanzen zur Migräneprophylaxe meist nur eine geringe Wirkstärke zeigen.

Relevanz für die Praxis

Es handelt sich hier um einen innovativen Behandlungsansatz, der in weiteren klinischen Studien erprobt werden muss.

Literatur:

1. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, Vincent A, Lang B. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 1028–35.
2. Suleiman J, Wright S, Gill D, Brilot F, Waters P, Peacock K, Procopis P, Nibber A, Vincent A, Dale RC, Lang B. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 2091–100.
3. Dodick D, Goadsby PJ, Spierings E, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. CGRP Monoclonal Antibody LY2951742 for the Prevention of Migraine: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Academy of Neurology, Philadelphia*, 2014.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien
Riedelgasse 5
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



Bei CIS und RRMS

DAS WAR HEUTE. WAS UNTERNEHMEN WIR MORGEN?



TEVA

IT'S ABOUT GOOD DAYS, NOT LOST DAYS



Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer Base pro Fertigspritze. Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptids, das vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, mit einer Molarfraktion zwischen 0,129 – 0,153, 0,392 – 0,462, 0,086 – 0,100 bzw. 0,300–0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist zur Behandlung von Patienten mit hohem Risiko eine klinisch definierte multiple Sklerose (CDMS) zu entwickeln angezeigt, nachdem diese Patienten ein gut definiertes erstes klinisches Ereignis durchgemacht haben. Copaxone ist zur Reduktion der

Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d.h. solchen, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubweise verlaufender, remittierender multipler Sklerose (MS) angezeigt. In klinischen Studien war das durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre charakterisiert. Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegen Glatirameracetat oder Mannitol, Schwangeren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Zytokine und Immunmodulatoren; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Kunststoff-Kolben-Stange, einem Gummistopfen

und einem Nadelschild. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2013

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

AU/CPX/13/0013c

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action

Naughton M, et al. *J Affect Disord* 2014; 156: 24–35.

Abstract

Introduction: Recent research has seen low-dose ketamine emerge as a novel, rapid-acting antidepressant. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, leads to effects on the glutamatergic system and abnormalities in this neurotransmitter system are present in depression. This article aims to (1) review the clinical literature on low-dose ketamine as a rapid-acting antidepressant in affective disorders, (2) provide a critical overview of the limitations of ketamine and research attempts to overcome these (3) discuss the proposed mechanisms of action of ketamine and (4) point towards future research directions.

Method: The electronic database Pubmed, Web of Science and sciencedirect were searched using the keywords: ketamine, N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, rapid-acting antidepressant, depression, treatment-resistant depression, bipolar depression, suicidal ideation, electroconvulsive therapy, mechanism of action.

Result: The literature demonstrates evidence supporting a rapid-acting antidepressant effect of low-dose intravenous ketamine in major depressive disorder, in bipolar depression and in depression with suicidal ideation. There are mixed results as to whether ketamine leads to a reduction in time to remission in patients undergoing electroconvulsive therapy (ECT). Efforts to unravel ketamine's therapeutic mechanism of action have implicated the mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent synapse formation in the rat prefrontal cortex, eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation (p-eEF2) and glycogen synthase kinase (GSK-3). Ketamine's limiting factors are the transient nature of its antidepressant effect and concerns regarding abuse, and research efforts to overcome these are reviewed.

Conclusion: Current and future research studies are using ketamine as a promising tool to evaluate the glutamatergic neurotransmitter system to learn more about the pathophysiology of depression and develop more specific rapid-acting antidepressant treatments.

Einleitung: In der neueren Forschung wurde niedrig dosiertes Ketamin als neuartiges, schnell wirkendes Antidepressivum beschrieben. Ketamin, ein N-methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonist, führt zu Effekten im glutamatergen System und Anomalien in diesem Neurotransmitter-System sind bei Depression vorhanden. Dieser Artikel soll (1) eine Überprüfung der klinischen Literatur über niedrigdosiertes Ketamin als schnell wirkendes Antidepressivum bei affektiven Störungen vornehmen, (2) eine kritische Übersicht über die Grenzen von Ketamin und die Forschung, die versucht diese

zu überwinden, geben, (3) die vermuteten Mechanismen der Wirkung von Ketamin diskutieren und (4) auf zukünftige Forschungsrichtungen hinweisen.

Methode: Die elektronische Datenbank Pubmed, Web of Science und Science direct wurden anhand der Schlüsselwörter: Ketamin, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist, schnell wirksames Antidepressivum, Depression, behandlungsresistente Depression, bipolare Depression, Suizidgedanken, Elektroschocktherapie, Wirkmechanismus durchsucht.

Ergebnis: Die Literatur enthält Nachweise für eine rasche antidepressive Wirkung von niedrig dosiertem intravenösen Ketamin bei „Major“-Depressionen, bei bipolarer Depression und bei Depression mit Suizidgedanken. Es gibt hinsichtlich der Wirkung von Ketamin bei Verkürzung der Zeit bis zur Remission bei Patienten, die sich einer Elektrokrampftherapie (ECT) unterziehen, gemischte Ergebnisse. Die Bemühungen zur Entschlüsselung des therapeutischen Wirkmechanismus von Ketamin haben die mTOR- (mammalian target of rapamycin-) abhängigen Synapsenbildung im präfrontalen Kortex der Ratte, die eukaryotische Elongationsfaktor 2- (p-eEF2-) Phosphorylierung und die Glykogen-Synthase-Kinase (GSK-3) in Verbindung gebracht. Die limitierenden Faktoren von Ketamin sind die transiente Natur seiner antidepressiven Wirkung und die Bedenken in Bezug auf Missbrauch, wobei diesbezügliche Studien durchgesehen werden.

Fazit: Aktuelle und zukünftige Forschungsstudien werden Ketamin als vielversprechendes Werkzeug einsetzen, um das glutamaterge Neurotransmittersystem zu untersuchen und so mehr über die Pathophysiologie der Depression zu lernen, um spezifischere schnell wirksame, antidepressive Behandlungen zu entwickeln.



■ Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial

Murrough JW, et al. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1134–42.

Abstract

Objective: Ketamine, a glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, has shown rapid antidepressant effects, but small study groups and inadequate control conditions in prior studies have precluded a definitive conclusion. The authors evaluated the rapid antidepressant efficacy of ketamine in a large group of patients with treatment-resistant major depression.

Method: This was a two-site, parallel-arm, randomized controlled trial of a single infusion of ketamine compared to an active placebo control condition, the anesthetic mida-



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

zolah. Patients with treatment-resistant major depression experiencing a major depressive episode were randomly assigned under double-blind conditions to receive a single intravenous infusion of ketamine or midazolam in a 2:1 ratio ($n = 73$). The primary outcome was change in depression severity 24 hours after drug administration, as assessed by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Results: The ketamine group had greater improvement in the MADRS score than the midazolam group 24 hours after treatment. After adjustment for baseline scores and site, the MADRS score was lower in the ketamine group than in the midazolam group by 7.95 points (95% confidence interval [CI], 3.20 to 12.71). The likelihood of response at 24 hours was greater with ketamine than with midazolam (odds ratio, 2.18; 95% CI, 1.21 to 4.14), with response rates of 64% and 28%, respectively.

Conclusions: Ketamine demonstrated rapid antidepressant effects in an optimized study design, further supporting NMDA receptor modulation as a novel mechanism for accelerated improvement in severe and chronic forms of depression. More information on response durability and safety is required before implementation in clinical practice.

Ziel: Ketamin, ein Glutamat-N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonist, hat rasche antidepressive Wirkung gezeigt, doch haben kleine Studiengruppen und unzureichende Kontrollbedingungen in früheren Studien eine definitive Aussage ausgeschlossen. Die Autoren untersuchten die rasche antidepressive Wirksamkeit von Ketamin in einer großen Gruppe von Patienten mit behandlungsresistenter Depression.

Methode: Es handelte sich um eine Zwei-Orte-, Parallel-Arm-, randomisierte, kontrollierte Studie mit einer einzigen Infusion von Ketamin im Vergleich zu einer aktiven Placebo-Kontrolle mit dem Anästhetikum Midazolam. Patienten mit behandlungsresistenter Depression, die eine depressive Episode erleben, wurden zufällig unter Doppelblind-Bedingungen zugewiesen, um eine einzige intravenöse Infusion von Ketamin oder Midazolam in einem Verhältnis von 2:1 ($n = 73$) zu erhalten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Depressionsschwere 24 Stunden nach der Medikamentengabe, die anhand der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS) bewertet wurde.

Ergebnisse: Die Ketamin-Gruppe hatte 24 Stunden nach der Behandlung eine größere Verbesserung des MADRS-Score als die Midazolam-Gruppe. Nach Adjustierung für Baseline-Werte und Ort war der MADRS-Score um 7,95 Punkten (95%-CI: 3,20–12,71) niedriger in der Ketamin-Gruppe als in der Midazolam-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens nach 24 Stunden war bei Ketamin größer als bei Midazolam (Odds-Ratio 2,18; 95%-CI: 1,21–4,14), mit Ansprechraten von 64% bzw. 28%.

Fazit: Ketamin zeigte eine schnelle antidepressive Wirkung in einem optimierten Studiendesign, dies stützt NMDA-Rezeptormodulation als neuartigen Mechanismus zur beschleunigten Verbesserung der schweren und chronischen Formen der

Depression. Weitere Informationen zu Response-Dauer und Sicherheit ist vor der Umsetzung in die klinische Praxis erforderlich.



■ Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study

Morgan CJ, et al. *Addiction* 2010; 105: 121–33.

Abstract

Background: ‘Recreational’ use of ketamine is spreading rapidly among young people. In healthy individuals an acute dose of the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine induces marked psychosis-like effects and cognitive impairments, but little is known about the long-term effects of the drug.

Aims: To evaluate the long-term neuropsychiatric or cognitive consequences.

Methods: A total of 150 individuals were assessed, 30 in each of five groups: frequent ketamine users, infrequent ketamine users, abstinent users, polydrug controls and non-users of illicit drugs. Twelve months later, 80% of these individuals were re-tested.

Results: Cognitive deficits were mainly observed only in frequent users. In this group, increasing ketamine use over the year was correlated with decreasing performance on spatial working memory and pattern recognition memory tasks. Assessments of psychological wellbeing showed greater dissociative symptoms in frequent users and a dose-response effect on delusional symptoms, with frequent users scoring higher than infrequent, abstinent users and non-users, respectively. Both frequent and abstinent using groups showed increased depression scores over the 12 months.

Conclusions: These findings imply that heavy use of ketamine is harmful to aspects of both cognitive function and psychological wellbeing. Health education campaigns need to raise awareness among young people and clinicians about these negative consequences of ketamine use.

Hintergrund: Die „Freizeit-Einnahme“ von Ketamin ist unter jungen Menschen weit verbreitet. Bei gesunden Menschen kann eine akute Dosis des N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonisten Ketamin deutliche Psychose-ähnliche Effekte und kognitive Beeinträchtigungen induzieren, aber wenig ist über die Langzeitwirkungen des Medikaments bekannt.

Ziele: Die langfristigen neuropsychiatrischen und kognitiven Konsequenzen zu evaluieren.

Methoden: Insgesamt 150 Personen wurden untersucht, 30 in jeder der fünf Gruppen: häufige Ketamin-User, selte Ketamin-User, abstinenten User, polytoxikomane Kontrollen und Nicht-Nutzer von illegalen Drogen. Zwölf Monate später wurden 80 % dieser Personen erneut getestet.

Quetialan® XR

Quetiapin retard



Bei Schizophrenie und bipolarer Erkrankung:

1x täglich schnell zur Zieldosis



Bis zu € 71,50 Ersparnis¹

Einmalgabe für verbesserte
Therapieadhärenz^{2,3}

Wirksam in der Akutsymptomatik
und in der Rückfallprävention⁴

Auch unretardiert verfügbar:
Quetialan®

* in 50 mg, 200 mg, 300 mg
und 400 mg verfügbar

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH

Ergebnisse: Kognitive Defizite wurden hauptsächlich nur in der „Vieluser“-Gruppe beobachtet. In dieser Gruppe wurde zunehmender Ketaminkonsum über das Jahr mit abnehmender Leistung hinsichtlich räumlichen Arbeitsgedächtnisses und Mustererkennungs-Gedächtnisaufgaben korreliert. Die Bewertung des psychischen Wohlbefindens zeigte mehr dissoziative Symptome bei „Vielnutzern“ und einen Dosis-Wirkungs-Effekt auf wahnhaftige Symptome, mit höheren Scores bei „Vielnutzern“ als bei seltenen, abstinenten Usern und Nicht-Usern. Sowohl „Vieluser“ als auch die abstinenten Gruppen zeigten erhöhte Depressionswerte über die 12 Monate.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse implizieren, dass eine starke Nutzung von Ketamin schädlich ist, sowohl hinsichtlich der kognitiven Funktion als auch des psychischen Wohlbefindens. Aufklärungskampagnen müssen das Bewusstsein bei jungen Menschen und Klinikern über diese negativen Folgen von Ketamin erhöhen.

