

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

15. Jahrgang 2014, Nummer 4, ISSN 1608-1587

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurologie

Ch. Baumgartner

NEUROLOGIE

Neue Entwicklungen antikonvulsiv wirksamer Medikamente

N. Hansen

Hereditäre Neuropathien: Welcher Test und wann?

M. Auer-Grumbach

NEUROCHIRURGIE

50 Jahre Neurochirurgische Universitätsklinik Wien

PSYCHIATRIE

Ist „Geduld in der Behandlung der Depression“ noch immer unsere Maxime?

P. Hofmann

Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevan- te Unterschiede?

M. Rainer

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Kongressbericht

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

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

Fachkurzinformation siehe Seite 249

01/05.2014

Quellen: ¹ Preisvergleich (KP): Quetialan® XR 400 mg / 60 Stk. vs. Seroquel® XR 400 mg / 60 Stk., WVZ 06/2014 ² Meulien D et al. Hum Psychopharmacol. 2010;25:103-15
³ Saini SD et al. Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33 ⁴ in den Indikationen Schizophrenie und bipolare Erkrankung ⁵ Grüne Box (seit 1.10.2012): 200 mg, 300 mg, 400 mg

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Neurologie	
Neue praktisch-klinische Epilepsiedefinition	188
Ch. Baumgartner	
NEUROLOGIE	
Neue Entwicklungen antikonvulsiv wirksamer Medikamente	191
N. Hansen	
Hereditäre Neuropathien: Welcher Test und wann?	198
M. Auer-Grumbach	
NEUROCHIRURGIE – 50 Jahre Neurochirurgische Universitätsklinik Wien	
Neurochirurgische Erinnerungen – Von der Nachkriegszeit zur Erfolgsgeschichte	206
H. E. Diemath	
Struktur, Aufgaben und Tätigkeit der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie	210
M. Mühlbauer	
Habilitationen an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Wien	212
A. Gruber	
PSYCHIATRIE	
Ist „Geduld in der Behandlung der Depression“ noch immer unsere Maxime?	220
P. Hofmann	
Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevante Unterschiede?	224
M. Rainer	
RUBRIKEN	
News-Screen Neurologie	230
News-Screen Psychiatrie	233
Für Sie gelesen	236
Kongressbericht	240
Pharma-News	242
Editorial Board, Impressum	196
Titelbild: Klassischer Phänotyp hereditärer Neuropathien (typisches CMT-Syndrom). Aus: Auer-Grumbach, S. 199, Abb. 1.	
Hintergrundbild: Generalisierte Spike-Wave-Muster bei einem Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie. Zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich.	

Wir danken den Gutachtern 2014!

C. Baumgartner, W. Grisold, A. Gruber, S. Kasper, R. Katzenschlager, F. Leutmezer, W. Löscher, W. Pirker, G. Ransmayr, H. Rauschka, K. Ungersböck, G. Wenning

Neue praktisch-klinische Epilepsiedefinition

Eine Task Force der International League Against Epilepsy (ILAE) publizierte kürzlich unter der Federführung von Robert S. Fisher eine operationale praktisch-klinische Epilepsiedefinition [1]. Im Dezember 2013 wurden die Empfehlungen der Task Force vom ILAE Executive Committee als Position der ILAE übernommen. Die wesentlichen Punkte der neuen Epilepsiedefinition sollen deshalb im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Bereits im Jahr 2005 formulierte