Relevanz für die Praxis

Ketamin, ein Derivat von Phencyclidin, das in den 1960er-Jahren entwickelt wurde, ist ein Anästhetikum und Analgetikum mit halluzinogener Wirkung, das in der Anästhesie breit eingesetzt wird. Die Wirkung des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin wird intensiv beforscht, da jüngere Studien gezeigt haben, dass es niedrig dosiert als schnell wirksames Antidepressivum eingesetzt werden kann. Die Grenzen der Ketamin-Gabe sind einerseits die begrenzte Wirkdauer und andererseits die Gefahr des Missbrauchs mit sekundären Schäden hinsichtlich kognitiver und dissoziativer Symptome bei Einnahme hoher Mengen an Ketamin. Für den regulären Einsatz in der Praxis sind noch mehr Forschungsergebnisse – insbesondere Langzeitstudien – nötig, die den möglichen Einsatz von Ketamin bei Depressionen aufzeigen, ohne die negativen Auswirkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Korrespondenzadresse:

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



© Felicitas Matern

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 159

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 nicht-selektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT₁₀-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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 161

Quetialan 25 mg-Filtabletten, Quetialan 100 mg-Filtabletten, Quetialan 200 mg-Filtabletten, Quetialan 300 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: Eine Quetialan Filtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25/100/200/300 mg Quetiapin. **Sonstige Bestandteile: Tablettentkern:** 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-Retardtableten, Quetialan® XR 200 mg-Retardtableten, Quetialan® XR 300 mg-Retardtableten, Quetialan® XR 400 mg-Retardtableten. Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 50/200/300/400mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). **Sonstige Bestandteile: Tablettentkern:** 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

Chronische Migräne: Therapie, Therapieresistenz und Neuromodulation – Ein Konsensus-Statement

Prim. Dr. Gernot **Luthringshausen** (Vorsitz)

Universitätsklinikum für Neurologie, Salzburg; Präsident der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Francois **Alesch**

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gregor **Brössner**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck; Leiter der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen, Mitglied im Vorstand der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Sabine **Sator-Katzenschlager**

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien; Stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie

Univ.-Prof. Dr. Jan **Vesper**

Abteilung Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Univ.-Prof. Dr. Peter **Wessely**

Facharzt für Neurologie; Mitglied im Vorstand der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Christian **Wöber**

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; Leiter des Spezialbereiches Kopfschmerz

■ Einleitung

In der Global Burden of Disease Study der Weltgesundheitsorganisation nimmt Migräne unter 289 Erkrankungen die 7. Stelle ein [1, 2]. Die Einjahresprävalenz der Migräne liegt im Mittel bei 11 % [3]. 3–4 % der Erwachsenen haben einen chronischen Kopfschmerz, das heißt, es bestehen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten mehr Tage mit als ohne Kopfschmerzen [3, 4]. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz der chronischen Migräne (CM) bei 1,4–2,2 % [4]. Unter Patienten mit episodischer Migräne entwickelten jährlich 2,5 % eine CM [5]. Bei Patienten mit CM blieb diese Diagnose bei > 50 % für mindestens 1 Jahr und bei einem Drittel für mindestens 3 Jahre bestehen, während lediglich ein Viertel einen Rückgang der Kopfschmerzhäufigkeit auf < 10 Tage pro Monat zeigte [4].

Patienten mit CM leiden unter einer schlechteren Lebensqualität als Patienten mit episodischer Migräne. Sie sind in ihrem Alltagsleben deutlich stärker eingeschränkt und weisen vermehrt Angst- und Depressionserkrankungen auf [6]. Vor diesem Hintergrund nehmen diese Patienten mehr Ressourcen des Gesundheitssystems in Anspruch [6].

Eine spezielle Subgruppe sind jene Patienten mit CM, die auf adäquate Therapieversuche nicht ansprechen und unter streng definierten Kriterien Kandidaten für den Einsatz eines neuromodulierenden Verfahrens sind [7].

Ziel dieser Publikation ist es, die Diagnose der CM, aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Migräne im Allgemeinen und der CM im Besonderen, Kriterien der Therapieresistenz sowie Indikation und Wirksamkeit der Stimulation der Nn. occipitales („occipital nerve stimulation“ [ONS]), deren praktische Durchführung und Komplikationen darzustellen. Zu die-

sem Zweck haben Kopfschmerzspezialisten sowie Anästhesisten und Neurochirurgen mit Expertise in der Neuromodulation im Rahmen einer ausführlichen Diskussion das nachstehende Konsensus-Statement für Österreich erstellt.

■ Diagnose

Laut aktueller Definition der „International Classification of Headache Disorders (ICHD-3-beta)“ liegt eine CM dann vor, wenn seit mindestens 3 Monaten an mindestens 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen auftreten, die sich an mindestens 8 Tagen als Migräne manifestieren [8]. Die genauen Kriterien der CM sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei vielen Patienten mit CM besteht zudem übermäßiger Medikamentengebrauch („medication overuse headache“ [MOH]). Zur Diagnose siehe Tabelle 2.

■ Behandlung von Migräne und chronischer Migräne

Die medikamentöse Therapie der Migräne lässt sich in 2 unterschiedliche Ansätze unterteilen: Therapie der Migräneattacke und Intervalltherapie bzw. Prophylaxe. Für beide Bereiche stehen medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verfügung [9]. Ziel der Therapie ist es, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und bei Patienten mit häufigen Attacken der Entwicklung einer CM und eines MOH vorzubeugen.

Akuttherapie der Migräne

Das Behandlungsziel der medikamentösen Therapie ist eine Rückkehr zur üblichen Aktivität innerhalb von 2 Stunden. Die Therapie sollte zum optimalen Zeitpunkt erfolgen, üblicherweise sobald der Patient erkennt, dass sich eine Migräneatta-

Tabelle 1: Diagnosekriterien der CM (ICHD-3-beta). Nach [8].

- Anamnese einer Migräne ohne/mit Aura entsprechend den ICHD-3-beta-Kriterien (1.1, 1.2).
- Für mindestens 3 Monate mindestens 15 Kopfschmerztagen pro Monat, darunter mindestens 8 Tage mit Migräne.
- Der Kopfschmerz wird als Migräne gewertet, wenn die Kriterien der Migräne ohne/mit Aura erfüllt sind oder der Kopfschmerz mit einem Triptan- oder Ergotaminpräparat erfolgreich behandelbar war.
- Der Kopfschmerz ist durch keine andere ICHD-3-beta-Diagnose besser erklärbar.

Tabelle 2: Diagnosekriterien des Kopfschmerzes bei übermäßigem Medikamentengebrauch („medication overuse headache“ [MOH], ICHD-3-beta). Nach [8].

- Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen pro Monat
- Regelmäßige Einnahme (über ≥ 3 Monate) von
 - Analgetika oder NSAR an ≥ 15 Tagen/Monat
 - Mischanalgetika, Ergotaminen, Triptanen, Opioiden oder Kombinationen verschiedener Substanzen an ≥ 10 Tagen/Monat
- Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet

cke entwickelt. Angesichts des Risikos eines medikamentenbedingten Kopfschmerzes muss die Zahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation auf < 10 pro Monat begrenzt werden.

Leicht- bis mittelgradige Kopfschmerzattacken werden primär mit Nichtopioid-Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in geeigneter Dosierung behandelt. Medikamente der ersten Wahl sind Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, Mittel der weiteren Wahl sind Diclofenac, Naproxen, Metamizol und Paracetamol sowie bedarfsweise Antiemetika (auch im Hinblick auf eine bessere Resorption der Analgetika).

Bei mittelschweren bis schweren Attacken sowie auch bei fehlender Wirksamkeit der oben angeführten Maßnahmen werden migränespezifische Medikamente, in erster Linie Triptane, eingesetzt, die im Bedarfsfall mit NSAR kombiniert werden können.

Ergotamintartrat hat seine Bedeutung als Migränetherapeutikum mittlerweile eingebüßt. Dihydroergotamin ist als Nasenspray im Einzelfall einsetzbar.

Migräneprophylaxe

Eine prophylaktische Therapie wird bei höherer Anfallsfrequenz, besonders lange anhaltenden oder intensiven Attacken sowie bei unzureichender Wirkung oder Unverträglich-

keit von Akutmedikamenten bzw. deren Kontraindikationen eingeleitet [9].

Pharmakoprophylaxe

Bei der Therapieentscheidung sollten Komorbiditäten und das Nebenwirkungsprofil der Medikation berücksichtigt werden.

Therapiemittel der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramat und Valproinsäure (Tab. 3). Mittel der zweiten Wahl sind unter anderem das Trizyklikum Amitriptylin (bis 75 mg/d), der Betablocker Bisoprolol (5–10 mg/d), aber auch andere Antihypertensiva, wie Lisinopril (20 mg/d) und Candesartan (16 mg/d).

Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Das Erkennen und der richtige Umgang mit Triggerfaktoren stehen an erster Stelle der vorbeugenden Maßnahmen. Die Strategien, die im Umgang mit Triggerfaktoren zur Verfügung stehen, umfassen Lebensstilmodifikation, Entspannungstechniken, gezielte Vermeidung von Triggern, gegebenenfalls aber auch bewusste Exposition und pharmakologische Maßnahmen. Besonderes Augenmerk sollte dem Zusammenhang zwischen Migräne und Menstruation geschenkt werden [10].

Unter den nichtmedikamentösen prophylaktischen Maßnahmen haben Entspannungstraining, z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Biofeedback und Verhaltenstherapie die größte Bedeutung. Ausdauersport und Akupunktur können ebenfalls eingesetzt werden.

Spezifische Therapie der chronischen Migräne

Die Zahl der prospektiv randomisierten Studien zur CM ist gering, da einerseits die heute gültige Definition seit < 10 Jahren verwendet wird und andererseits Patienten, welche die Kriterien für eine CM erfüllen, aus früheren Studien häufig ausgeschlossen wurden [4].

Die Therapie des akuten Migräneanfalls ist bei CM grundsätzlich nicht anders als bei episodischer Migräne. Angesichts des hohen MOH-Risikos sollten Akutmedikamente restriktiv eingesetzt und auf < 3 Tage pro Woche beschränkt werden.

Risikofaktoren der CM sind in Tabelle 4 und Empfehlungen zur multimodalen Therapie in Tabelle 5 zusammengefasst.

Zur pharmakologischen Behandlung der CM liegen randomisierte kontrollierte Studien für Topiramat [11–13] und Onabotulinumtoxin A [14–16] vor. Begrenzte Hinweise auf Basis ein-

Tabelle 3: Medikamentöse Migräneprophylaxe

	Initialdosis (mg/d)	Zieldosis (mg/d)	Einsatz bevorzugt bei	Einsatz vermeiden bei
Propranolol	20	80–160	Hypertonie, Tachykardie, essenziellem Tremor	Asthma, COPD, AV-Block, Bradykardie, Hypotonie, Psoriasis, Leistungssport
Metoprolol	25	100–200	Wie Propranolol	Wie Propranolol
Flunarizin	5	5–10	Kl gg. Betablocker	Depression, Übergewicht, Parkinson
Topiramat	25	75–100	Übergewicht	Nephrolithiasis, Untergewicht
Valproat	150–300	600–1500	Depression, Epilepsie, Schlafstörung	Lebererkrankungen

Tabelle 4: Risikofaktoren, die die Entwicklung einer chronischen Migräne begünstigen können. Nach [4].

- Alter
- Geringe Bildung
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Gehirnverletzung
- Adipositas
- Hohe Attackenfrequenz
- Übermäßiger Medikamentenkonsum
- Übermäßiger Koffeinkonsum
- Schnarchen
- Andere Schmerzkrankungen

Tabelle 5: Multimodale Therapie der chronischen Migräne. Nach [5, 9].

- Nichtpharmakologisch
 - Aufklärung
 - Triggerfaktoren
 - Lebensstil
 - Entspannungstraining
 - Verhaltenstherapie
 - Ausdauersport
- Pharmakologisch
 - Topiramat
 - Valproinsäure, Gabapentin, Tizanidin, Amitriptylin
 - Andere Prophylaktika
- Behandlung von Komorbiditäten
- Botulinumtoxin
- Neuromodulation

zelter randomisierter kontrollierter Studien gibt es für Tizanidin [17], Gabapentin [18], Valproinsäure [19] und Amitriptylin [20].

Die Pharmakoprophylaxe ist jedenfalls in ausreichend hoher Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten durchzuführen.

Es herrscht Expertenkonsens, dass nichtpharmakologische Maßnahmen einen wesentlichen Bestandteil der Therapie der CM darstellen, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz aus kontrollierten Studien begrenzt ist.

Topiramat

Für Topiramat liegen 3 prospektive, randomisierte kontrollierte Studien bei CM vor [11–13], in welche Patienten mit oder ohne übermäßigen Medikamentengebrauch eingeschlossen wurden. In allen 3 Studien fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Topiramat über Placebo.

Botulinumtoxin

Onabotulinumtoxin A ist in der Therapie der chronischen, nicht aber der episodischen Migräne wirksam [14–16, 21].

Seit Ende 2012 ist diese Therapie auch in Österreich zugelassen. Basis für deren Zulassung waren die PREEMPT-Studien, in denen je 5 Einheiten Onabotulinumtoxin A an 31 vordefinierte Stellen, also insgesamt 155 Einheiten, verabreicht wurden und die Möglichkeit bestand, zusätzliche Injektions-

punkte zu wählen und die Dosis auf 195 Einheiten zu erhöhen [14–16].

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse [16] zeigte sich sowohl für den primären Endpunkt (die Zahl der Kopfschmerztage) als auch für alle sekundären Endpunkte, ausgenommen die Einnahme von Akutmedikation, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Onabotulinumtoxin A. Die mittlere Zahl der Kopfschmerztage sank zwischen Baseline und Woche 24 unter Onabotulinumtoxin A um 8,4, unter Placebo um 6,6 ($p < 0,001$). Die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A war unabhängig vom Vorliegen eines MOH.

Onabotulinumtoxin A soll bei CM nur von Neurologen eingesetzt werden, die in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahren sind [9]. Die Applikation soll nach dem PREEMPT-Schema erfolgen und gegebenenfalls alle 12 Wochen wiederholt werden. Nach 1 Jahr sollte durch eine Therapiepause evaluiert werden, ob ein Weiterführen der Therapie erforderlich ist.

Die Tatsache, dass die Therapie mit Onabotulinumtoxin A bei therapierefraktärer CM derzeit nicht im Erstattungskatalog der Krankenversicherungen enthalten ist, schränkt die Verwendung dieses Verfahrens in der Praxis ein.

Chronische Migräne und übermäßiger Medikamentengebrauch

Ein übermäßiger Gebrauch von Akutmedikation ist bei CM häufig und findet sich bei 50 % der Patienten mit CM in Kopfschmerzkliniken [5].

Bei allen Patienten mit CM ist eine Aufklärung über das Risiko des medikamentenbedingten Kopfschmerzes unabdingbar. Bei Patienten, bei denen ein übermäßiger Medikamentengebrauch besteht, ist die Entzugsbehandlung mit Absetzen der kopfschmerzauslösenden Medikation die Therapie der Wahl [22].

Neuromodulation

Die Wirksamkeit der Neuromodulation wird gegenwärtig in einer Reihe von Studien zu nichtinvasiven und invasiven Verfahren untersucht. Große randomisierte kontrollierte Studien liegen derzeit ausschließlich für die Stimulation der Nn. occipitales vor. Die ONS („occipital nerve stimulation“) wurde bei therapierefraktärer CM von Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz als experimentelles Verfahren eingestuft, von der European Headache Federation unter Hinweis auf eine begrenzte Evidenz als akzeptabel und vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Großbritannien) als wirksam, wenn auch bei fehlenden Langzeitergebnissen [7, 23, 24].

Als pathophysiologische Grundlagen der ONS wird eine Reihe von Mechanismen diskutiert [25]. Die Stimulation eines peripheren Nerven, z. B. durch eine frequenzabhängige Modulation der Nervenleitgeschwindigkeit, wirkt sich auf den Nerv selbst aus. Weiters werden segmentale Effekte im Sinne der „Gate-control“-Theorie angenommen. Dabei modulieren nichtnozizeptive, afferente A- β -Fasern segmental den nozizeptiven Input aus A- δ - und C-Fasern. Eine Besonderheit ist die Konvergenz nozizeptiver Afferenzen des N. trigeminus

Tabelle 6: Kriterien für therapierefraktäre CM. Mod. nach [30–32].

- Der Kopfschmerz erfüllt die ICHD-3-beta-Kriterien der CM und besteht seit mindestens 24 Monaten.
- Der Kopfschmerz führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und/oder der sozioökonomischen Situation des Patienten.
- Die Beachtung von Triggerfaktoren und Lebensstilmodifikation erbrachte keine maßgebliche Besserung der Kopfschmerzen.
- Mindestens 3 adäquate Therapieversuche mit prophylaktischer Medikation waren nicht erfolgreich.
- „Nicht erfolgreich“ ist definiert als:
 - Nicht oder ungenügend wirksam (Angaben des Patienten, Eintragungen in Kopfschmerzkalender)
 - Wegen Nebenwirkungen nicht toleriert
 - Kontraindiziert
- Als adäquater Therapieversuch gilt die Einnahme von definierten Medikamenten:
 - Bestimmter Präparateklassen
 - In wirksamer Dosierung (siehe Migräneprophylaxe)
 - Über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten
- Präparateklassen
 - a) Betablocker
 - b) Antikonvulsiva
 - c) Trizyklika
 - d) Flunarizin
 - e) Andere Substanzen mit mindestens einer positiven randomisierten und kontrollierten Studie
- Anwendung von Medikamenten aus mindestens 3 der Präparateklassen a–d

und des N. occipitalis an den Interneuronen des trigeminozervikalen Komplexes. Diese Konvergenz erklärt auch die häufige Schmerzausstrahlung von frontal nach okzipital (und umgekehrt) bei primären Kopfschmerzen. Zudem wird diskutiert, dass die Aktivierung aufsteigender Neurone die Aktivität im periaquäduktalen Grau und in der Folge jene von absteigenden antinozizeptiven Bahnen erhöhen könnte [25].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der ONS bei therapierefraktärer CM wurde in 3 randomisierten kontrollierten Studien untersucht [26–28]. In der lediglich als Abstract publizierten PRISM-Studie [26] fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ONS und Scheinbehandlung. Nach Ausschluss von Patienten mit übermäßigem Medikamentengebrauch zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten der ONS.

In einer weiteren Studie [27] wurden 110 Teilnehmer in 3 Behandlungsgruppen randomisiert. Die Ansprechrquote (hier definiert als eine Verbesserung der Kopfschmerzen um mindestens 50 % nach 3 Monaten) betrug für Patienten mit einstellbarer ONS 39 % und für beide Kontrollgruppen mit voreingestellter ONS und medizinischem Management 6 % bzw. 0 %.

An der dritten, 2012 publizierten Studie [28] nahmen 157 Patienten mit therapierefraktärer CM teil. Der primäre Endpunkt (die Reduktion der mittleren täglichen Schmerzintensität um ≥ 50 %) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ONS und Scheinbehandlung. Hinsichtlich einer Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 30 %, einer Reduktion der Kopfschmerztage und einer Besserung der migränebedingten Beeinträchtigung fand sich allerdings eine signifikante Überlegenheit der ONS.

Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Stimulationsintensität und Wirksamkeit der ONS wurde kürzlich eine kontrollierte Studie veröffentlicht, in die 8 Patienten mit CM und ei-

ner Schmerzlinderung von > 30 % unter ONS eingeschlossen worden waren. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten jeweils für 7 Tage überschwellige Stimulation, unterschwellige Stimulation und keine Stimulation. Dabei zeigte sich, dass auch eine unterschwellige, also keine Parästhesien auslösende Stimulation zu einer gewissen Schmerzlinderung führt. Der Effekt war jedoch geringer als bei überschwelliger Stimulation [29].

Okzipitalisstimulation – Praktisches Vorgehen

Die ONS ist ein minimalinvasives, reversibles Verfahren, bei dem dünne Stab- bzw. Plattenelektroden subkutan im Nackenbereich eingebracht werden. Die Positionierung der Elektroden erfolgt meist beidseitig oberhalb der Okzipitalnerven. Die Elektroden werden anschließend an einen implantierbaren Impulsgeber angeschlossen. Dieser implantierbare Pulsgenerator (IPG) kann individuell programmiert werden, wobei Frequenzen, die Pulsweiten und die Amplitude reguliert werden. Über die Elektroden kann nun das gesamte Nervenareal in der Elektrodenumgebung stimuliert werden, somit sollte korrekterweise von einer Nervenfeldstimulation gesprochen werden.

Patientenselektion

Voraussetzung für die ONS ist eine nach strikten Kriterien definierte, therapierefraktäre CM (Tab. 6). An notwendigen Voruntersuchungen sind eine ausführliche Anamnese und ein klinisch-neurologischer Status zu nennen. Auch sollte der Patient unbedingt über einige Monate einen Kopfschmerzkalender geführt haben, um die Zahl der Kopfschmerztage, die Art der Kopfschmerzen, deren Intensität anhand einer numerischen Skala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) und die Einnahme von Akutmedikation beurteilen zu können.

In Tabelle 7 sind die Patientenselektion und die detaillierten Voraussetzungen für eine ONS-Implantation zusammengefasst.

Tabelle 7: Patientenselektion und präoperatives Vorgehen für ONS. Nach [32].

- Therapieresistente CM laut Tabelle 6
- Diagnose untermauert durch Kopfschmerzkalender:
 - Über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten
 - Tägliche Dokumentation der für die ICHD-3-beta-Diagnosen „chronische Migräne“ und „Kopfschmerz durch übermäßigen Medikamentengebrauch“ erforderlichen Punkte
 - Bewertung der Schmerzintensität auf einer numerischen Skala (0–10)
- Ärztliche Dokumentation der Therapieresistenz laut Tabelle 6
- Primäre Kontraindikationen:
 - Implantierte Stimulatoren
 - Destruktiver Eingriff im Bereich der Nn. occipitales einseitig oder beidseitig
- Weitere Kontraindikationen:
 - Schwangerschaft
 - Laufendes Pensionsverfahren
- Information des Patienten über die prinzipielle Möglichkeit einer ONS
- Adäquate Aufklärung:
 - Möglicher Therapieerfolg
 - Mögliche Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen
- Prinzipielle Zustimmung des Patienten
- Bei Vorliegen eines MOH erfolgt eine Entzugsbehandlung.
- In Anamnese und klinisch neurologischer Untersuchung lässt sich der aktuelle Kopfschmerz durch keine andere ICHD-3-beta-Diagnose besser erklären.
- Kein Hinweis auf eine psychiatrische Erkrankung, die als Kopfschmerzursache infrage kommt oder der ONS entgegensteht.
- Kein Hinweis auf eine Suchterkrankung
- In der neuropsychologischen Diagnostik kein Hinweis auf einen der ONS entgegenstehenden Befund.
- Die zerebrale Magnetresonanztomographie inklusive kraniozervikalem Übergang zeigt keinen Hinweis auf eine Störung, die als Kopfschmerzursache infrage kommt oder der ONS entgegensteht.
- Über allenfalls erforderliche weitere Untersuchungen ist eine individuelle Entscheidung zu treffen.
- Bei schweren sonstigen Erkrankungen oder Umständen, die auf ein erhöhtes Risiko hinweisen, ist eine individuelle fachärztliche Entscheidung über die Durchführbarkeit und Zumutbarkeit des Eingriffs erforderlich.
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Ausführliche schriftliche ärztliche Dokumentation über Befunde des präoperativen Screenings
- OP-Freigabe

Durchführung der Implantation

Eine ONS sollte nur in einem Zentrum mit Erfahrung in der invasiven Neurostimulation durchgeführt werden. Bei der ONS werden eine oder (in der Regel) zwei Elektroden subkutan im Okzipitalbereich, in der Nähe des zu stimulierenden Nervenplexus, implantiert. Ein direkter Kontakt zu den zu stimulierenden Nerven besteht nicht, insofern müsste man eigentlich von einer peripheren Nervenfeldstimulation sprechen. Dieser Unterschied ist wichtig, da er sich auf die einzustellenden Stimulationsparameter auswirkt. Wesentlich ist, dass die Elektroden epifaszial platziert werden, damit die Nackenmuskulatur nicht mitstimuliert wird, wobei sowohl eine lateromediale als auch eine mediolaterale Insertion möglich ist.

Viele Zentren führen nach Elektrodenimplantation zunächst eine Probestimulation mit einem externalisierten Impuls-generator durch. Diese Phase kann bis zu 4 Wochen dauern, bevor der Impulsgenerator dauerhaft implantiert wird. Allerdings wird dieses Vorgehen von mancher Seite angezweifelt, da es durchaus Patienten gibt, die anfangs nicht auf die ONS ansprechen, nach Monaten jedoch aufgrund von neuronalen Anpassungsvorgängen doch ein Ansprechen zeigen.

Die implantierten Elektroden werden an den Neurostimulator angeschlossen, der im Gesäß- bzw. Bauchbereich oder subklavikulär unter der Haut implantiert wird. Der Neurostimulator kann jederzeit individuell von außen für die optimale Behandlung programmiert werden. Bei diesem Neurostimulator handelt es sich um ein kleines Gerät (etwa in der Größe einer Stoppuhr), das die Batterie und die elektronischen Komponenten enthält und die Impulse an die Elektroden weiterleitet. Diese werden subkutan von der Okzipitalregion zum Neurostimulator geleitet. Die Drähte haben einen Durchmesser von nur 1,37 mm. Das Bedienungsgerät für den Patienten ist vergleichbar mit einer kleinen Fernbedienung und kann die Stimulation ein- und ausschalten. Es ermöglicht damit eine selbständige Anpassung an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten.

Von entscheidender Bedeutung ist es, den Patienten darüber aufzuklären, dass es bis zu 6 Monaten dauern kann, bis sich der optimale Therapieerfolg einstellt. Eine adäquate Nachsorge bei einem erfahrenen Kopfschmerzspezialisten bzw. bezüglich des Stimulationsaggregats bei einem erfahrenen Neuromodulationszentrum ist unbedingt erforderlich.

Tabelle 8: Mögliche Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen. Nach [24, 27, 28].

– Biologisch	
• Infektionen	6–14 %
• Schmerz/Taubheit im Bereich des Implantats	13–22 %
• Hauterosionen	4 %
– Hardwarebezogen	
• Elektrodenmigration	10–36 %
• Andere Hardwareprobleme	4–12 %
– Stimulationsbezogen	
• Unbeabsichtigte Stimulationseffekte	2–6 %

Mögliche Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen („Adverse Events“ [AE]) der ONS lassen sich in 4 Gruppen einteilen. AE können „hardwarebezogen“, „biologisch“, „stimulationsbezogen“ oder „sonstige“ sein. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Komplikationsraten sind in hohem Maß abhängig von der Lernkurve, weshalb es wichtig ist, dass die Therapie in erfahrenen neurochirurgischen oder anästhesiologischen Zentren erfolgt.

Vorgehen nach ONS-Implantation

Die Stimulationsparameter werden individuell eingestellt. Die erste Austestung der Stimulationsparameter erfolgt im OP bzw. bei gleichzeitiger Generatorimplantation direkt im Anschluss an die OP. In der Folge wird die Einstellung ambulant individuell angepasst (niedrigfrequent, IB 360–460).

Nach erfolgter Implantation ist der Verlauf hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschter Wirkungen prospektiv genau zu dokumentieren. Die Patienten führen einen Kopfschmerzkalendar, in welchem alle Kopfschmerztag, die Schmerzintensität auf einer numerischen Skala (0–10) sowie die Einnahme von Akutmedikation dokumentiert werden. Unerwünschte Wirkungen sind ärztlich zu dokumentieren, vorzugsweise in einem strukturierten Fragebogen.

Eine regelmäßige Evaluation im Hinblick auf Therapiezufriedenheit, kopfschmerzbezogene Einschränkungen im Alltag und allgemeine Lebensqualität ist wünschenswert. Die medikamentöse Migräneprophylaxe soll vom Ansprechen auf die ONS abhängig gemacht und dem individuellen Verlauf angepasst werden.

■ **Relevanz für die Praxis**

- Besteht eine episodische Migräne mit häufigen Attacken und häufiger Verwendung von Akutmedikation, sind adäquate Maßnahmen zu ergreifen, um der Entwicklung einer CM und eines MOH vorzubeugen.
- Bei manifester CM stehen als Mittel mit der besten Evidenz Topiramat und Onabotulinumtoxin A zur Verfügung. Im Falle eines MOH soll zunächst eine Entzugsbehandlung durchgeführt werden.
- Wird eine CM als therapieresistent eingeschätzt, ist zu prüfen, ob die Kriterien der Therapieresistenz erfüllt sind, um dem Patienten gegebenenfalls die ONS als

weitere therapeutische Option anzubieten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

- Die detaillierte Patienteninformation, die Entscheidung zur ONS, die Implantation der Elektroden und des Impulsgebers sowie die Nachsorge sollen in Zentren erfolgen, die über spezielle Erfahrung in der Diagnose und Behandlung chronischer Kopfschmerzen und über Expertise in der Neuromodulation verfügen.

■ **Interessenkonflikt**

Für das erste Treffen des Konsensus-Teams im November 2013 erhielten alle Autoren eine Aufwandsentschädigung von St. Jude Medical Medizintechnik Österreich.

Die inhaltliche Gestaltung des Konsensus-Statements lag ausschließlich in Händen der Autoren.

Literatur:

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *Cephalalgia* 2013; 33: 289–90.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
- Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 162–71.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ* 2014; 348: g1416.
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301–15.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Diener HC, Evers S, Förderreuther S, et al. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Therapie der Migräne. <http://www.dgn.org/aktualisierungen/2298-II-55-2012-therapie-der-migraene.html> [gesehen 17.07.2014].
- Wöber C, Wöber-Bingöl C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 161–72.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820–4.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–23.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–80.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793–803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804–14.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 921–36.
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42: 470–82.
- Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 1753–9.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008; 9: 37–41.
- Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 463–6.
- Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 784–91.
- Diener HC. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2286-II-57-2012-kopfschmerz-bei-uebergebrauch-von-schmerz-und-migraenemitteln.html> [gesehen 17.07.2014].
- Straube A, Gaul C, Förderreuther S, et al. Therapie und Versorgung bei chronischer

BEI PATIENTEN MIT THERAPIEREFRAKTÄRER
CHRONISCHER MIGRÄNE

IS IT TIME TO THINK OUTSIDE THE BOX?



Bei vielen Patienten mit chronischer Migräne versagen die pharmakotherapeutischen Optionen. Diesen arzneimittelrefraktären Patienten bietet St. Jude Medical eine alternative Therapie: die periphere Nervenstimulation der Okzipitalnerven. Die periphere Nervenstimulation reduziert nachweislich die Zahl an Kopfschmerztagen und steigert die Lebensqualität.¹

Unter sjm.de erfahren Sie mehr über diese innovative Technologie.



1. Silberstein S, Dodick D, Saper J, et al. The safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerve for the management of chronic migraine. Poster presented at: 15th Congress of the International Headache Society; Berlin, Germany; June 23-26, 2011.

Unless otherwise noted, ™ indicates that the name is a trademark of, or licensed to, St. Jude Medical or one of its subsidiaries. ST. JUDE MEDICAL and the nine-squares symbol are trademarks and service marks of St. Jude Medical, Inc. and its related companies. © 2014 St. Jude Medical, Inc. All Rights Reserved.

Migräne. Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft/ Deutsche Gesellschaft für Neurologie sowie der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft/Schweizerischen Kopfwehgesellschaft. Nervenarzt 2012; 83: 1600–8.

24. National Institute for Health and Care Excellence. Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. April 2013. <http://www.nice.org.uk/Guidance/igp452> [gesehen 17.07.2014].

25. Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. Cephalalgia 2013; 33: 512–25.

26. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. Cephalalgia 2009; 29 (Suppl 1): 30 (abstract).

27. Saper JR, Dodick D, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia 2011; 31: 271–85.

28. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. Cephalalgia 2012; 32: 1165–79.

29. Sloty P, Bara G, Kowatz L, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: A randomized trial on subthreshold stimulation. Cephalalgia 2014 [Epub ahead of print].

30. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable head-

ache for use in clinical practice and trials. Cephalalgia 2006; 26: 1168–70.

31. Schulman EA, Lake AE, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section

of the American Headache Society. Headache 2008; 48: 778–82.

32. Jürgens TP, Paulus W, Tronnier V, et al. Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/062-008.html> [gesehen 17.07.2014].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber

Leiter des Spezialbereiches Kopfschmerz

Univ.-Klinik für Neurologie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: christian.woeber@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zu den Inseraten auf den Seiten 145 und 149

Rebif® 8,8 Mikrogramm und 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:** April 2014. **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 155

▼ 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 der Fachinformation. **GILENYA 0,5 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Druckfarbe: Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.**

Version: 05/2014

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Results of switching to milnacipran in fibromyalgia patients with inadequate response to duloxetine: a phase IV pilot study

Bateman L et al. *J Pain Research* 2013; 6: 311–8.

Einleitung

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist eine komplexe Schmerz-erkrankung mit einer sehr heterogenen Patientengruppe. Charakteristisch für das FMS sind chronische Schmerzen in verschiedenen Regionen des Körpers sowie übermäßige Müdigkeit und Erschöpfungssymptome. Zwischen 2 und 4 % der Bevölkerung sind vom FMS betroffen, wobei Frauen häufiger erkranken als Männer.

Obwohl mehrere Medikamente ihre Wirksamkeit bei der Behandlung des FMS gezeigt haben, ergibt sich bei ungenügender Wirksamkeit immer wieder die Notwendigkeit, Patienten auf ein anderes Medikament umzustellen. Zweck der vorliegenden Studie von Bateman et al. war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Milnacipran bei FMS-Patienten zu evaluieren, bei denen eine Behandlung mit Duloxetin keinen ausreichenden Therapieerfolg gebracht hat.

Duloxetin und Milnacipran sind beides Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), die in den USA für die Behandlung von FMS zugelassen sind. Aus Studien zu Depression ist bekannt, dass bei unzureichendem Therapieansprechen auf ein Medikament ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse der SNRIs einen klinischen Vorteil bringen kann. Bisher lagen für das FMS jedoch noch keine derartigen Daten vor. Diese vorläufigen Daten zeigen erstmals, dass es möglich ist, bei unzureichendem Therapieansprechen auf Duloxetin direkt – ohne die erste Medikation ausschleichen zu lassen und die Folgemedikation aufzutitrieren – auf Milnacipran umzusteigen.

Methodik

FMS-Patienten zwischen dem 18. und 70. Lebensjahr, die über einen Mindestzeitraum von 4 Wochen mit Duloxetin 60 mg/d vorbehandelt waren, wurden untersucht und in das Protokoll aufgenommen, wenn sie in der 7-Tages-Schmerz-erfassung zwischen 40 und 90 mm auf einer Visual Analogue Scale (VAS) angaben. Die Duloxetin-Behandlung wurde im Anschluss für weitere 2 Wochen fortgesetzt, um den unzureichenden Therapieerfolg zu bestätigen. Jene Patienten, bei denen der Schmerzwert auf der VAS danach immer noch bei ≥ 40 mm lag, wurden 4:1 randomisiert und erhielten Milnacipran 100 mg/d ($n = 86$) oder Placebo ($n = 21$) für 10 Wochen. Primärer Wirksamkeitsparameter war der Anteil an Patienten, die zu Studienende im PGIC (Patient Global Impression of Change) „stark verbessert“ oder „sehr stark verbessert“ angaben. Andere Effektivitätsparameter waren u.a. die 7-Tages-Schmerz-erfassung, der FIQR (Fibromyalgia Questionnaire

Revised) oder der Multiple Ability Self-Reported Questionnaire (MASQ).

Ergebnisse

107 Patienten, bei denen Duloxetin zu keiner ausreichenden Therapieantwort geführt hatte, wurden randomisiert. In der Gruppe, die während der Doppelblind-Phase Milnacipran erhalten hatten, beendeten 59,3 % die Studie. Häufigste Gründe für Therapieabbrüche waren in der Milnacipran-Gruppe unerwünschte Wirkungen (17,4 %) und im Placebo-Arm fehlende Wirksamkeit (28,6 %).

Klinisch signifikante Verbesserungen im globalen Status (PGIC Score 1 oder 2) zeigten sich bei 26/79 (32,9 %) der FMS-Patienten, die von Duloxetin auf Milnacipran umgestellt worden waren. In der kleinen Gruppe, die auf Placebo geswitcht waren, zeigten sich bei 5/21 (23,8 %) Verbesserungen. Die Studienautoren machen allerdings darauf aufmerksam, dass die Studie nicht über genügend statistische Power verfügt, um einen Vergleich zwischen Milnacipran und Placebo anzustellen.

In den Wochen 6 und 10 wurden in der Milnacipran-Gruppe Verbesserungen im VAS Schmerz-Score von -8,2 respektive -12,3 Punkten beobachtet. In der Placebogruppe waren die Veränderungen mit +1,3 und -1,3 dagegen nur minimal. Eine klinisch bedeutsame Schmerzlinderung (≥ 30 % Reduktion im VAS ab Randomisierung) wurde bei 27/79 (34,2 %) der mit Milnacipran behandelten Patienten erzielt. 20/79 (25,3 %) erreichten eine Schmerzlinderung entsprechend ≥ 50 % VAS-Reduktion.

Der Wechsel von Duloxetin auf Milnacipran wurde von den FMS-Patienten generell gut vertragen. Häufigste unerwünschte Wirkungen in der Milnacipran-Gruppe waren Übelkeit (21 %), Schwindel (15 %), Kopfschmerz und Schlafstörungen.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigen, dass der Wechsel zwischen Medikamenten derselben Klasse bei Patienten mit FMS eine sinnvolle Therapieoption sein kann. Knapp 33 % der Patienten, die mit Duloxetin keinen ausreichenden Therapieerfolg hatten, erfuhren durch die Umstellung auf Milnacipran eine klinisch signifikante Verbesserung ihrer FMS-Symptomatik. Generell wird der „direct switch“ von den Patienten gut vertragen; häufigste unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit und Schwindel. Weiter Studien sind allerdings nötig, um diese ersten vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
A-3004 Riederberg/Weideck
Bachstraße 13
E-Mail: hl@teamword.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multi-center trial

Wade AG et al. *Clinical Interventions in Aging* 2014; 9: 947–61.

Einleitung

M. Alzheimer ist die wesentlichste Ursache für Demenz im Alter. Verlust an kognitiver Leistungsfähigkeit sowie psychiatrische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten kennzeichnen die Alzheimer-Demenz (AD). Darüber hinaus ist die AD häufig mit Schlafstörungen, insbesondere nächtlichem Erwachen, assoziiert. Schlaf spielt einerseits eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung des Gedächtnisses; andererseits hat die neuere Forschung gezeigt, dass zwischen schlechtem Schlaf, AD und Gedächtnisstörungen ein Zusammenhang besteht [1].

Das Hormon Melatonin wird nachts in der Zirbeldrüse gebildet und in die Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) und den Kreislauf ausgeschüttet. Es ist ein wichtiger Regulator der biologischen Uhr und steuert insbesondere den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie die Induktion des physiologischen Schlafs. Frühe neuropathologische Veränderungen bei AD sind mit einer Verringerung der Melatonin-Spiegel in der ZSF assoziiert [2]. Diese erniedrigten Melatonin-Spiegel können bereits in präklinischen AD-Stadien nachgewiesen werden und sie korrelieren bei Demenzpatienten signifikant mit der Schwere der mentalen und Schlafstörungen [3]. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass sich Melatonin bei AD-Patienten günstig auf deren kognitive Funktion und Schlaf auswirkt. Diese Studien waren allerdings in Studiendesign, Melatonin-Dosierung und Therapiedauer sehr unterschiedlich, sodass zahlreiche Fragen offen blieben.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun geklärt werden, inwieweit Melatonin einen über den der Standardtherapie für AD hinausgehenden Effekt hat, ob dieser über längere Zeit erhalten bleibt und in welchem Ausmaß er auf die Verbesserung des Schlafs zurückgeführt werden kann. Studienmedikation war retardiertes Melatonin (Circadin®), das seit 2007 zur Behandlung von primärer Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen ist. Die Zulassung stützte sich auf die positive Auswirkung von Circadin® auf Schlafqualität, Schlafherbeiführung und Funktionsfähigkeit tagsüber ohne Beeinträchtigung der kognitiven Leistung [4–6].

Methode

In diese Studie wurden insgesamt 80 Patienten mit milder bis moderater AD mit bzw. ohne komorbider Schlaflosigkeit und

einem Durchschnittsalter von 75 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen dieser doppelblinden, Parallelgruppen-Studie erhielten die Patienten während der ersten zwei Wochen ein Placebo zusätzlich zu ihrer Standardtherapie mit einem Acetylcholinesterase- (AChE-) Hemmer mit oder ohne Memantin. Anschließend wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 12:1 randomisiert und erhielten für 24 Wochen entweder weiterhin Placebo oder 2 mg retardiertes Melatonin pro Nacht.

Ermittelte Wirksamkeitsparameter waren die ADAS-cog (AD Assessment Scale-Cognition), die IADL- (Instrumental Activities of Daily Living), der MMSE- (Mini Mental State Examination) Score sowie bezüglich der Schlafqualität der PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) und ein Schlaftagebuch.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten zeigt, dass die Patienten, die sechs Monate lang mit retardiertem Melatonin behandelt worden waren, im Vergleich zur Placebogruppe über signifikant bessere kognitive Funktionen verfügten (IADL $p = 0,004$; MMSE $p = 0,044$). In Bezug auf die ADAS-cog konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen beobachtet werden.

Hinsichtlich der Schlaffeffizienz, gemessen am PSQI Komponente 4, zeigte sich unter retardiertem Melatonin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung ($p = 0,017$). In der Subgruppe der Patienten mit komorbider Insomnie (PSQI ≥ 6) führte die Behandlung mit retardiertem Melatonin im Gegensatz zur Vergleichsgruppe zu signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen im IADL ($p = 0,032$), dem MMSE-Score (+1,5 versus -3 Punkte; $p = 0,0177$) und der Schlaffeffizienz ($p = 0,04$). Auch die mittleren ADAS-cog-Werte in dieser Subgruppe waren im Melatonin-Arm signifikant besser als in der Placebogruppe (-3,5 versus +3 Punkte; $p = 0,045$). Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Studienarmen stieg mit der Dauer der Behandlung an.

Konklusion

Die Autoren der Studie schließen aus diesen Daten, dass retardiertes Melatonin (Circadin®) bei Patienten mit AD, insbesondere bei jenen mit komorbider Insomnie, zusätzlich zur Standardtherapie positive Effekte auf die kognitive Funktion und die Schlafqualität hat. Die Resultate deuten darauf hin, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Verlust an kognitiver Leistungsfähigkeit bestehen könnte.

Literatur:

1. Miyata S et al. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J Sleep Res* 2013; 22: 535–41.
2. Tohgi H et al. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett* 1992; 141: 9–12.

3. Mishima K et al. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 417–21.
4. Lemoine P et al. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 895–905.
5. Wade A et al. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia in patients over 55 years. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1567–72.
6. Garfinkel D et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346 (8974): 541–4.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-3004 Riederberg/Weideck

Bachstraße 13

E-Mail: hl@teamword.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

La Mantia L. et al., *Cochrane Database of Syst Rev* 2014; 7: CD009333.

Hintergrund

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht-traumatische Ursache für neurologisch bedingte Behinderungen von jungen Menschen. Vor rund 15 Jahren wurden Beta-Interferone (IFN- β) und Glatirameracetat (GA) (Copaxone®) zur Behandlung der MS zugelassen und stellten somit die ersten krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs – Disease-Modifying Therapies) in dieser Indikation dar. Die Zulassung weiterer DMTs brachte mit sich, dass die Wahl einer speziellen Therapie entsprechend dem individuellen Nutzen/Risiko-Profil und dem Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten erfolgen kann. Da die MS-Kohorten in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich sind, sind direkte Head-to-Head-Studien die beste Möglichkeit, objektive Vergleichsdaten der einzelnen Substanzen zu erhalten.

Ziel dieser Publikation ist es, die vorhandene Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von IFN- β s und GA im Vergleich auf den Verlauf der schubförmigen MS (RRMS – Relapsing Remitting MS) durch einen systematischen Review der verfügbaren Head-to-Head-Studien zu erheben und zu analysieren.

Methode

Es wurde das „Trials Specialised Register of the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases“ of the Central Nervous System Group (October 29th, 2013) durchsucht sowie Studienleiter und pharmazeutische Unternehmen kontaktiert, um alle randomisierten, kontrollierten Studien, in denen IFN- β s und GA direkt verglichen worden waren, zu identifizieren.

Ergebnisse

Fünf Studien entsprachen den Suchkriterien und wurden in diesen Review aufgenommen. Insgesamt wurden 2.858 Teilnehmer randomisiert, wobei 1.679 mit einem IFN- β und 1.179 mit GA behandelt worden waren. Die Behandlungsdauer betrug in einer Studie drei Jahre und in den restlichen vier Studien zwei Jahre. Bei den mit GA verglichenen IFN- β s handelte es sich in zwei Studien um IFN- β 1b 250 μ g (933 Studienteil-

nehmer), in zwei Studien um IFN- β 1a 44 μ g (441 Studienteilnehmer) und in zwei Studie um IFN- β 1a 30 μ g (305 Studienteilnehmer). Alle eingeschlossenen Probanden litten unter aktiver RRMS.

Die Autoren des Reviews machen darauf aufmerksam, dass in allen Studien ein hohes Risiko für einen Attrition-Bias durch Nichteinhalten des Protokolls und vorzeitiges Ausscheiden der Studienteilnehmer bestand.

Die Datenauswertung ergab für beide Therapien hinsichtlich der primären Studienendpunkte eine vergleichbare klinische Wirksamkeit nach 24 Monaten. Anteil an Patienten mit einem Schub: RR (Risk Ratio) 1,04; 95 % CI 0,87–1,24 oder Progression: RR 1,11; 95 % CI 0,91–1,35). Die einzige dreijährige Studie zeigte nach 36 Monaten Therapie eine signifikant höhere Schubrate im IFN- β -Arm im Vergleich zu GA-Gruppe (RR 1,40; 95 % CI 1,13–1,7; $p = 0,002$).

Die Analyse der sekundären MRI-Parameter zeigte, dass der Effekt auf das Entstehen neuer oder die Vergrößerung bestehender T2- oder Gadolinium- (Gd-) aufnehmender Läsionen im MRI bei IFN- β s und GA nach 24 Monaten vergleichbar ist: mittlere Differenz (MD) -0,01; 95 % CI -0,28–0,26, und MD -0,14; 95 % CI -0,30–0,02). Die Reduktion des Läsionsvolumens in T1- und T2-gewichteten MRI-Scans war allerdings in den Studienarmen, die mit IFN- β s behandelt worden waren, signifikant größer als in den GA-Gruppen: MD -0,58; 95 % CI -0,99– -0,18, $p = 0,004$, und MD -0,20, 95 % CI -0,33– -0,07, $p = 0,003$. Im Gegensatz dazu wurde in den GA-Gruppen nach 24 Monaten Therapie eine signifikant geringere Rate an Hirnvolumenverlust als in den IFN- β -Armen beobachtet (MD -0,12, 95 % CI -0,23– -0,01; $p = 0,04$). Die Autoren machen jedoch darauf aufmerksam, dass die Aussagekraft bezüglich T2-Läsionen und Hirnatrophie aufgrund der Heterogenität der Daten limitiert ist.

Die Zahl der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar: RR 0,95; 95 % CI 0,64–1,40.

Die Qualität der Evidenz wurde von den Autoren des Reviews in Bezug auf die primären Outcomeparameter als mittel hinsichtlich klinischer Endpunkte und als schwach hinsichtlich Sicherheit und einiger MRI-Ergebnisse, insbesondere aktiver T2-Läsionen, erachtet.

Weiters heben die Autoren hervor, dass alle Studien, mit einer Ausnahme, durch die Pharmaindustrie gesponsert wurden.

Konklusion

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass die Wirksamkeit von Interferonen und GA in der Behandlung der RRMS in Bezug auf klinische Parameter wie Schubhäufigkeit oder Progressionsrisiko sowie auf MRI-Marker (Gd-aufnehmende Läsionen) vergleichbar oder nur geringfügig unterschiedlich sind. Eine Studie zeigte laut Autoren eine bessere Wirksamkeit von GA gegenüber INF- β im Hinblick auf die Schubrate nach 36 Monaten; in Hinblick auf die MRI-Läsionslast scheinen IFN- β s im Vergleich zu GA die Zunahme stärker zu limitieren. Die vorliegende Evidenz reicht nicht dazu aus, Vergleiche hinsichtlich des Einflusses der beiden Therapien auf patientenorientierte Parameter wie etwa die Lebensqualität anzustellen.

Fazit der Autoren

Die gefundenen Ergebnisse spiegeln die Erfahrungen aus der klinischen Praxis wider. Interferone und GA stellen die Eckpfeiler der Therapie der RRMS dar und die Resultate dieses Reviews zeigen, dass beide Substanzen aufgrund ihrer vergleichbaren Sicherheit und Effektivität hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsaktivität in der Behandlung der RRMS eingesetzt werden können. Beide werden als sehr sicher angesehen, im Gegensatz zu den MS-Therapeutika der nächsten Generation, die mit seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet sind.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-3004 Riederberg/Weideck

Bachstraße 13

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

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:** Tablettenkern: 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 Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (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; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse 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 Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, wenn 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), Bluterguss, 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:** Juli 2014. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460

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 Wahrscheinlichkeit für anhaltende Schmerzfreiheit hatte [3].

Servicetool für Ihre Patienten

Um die einzelnen Kopfschmerzphasen mit den Begleitscheinungen 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/dynamic/statistiken/gesundheit/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 143

RELPAx® 20 mg – Filmtabletten/RELPAx® 40 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 20 mg: Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 23 mg Lactose und 0,036 mg Gelborange S. 40 mg: Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 46 mg Lactose und 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 FCF Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** RELPAx wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** RELPAx 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). Patienten mit Koronararterienspasmen (Prinzmetal-Angina), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit. Signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Peripherer Gefäß-erkrankung. 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: N02C C06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 05/2014. **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 151

Lyrica 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Hartkapsel enthält 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Pregabalin. **Sonstige Bestandteile:** Eine Hartkapsel enthält auch 35 mg/70 mg/8,25 mg/11 mg/16,50 mg/22 mg/33 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum. Kapselhülle: 25 mg, 50 mg und 150 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, gereinigtes Wasser. Kapselhülle: 75 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser. Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Neuropathische Schmerzen: Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. Epilepsie: Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Generalisierte Angststörungen: Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika; ATC-Code: N03AX16. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Juli 2014. **Verschreibungspflicht/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.**

Die Kombi bringt's!

Azilect® (Rasagilin) verzögert als MAO-(Monoaminoxidase-) B-Hemmer der 2. Generation den Abbau von endogenem sowie exogenem Dopamin, wodurch einer pulsartigen 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 [$p < 0,004$]; 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 et al. 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. *NeuroLogisch* 2012; 3 (Supplementum).
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 et al. 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. Sylvia Schiner
A-1200 Wien
Dresdnerstraße 82
E-Mail: SYKU@lundbeck.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 126

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 GmbH, Ulm, 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.** **Stand:** Jänner 2014.

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

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

Druck: 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-Demenz

Zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz steht mit Memolan® das erste Memantin-Markengenerikum zur ökonomischen Verordnung zur Verfügung (Gelbe Box, RE2).^{1, 2)}

Memantin greift im zentralen Nervensystem in das glutamaterge System ein. Der Neurotransmitter Glutamat führt in erhöhter Konzentration zur Übererregung von NMDA-Rezeptoren, wodurch neuronale Funktionsstörungen hervorgerufen werden können. Memantin reguliert als NMDA-Rezeptor-Antagonist die Wirkung pathologisch erhöhter toxischer Konzentrationen von Glutamat und ist als einzige Substanz zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz indiziert.²⁾

Bewährte Behandlung – ökonomische Verordnung

Memolan® steht Ihnen zur Behandlung Ihrer Patienten in den bewährten Wirkstärken 10 mg (teilbare Filmtabletten) und 20 mg zur Verfügung. Das bewährte

¹⁾ WVZ 07/2014

²⁾ Siehe Fachinformation Memolan® (Stand 12/2013)

Memolan®

Memantin

Behandlungsschema – nur 1 Tablette täglich – kann mit Memolan® ebenso gewährleistet werden wie eine laktosefreie Erhaltungstherapie mit 1 x täglich 20 mg.

Zudem können Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit nur 1 Tablette täglich behandelt werden: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 5–29 ml/min ist eine Tagesdosis von 10 mg angezeigt. Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (30–49 ml/min) erhalten ebenfalls 10 mg Memantin täglich und können bei guter Verträglichkeit über mind. 7 Tage auf eine Tagesdosis von 20 mg auftitriert werden.

Qualität und Ökonomie

Der perforierte Blister ermöglicht das problemlose Vorbereiten von Memolan®-Filmtabletten in Tablettenschachteln für einen längeren Zeitraum. Die Filmtabletten bleiben sicher verpackt und können dennoch einzeln vom Blister abgetrennt werden – ohne Qualitäts- und Stabilitätsverlust durch Lagerung außerhalb des Blisters.



Echte Monatspackungen zu 30 Stk. (weitere: 10 Stk.-Packungen) sprechen ebenso für Memolan® wie die ökonomische Verordnung unseres Markengenerikums aus der Gelben Box (RE2).¹⁾

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

Mag. (FH) Heidrun Valencak

G.L. Pharma GmbH

A-8502 Lannach

Schlossplatz 1

Tel. 03136 / 825 77-211

E-Mail:

heidrun.valencak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation

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

Calmolan® retard: Den Alltag unter Kontrolle

Bioäquivalent und ökonomisch:
Seit 01.02.2014 steht mit Calmolan®
retard Pramipexol in retardierter
Form als Markengenerikum zur Ver-
fügung – bioäquivalent zum Erst-
anbieter in der Grünen Box!¹⁾

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

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-

Calmolan® retard

Pramipexol

renfunktion³⁾ (XR auf IR), kann die Therapie Ihrer Patienten mit dem gleichnamigen Medikament fortgesetzt werden.²⁾

Mit Calmolan® retard steht Ihnen seit 01.02.2014 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 verfügbar.¹⁾

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)}

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

Mag. (FH) Heidrun Valencak
G. L. Pharma GmbH
A-8502 Lannach
Schlossplatz 1
Tel.: 03136 / 825 77-211
E-Mail:
heidrun.valencak@gl-pharma.at

¹⁾ WVZ 06/2014

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

³⁾ Bei einer Kreatinin-Clearance von unter 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.

Fachkurzinformation

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

Calmolan 0,088 mg-Tabletten, Calmolan 0,18 mg-Tabletten, Calmolan 0,35 mg-Tabletten, Calmolan 0,7 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Calmolan 0,088 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 0,088 mg Pramipexol-Base (als 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). Calmolan 0,18 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 0,18 mg Pramipexol-Base (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). Calmolan 0,35 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 0,35 mg Pramipexol-Base (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). Calmolan 0,7 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 0,7 mg Pramipexol-Base (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke, Povidon K-30, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Calmolan 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:** Calmolan 0,088 mg-Tabletten: 30 Stück; Calmolan 0,18 mg/0,35 mg/0,7 mg-Tabletten: 30 und 100 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: 09/2013

MS-Patientenservice der nächsten Generation

Auf die Frage „Wie geht es Ihnen?“ werden Sie von Ihren MS-Patienten/-innen immer eine Antwort bekommen, aber die Frage „Wie ist es Ihnen in den letzten 3 bis 6 Monaten ergangen?“, stellt eine Herausforderung dar. Merck Serono ermöglicht es ihren MS-Patienten/-innen, genau zu antworten.



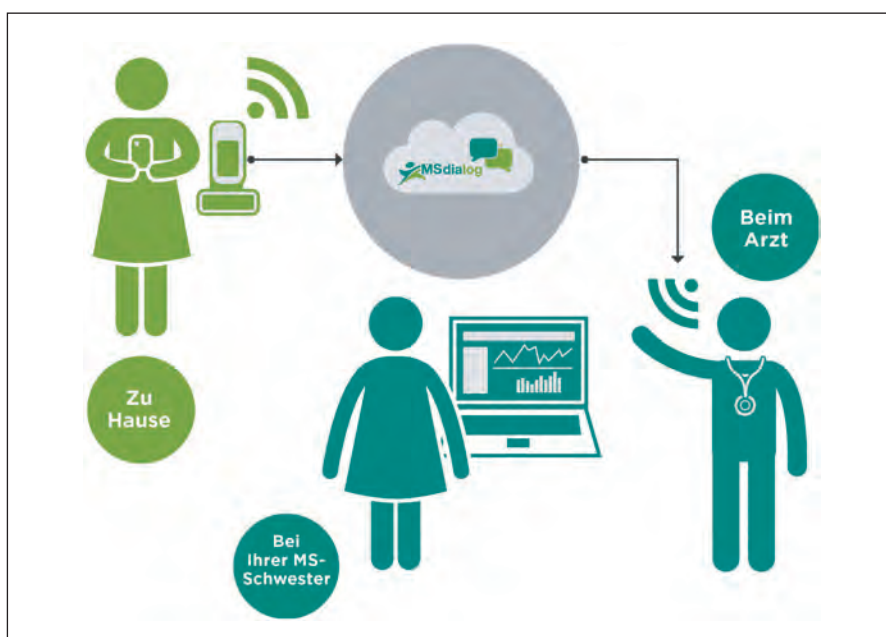
MSdialog™ – das erste webbasierte Tool zum Managen der MS!

MSdialog™ kombiniert erstmalig Informationen aus der neuen Generation des elektronischen Autoinjektors RebiSmart® 2.0 mit „Wie geht es Ihnen“-Berichten, die Ihre Patienten/-innen zu Hause auf ihrem PC oder unterwegs auf ihrem Smartphone ausfüllen können. MSdialog™ ermöglicht:

- laufende Befindlichkeitsberichte basierend auf den persönlichen Erfahrungen,
- Kombination dieser Berichte mit den RebiSmart® 2.0 Informationen,
- Erinnerungen an künftige Termine, die Medikamenteneinnahme und Gesundheitsberichte.

2009 brachte Merck Serono den RebiSmart® auf den Markt, das erste Injektionsdevice für MS-Patient/-innen. Der neue RebiSmart® 2.0 hat weitere, neue Funktionen, die speziell nach den Bedürfnissen der MS-Patienten entwickelt wurden:

- NEU: noch patientenfreundlicher mit optimiertem Screen und weiteren Sprachen wie Serbisch und Kroatisch
- NEU: innovative „Priming“ Funktion zur Verminderung lokaler Hautreaktionen



- NEU: optimierte Kalenderansicht und grafische Darstellung des Injektionsprotokolls inkl. wöchentlicher Adhärenzübersicht

Die einzigartige Kombination aus MSdialog™ und dem optimierten, elektronischen Autoinjektor RebiSmart® 2.0 bietet einen Gesamtüberblick sowohl über das Befinden der Patienten, als auch über die Therapietreue/Einhaltung der

Therapie. Die Injektionsdaten aus dem RebiSmart® 2.0, die mittels Transmitter übertragen werden, ermöglichen mit den Informationen aus MSdialog™ einen völlig neuartigen Weg in der Arzt-Patienten-Kommunikation.

Steigen auch Sie ein in die nächste Generation des MS-Managements mit RebiSmart® 2.0 und MSdialog™

Merck Serono stellt Ihren Patienten/-innen MSdialog™ sowie RebiSmart® 2.0 inklusive Transmitter zur drahtlosen Übertragung der Informationen zu MSdialog™ kostenlos unter der Serviceline

0800 344 322

zur Verfügung.

Fragen Sie Ihren Merck Serono Key-Account-Manager oder beim MS-Patientenservice-Team über den Wechsel zur neuesten Version von RebiSmart® 2.0 und zum Einstieg in MSdialog™.

Weitere Informationen:

Merck GmbH
A-1147 Wien, Zimbagasse 5
Serviceline: 0800 / 344 322

Apixaban (Eliquis®): Direkte orale Antikoagulanzen interdisziplinär betrachtet*

Redaktion: Dr. Claudia Uhler

Apixaban reduziert gegenüber Warfarin signifikant die Inzidenz von Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, und dies bei geringerem Blutungsrisiko. Ein Vorteil der zweimal täglichen Dosierung ist „forgiveness“ beim Auslassen einer einzelnen Einnahme.

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von 1–2 % in der Allgemeinbevölkerung die häufigste kardiale Arrhythmie und vervielfacht das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls. Einer von fünf Schlaganfällen ist auf VHF zurückzuführen [1]. Die ESC-Guidelines zum Management des VHF empfehlen daher bei allen Patienten mit VHF ab dem 65. Lebensjahr und einem erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2) eine Schlaganfallprävention mit einem oralen Antikoagulans; bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 soll eine solche in Erwägung gezogen werden [2].

Apixaban: niedrigeres Schlaganfallrisiko und weniger Blutungen als unter Warfarin

Für Patienten mit nicht-valvulärem VHF stehen mittlerweile direkt wirksame Antikoagulanzen (DOAK) zur Verfügung, die klinisch relevante Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben. Wie **Univ.-Prof. Dr. Helmut Pürerfellner**, 2. Interne Abteilung, KH der Elisabethinen, Linz, im Rahmen eines Symposiums bei der diesjährigen Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)[#] ausführte, konnten mit Apixaban in der ARISTOTLE-Studie [3] im Vergleich zu Warfarin Schlaganfälle und systemische Embolien um 21 % ($p = 0,01$), schwere Blutungen um 31 % ($p < 0,001$) und die Gesamtmortalität um 11 % ($p = 0,047$) verringert werden (jeweils relative Risikoreduktion). Gastrointesti-

nale Blutungen waren unter Apixaban und unter Warfarin vergleichbar häufig. Umgerechnet bedeutet dies: Pro 1.000 Patienten mit nicht-valvulärem VHF und erhöhtem Schlaganfallrisiko, die über 1,8 Jahre mit Apixaban an Stelle von Warfarin behandelt wurden, konnten 6 Schlaganfälle, 15 schwere Blutungen und 8 Todesfälle vermieden werden.

Apixaban verringerte das Risiko für Schlaganfall, Tod und schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin unabhängig von der Art und Dauer des Vorhofflimmerns (Subanalyse der ARISTOTLE-Studie [4]). Die Kardioversion unter Apixaban erwies sich in ARISTOTLE als ebenso sicher wie unter Warfarin: Klinische Ereignisse im Zeitraum von 30 Tagen nach Kardioversion wurden in beiden Gruppen vergleichbar selten beobachtet [5].

Pürerfellner bewertete Apixaban als eine attraktive Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten mit einem günstigen Verhältnis von Effektivität und Sicherheit.

Orale Antikoagulation bei Niereninsuffizienz

Überlegungen zum Einsatz oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion präsentierte **Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz**, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. Er verwies auf das Problem der eklatanten Unterdiagnostik der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease – CKD) sogar im Spitalsbereich. Im Rahmen einer Grazer Studie waren bei Spitalsentlassung nur 38,1 % der Patienten in Bezug auf ihre Nierenfunktion richtig eingestuft und bei vielen Patienten blieb eine eingeschränkte Nierenfunktion unerkannt [6].

Mit sinkender Nierenfunktion steigt die Prävalenz des VHF [7] und das Risiko für thromboembolische Ereignisse [8] wie auch für Schlaganfall [9]. „Diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit CKD“, sagte Rosenkranz: „Gerade in dieser Population ist der Ziel-INR einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten insbesondere hinsichtlich des Blutungsrisikos völlig unklar.“ Aus nephrologischer Sicht bestünden, so Rosenkranz, zudem Vorbehalte gegen-

über VKA, da diese die koronare Kalzifizierung fördern könnten [10, 11], die ein Prädiktor für die Mortalität von Dialysepatienten ist [12].

Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bieten sich DOAK als Alternative zu VKA an, wobei die ESC in ihren Guidelines einen Einsatz der DOAK unterhalb einer CrCl von 30 ml/min nicht empfiehlt [2]. DOAK werden in unterschiedlichem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden, wobei die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban eine deutlich geringere renale Clearance aufweisen als der Thrombinhemmer Dabigatran [13]. Gemäß einer Subanalyse aus ARISTOTLE senkte Apixaban das Risiko für Schlaganfall und thromboembolische Ereignisse im Vergleich zur Warfarin unabhängig von der Nierenfunktion. Dabei ist zu beachten, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 25 ml/min ausgeschlossen waren [14].

Bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich. Bei Patienten, bei denen zumindest 2 der 3 Kriterien Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg zutreffen, sollte – wie bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) – die Dosis auf Apixaban 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen wird Apixaban bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min oder bei Patienten unter Dialyse nicht empfohlen [15].

Warum zweimal täglich besser sein kann als einmal täglich

Langzeittherapien wie die Schlaganfallprävention bei Patienten mit VHF stellen hohe Anforderungen an die Medikamentenadhärenz, also die Übereinstimmung des Verhaltens des Patienten mit den Empfehlungen des Arztes zur Medikamenteneinnahme. Idealerweise wird die verordnete Medikation in der korrekten Dosierung zum vorgegebenen Zeitpunkt über den erforderlichen Zeitraum ohne Unterbrechung eingenommen. Wie **Bernard Vrijens**, Chief Science Officer, MWV Healthcare, Professor für Biostatistik, Universität von Liège, Belgien, festhielt, weichen die Einnahmemuster von Patienten in der Praxis in unterschiedlichem Maß von diesem Ideal ab.

* Nachdruck aus Universum Innere Medizin 6/2014

[#] „Direkte orale Antikoagulanzen – eine interdisziplinäre Betrachtung“, Satellitensymposium von Bristol-Myers Squibb/Pfizer im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung, Salzburg, 29.05.2014

Eine Warfarin-Therapie wurde einer Persistenzstudie zufolge nur von 35 % der Patienten länger als 5 Jahre fortgesetzt [16]. Eine Studie zur Adhärenz ergab, dass 36 % der Patienten über 20 % ihrer Warfarin-Dosen nicht eingenommen hatten, und 10 % der Patienten zusätzliche Dosen zumindest der Packung entnommen hatten [17].

Auf den ersten Blick scheint eine einmal tägliche Gabe eines Medikaments in Hinblick auf die Adhärenz einen Vorteil gegenüber einer zweimal täglichen Gabe zu haben. So zeigen drei Reviews einen inversen Zusammenhang zwischen Adhärenz und Dosisfrequenz [18–20]. Speziell bei oralen Antikoagulanzen könnte sich jedoch eine zweimal tägliche Einnahme als günstig erweisen, und dies nicht nur wegen der konstanteren Plasmaspiegel: Denn gerade das Dosisregime von oralen Antikoagulanzen sollte ein einmaliges Vergessen möglichst „verzeihen“. Diese „forgiveness“ ist ein wichtiger Vorteil einer zweimal täglichen Gabe: Abbildung 1 zeigt in einem pharmakokinetischen Modell (Substanz mit Pharmakokinetik 1. Ordnung, 1-Kompartiment-Modell) den Unterschied im Serumspiegelverlauf unter beiden Einnahmeregimen. Wird einmalig auf die Einnahme eines einmal täglich einzunehmenden Wirkstoffs vergessen, sinkt die Serumkonzentration bereits deutlich ab. Bei Aufteilung der Gesamttagesdosis auf 2 Einzelgaben wird ein vergleichbar tiefer Talspiegel jedoch erst nach zwei bis drei ausgelassenen Einzeldosen erreicht. Das deutet auf eine höhere „forgiveness“ eines zweimal täglichen Therapieregimes hin.

Ein wesentlicher Faktor für hohe Adhärenz ist unzweifelhaft die ausführliche Information des Patienten über die Notwendigkeit einer dauerhaften oralen Antikoagulation zur Senkung des Schlaganfallrisikos. Ein gezieltes Gespräch auf Basis von zuverlässigen Adhärenzdaten kann ein fehlerhaftes Einnahmeverhalten bewusst machen und das Verhalten des Patienten nachhaltig verbessern [21, 22].

Die AEGEAN- (Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation-) Studie soll Aufschluss darüber geben, ob eine spezifische Schulung von Patienten innerhalb

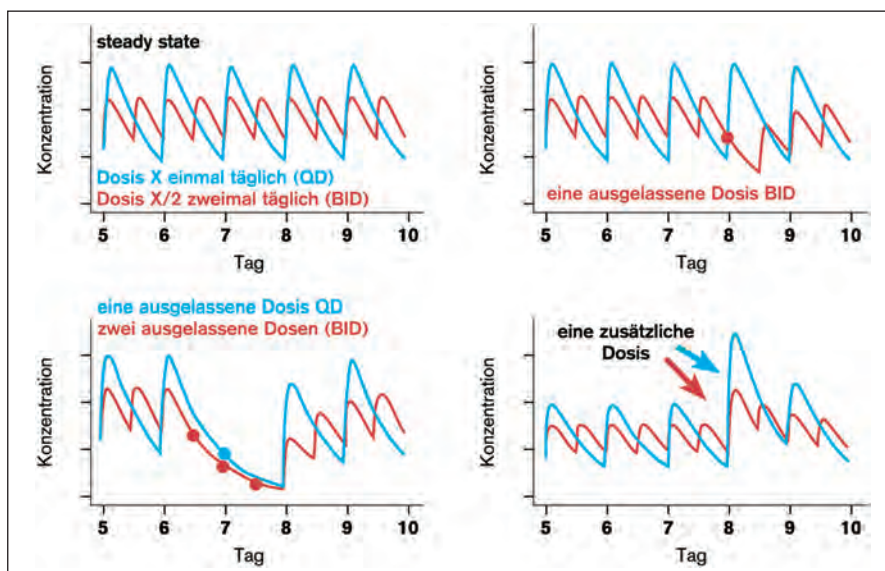


Abbildung 1: Einfluss ausgelassener bzw. doppelter Einnahme von Wirkstoffen auf die Serumspiegelverläufe: 1× vs. 2× tägliche Einnahme ($T_{1/2} = 12\text{h}$, $T_{\text{max}} = 3\text{h}$) (Quelle: Vrijens B, 2014, MWV Adherence Knowledge Center).

der ersten sechs Monate einer Therapie mit Apixaban die Adhärenz gegenüber einer allgemein üblichen Standardinformation verbessern kann. Evaluiert werden auch die optimale Dauer eines solchen Programms sowie die Risikofaktoren für mangelnde Adhärenz. Diese multizentrische europäische Interventionsstudie wird insgesamt > 1.000 Patienten einschließen und soll im September 2015 abgeschlossen werden.

Literatur:

1. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
2. Camm AJ et al. 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. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
3. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. Al-Khatib SM et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2464–71.
5. Flaker G et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1082–7.
6. Friedl C et al. Awareness of chronic kidney disease in Austria: a frequently under-recognized clinical picture. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 362–7.
7. Reinecke H. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–11.
8. Go AS et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–9.
9. Olesen JB et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–35.
10. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504–10.
11. Krueger T et al. Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 2009; 76: 18–22.

12. Shantouf RS et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419–25.
13. Hart RG et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 569–78.
14. Hohnloser SH et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.
15. Eliquis®-Fachinformation in der aktuellen Fassung.
16. Gallagher AM et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1500–6.
17. Kimmel SE et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 229–35.
18. Claxton AJ et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–310.
19. Bae JP et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care* 2012; 18: 139–46.
20. Coleman CI et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 527–39.
21. Vrijens B et al. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 115–21.
22. Demonceau J et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013; 73: 545–62.

Weitere Informationen:

Mag. Andrea Schuecker
Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstr. 1
E-Mail: Andrea.Schuecker@pfizer.com

DDI Katrin Radakovits
Bristol-Myers Squibb GesmbH
A-1200 Wien, Handelskai 92
Rivergate, Gate 1, 5.OG
E-Mail: katrin.radakovits@bms.com

Levebon 500 mg-Filmtabletten, Levebon 1000 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam. 1 Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Maisstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: 500 mg: Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Eisenoxid gelb (E 172). 1000 mg: Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b). **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. • myklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myklonischer Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika. **ATC-Code:** N03AX14. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30, 60 und 100 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:** 05.2014

Levebon 100 mg/ml-Lösung zum Einnehmen. Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 mg Levetiracetam. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 300,0 mg Maltitol-Lösung, geringe Mengen Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol 85%, Maltitol-Lösung, Kaliumsorbat, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Sucralose (E 955), Pfefferminzaroma, Kirscharoma, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. • myklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika. **ATC-Code:** N03AX14. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 300 ml. **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:** 03.2014

Levebon 100 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: 1 ml Konzentrat enthält 100 mg Levetiracetam. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** geringe Mengen Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Eisessig, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie. • myklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myklonischer Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Levebon-Konzentrat ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika. **ATC-Code:** N03AX14. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Durchstechflaschen mit 5 ml und mit 10 ml Konzentrat. Eine Faltschachtel enthält 10 Durchstechflaschen. **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 der veröffentlichten Fachinformation!** **update:** 03.2014

Convulx® 150 mg-Kapseln, Convulx® 300 mg-Kapseln, Convulx® 500 mg-Kapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 150 mg, 300 mg bzw. 500 mg Valproinsäure. **Sonstige Bestandteile:** Karion 83, Glycerin 85%, Gelatine, Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), Salzsäure, Methacrylsäure-Ethylacrylat Copolymer (1:1)-Dispersion 30%, Triethylcitrat, Macrogol 6000, Glycerolmonostearat 45-55 Typ II. **Anwendungsgebiete:** Epilepsien: Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen. Bipolare Störungen: Zur Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben. Migräne: Zur Prophylaxe von Migräneanfällen, wenn andere Arzneimittel gegen Migräne nicht ausreichend wirksam sind. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Bestehende Lebererkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind. – Manifeste schwere Pankreasfunktionsstörung. – Hepatische Porphyrie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate. **ATC-Code:** N03A G01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 100 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

Convulx® 300 mg/ml-Lösung zum Einnehmen. Zusammensetzung: 1 ml enthält 300 mg Natriumvalproat. **Sonstige Bestandteile:** Dieses Arzneimittel enthält gesamt ca. 42,9 mg Natrium pro ml; Saccharin-Natrium, Orangenaroma, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Epilepsien: Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen. Bipolare Störungen: Zur Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben. Migräne: Zur Prophylaxe von Migräneanfällen, wenn andere Arzneimittel gegen Migräne nicht ausreichend wirksam sind. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegenüber Valproinsäure bzw. Natriumvalproat oder einem der sonstigen Bestandteile. – Bestehende Lebererkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind. – Manifeste schwere Pankreasfunktionsstörung. – Hepatische Porphyrie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate. **ATC-Code:** N03A G01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Braunglasflasche 100 ml. **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:** 11.2012

Convulx® 100 mg/ml-Injektionslösung. Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 500 mg Natriumvalproat (entsprechend 433,9 mg Valproinsäure). pH-Wert: 7,4. **Sonstige Bestandteile:** Mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle enthält gesamt ca. 81,5 mg Natrium. Vollständige Auflistung: Dinatriumhydrogenphosphatdodecahydrat, Natriumhydroxid, Aqua ad inj. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung epileptischer Anfälle und manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn eine orale Gabe von Valproinsäure nicht geeignet oder vorübergehend nicht möglich ist. **Wirksam bei:** • generalisierten Anfällen in Form von Absenzen, myklonischen Anfällen, tonisch-klonischen Anfällen, atonischen Anfällen und gemischten Anfallstypen. • fokalen Anfällen in Form von einfachen oder komplexen Anfällen, sekundär generalisierten Anfällen und spezifischen Syndromen (West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom). • Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben. Bei Kleinkindern ist Natriumvalproat nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl. Convulx-Injektionslösung sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Convulx wird angewendet • bei Epilepsien bei allen Altersgruppen, • bei manischen Episoden bei bipolaren Störungen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren). **Gegenanzeigen:** Convulx-Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; schwerwiegenden Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind; manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen; Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern; hepatischer Porphyrie; Blutgerinnungsstörungen; Nierenfunktionsstörungen; insulinabhängigem Diabetes mellitus. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate, Valproinsäure. **ATC-Code:** N03AG01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5 × 5 ml. **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:** 12.2012

Convulx® 300 mg-Retardtabletten, Convulx® 500 mg-Retardtabletten. Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 300 mg bzw. 500 mg Natriumvalproat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Citronensäure-Monohydrat, Ethylcellulose, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (enthält Sorbinsäure), Talkum (gereinigt), Siliciumdioxid-Hydrat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A & B) (enthält Sorbinsäure), Talkum (gereinigt), Carmellose-Natrium, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat, Vanillin. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen. Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Natriumvalproat oder einen der sonstigen Bestandteile; bestehende Lebererkrankungen; schwere Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind; manifeste schwere Pankreasfunktionsstörung; hepatische Porphyrie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate. **ATC-Code:** N03A G01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp., apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 50 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:** 03.2013

Convulx® 50 mg/ml-Sirup für Kinder. Zusammensetzung: 1 ml enthält 50 mg Natriumvalproat. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Lycasin (800 mg/ml, als Zuckersäure), Methyl-4-Hydroxybenzoat (1,0 mg/ml), Propyl-4-Hydroxybenzoat (0,4 mg/ml). Dieses Arzneimittel enthält gesamt ca. 7,7 mg Natrium pro ml. **Sonstige Bestandteile:** Natriumhydroxid, Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, Natriumchlorid, Himbeeraroma, Pfirsicharoma, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Convulx 50 mg/ml-Sirup für Kinder wird angewendet zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen

den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Bestehende Lebererkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind. – Manifeste schwere Pankreasfunktionsstörung. – Hepatische Porphyrie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate. **ATC-Code:** N03A G01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Braunglasflasche 100 ml. **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:** 07.2013

Gerolamic® 5 mg-lösliche Tabletten, Gerolamic® 25 mg-lösliche Tabletten, Gerolamic® 50 mg-lösliche Tabletten, Gerolamic® 100 mg-lösliche Tabletten, Gerolamic® 200 mg-lösliche Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5, 25, 50, 100 oder 200 mg Lamotrigin. **Sonstige Bestandteile:** Crospovidon, Acesulfam Kalium, Orangenaroma, Mannitol, Siliciumdioxid, Natrium Stearylformat. **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: • Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle; • Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Gerolamic wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: • Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom; • Monotherapie typischer Absencen. Bipolare Störung: Erwachsene ab 18 Jahren: • Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden. Gerolamic ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Lamotrigin. **ATC-Code:** N03AX09. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5 mg, 25 mg, 50 mg: 30 Stück; 100 mg, 200 mg: 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:** 10.2012

Neurotop 200 mg, 400 mg-Tabletten, Neurotop retard 300 mg, 600 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Tabletten: 200 mg, 400 mg Carbamazepin. Retard-Tabletten: 300 mg, 600 mg Carbamazepin. **Sonstige Bestandteile:** Tabletten: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Na-Carboxymethylstärke, Talcum, Magnesiumstearat. Retard-Tabletten: Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 %, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talcum, Natriumcarboxymethylstärke, mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Neurotop wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen. Erwachsene, Kinder und Jugendliche: • Epilepsie: – Komplexe oder einfache partielle Anfälle (mit oder ohne Bewusstseinsverlust) mit oder ohne sekundäre Generalisierung; – Generalisierte tonisch-klonische Anfälle; – Gemischte Formen von Anfällen Neurotop kann zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie eingesetzt werden. Erwachsene: • Zur Behandlung der akuten Manie und zur Phasen-Prophylaxe der manisch-depressiven Psychosen bei Patienten, die auf eine Therapie mit Lithium nicht ansprechen oder bei denen diese kontraindiziert ist; • Trigeminusneuralgie; • diabetische Neuropathie; • zur Vermeidung zerebraler Krampfanfälle bei Alkoholentzugssyndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder strukturverwandte Arzneimittel (z.B. trizyklische Antidepressiva), oder einen der sonstigen Bestandteile; Knochenmarksuppression; atrioventrikulärer Block; bekannte hepatische Porphyrie (z.B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda); schwere Leberfunktionsstörung; Kinder unter 1 Jahr (300 mg, 400 mg), Kinder unter 6 Jahren (600 mg). Carbamazepin darf nicht gemeinsam mit einem MAO-Hemmer bzw. nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden; Carbamazepin darf nicht gleichzeitig mit dem Antimykotikum Voriconazol angewendet werden, da es durch hepatische Enzyminduktion zu einem Wirkungsverlust von Voriconazol kommen kann. Carbamazepin kann Absencen und myoklonische Anfälle auslösen oder verschlimmern. Es darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die an diesen Anfallsformen leiden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate. **ATC-Code:** N03AF01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Neurotop 200 mg, 400 mg-Tabletten: 50 bzw. 100 Stück. Neurotop retard 300 mg, 600 mg-Tabletten: 50 bzw. 100 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 der veröffentlichten Fachinformation!** **update:** 02.2013

Petimid-Kapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 250 mg Ethosuximid. **Sonstige Bestandteile:** Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E214) 0,725 mg, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217) 0,360 mg, Polyethylenglykol 400, Gelatine, Glycerin, Ethylvanillin, Titandioxid, Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Petit-mal-Epilepsie mit Absencen. Bei Mischformen der Epilepsie dient Ethosuximid zur Beseitigung der Petit-mal-Komponente. Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, um einen entsprechenden Therapieerfolg bei Mischformen der Epilepsie zu erzielen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ethosuximid, andere Succinimide oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate. **ATC-Code:** N03AD01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 100 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:** 05.2013

Petimid-Sirup. Zusammensetzung: 1 ml Sirup enthält 50 mg Ethosuximid. **Sonstige Bestandteile:** Methyl-4-Hydroxybenzoat 0,8 mg; Saccharose 300 mg; Sorbitol 325,5 mg; gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Petit-mal-Epilepsie mit Absencen. Bei Mischformen der Epilepsie dient Ethosuximid zur Beseitigung der Petit-mal-Komponente. Ethosuximid kann mit anderen Antikonvulsiva gemeinsam verabreicht werden, um einen entsprechenden Therapieerfolg bei Mischformen der Epilepsie zu erzielen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ethosuximid, andere Succinimide oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Succinimid-Derivate. **ATC-Code:** N03AD01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 1 Flasche enthält 250 ml. **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:** 08.2011

Topilex 25/50/100/200 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: 1 Filtablette enthält 25/50/100/200 mg Topiramate. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, Carnaubawachs. Tablettenfilm: 25 mg: Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E171). 50 mg: Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E171), Talkum, Propylenglycol, Chinolingelb (E104). 100 mg: Hypromellose (E464), Propylenglycol, Titandioxid (E171), Gelborange S (E110), Talkum. 200 mg: Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Topilex wird angewendet zur Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen (mit oder ohne sekundär generalisierte Anfälle) bzw. mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen; zur Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom; bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, falls diese keine verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Antiepileptika, Migränemittel. **ATC-Code:** N03AX11. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 60 Stk. **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:** 09.2013

Epilan-D 100 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 100 mg Phenytoin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 53,2 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Maisstärke, Gelatine, Natriumcarboxymethylcellulose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Anfallserkrankungen: generalisierte tonisch-klonische (Grand Mal) sowie fokale Anfälle (Jackson), psychomotorische Anfälle (Temporallappen-Anfälle). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Hydantoine oder einen der sonstigen Bestandteile, AV-Block II. und III. Grades mit ventrikulärem Ersatzrhythmus, sinu-atrialer Block, Leukopenie, dekompensierte Leberinsuffizienz. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Hydantoin-Derivate. **ATC-Code:** N03A B02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 100 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 der veröffentlichten Fachinformation!** **update:** 07.2013



Bei Epilepsie die erste Wahl.¹

Levebon[®]

Levetiracetam

Convulex[®]

Valproinsäure

Petinimid[®]

Ethosuximid

Gerolamic[®]

Lamotrigin

Topilex[®]

Topiramat

Neurotop[®]

Carbamazepin

Epilan[®]-D

Phenytoin

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH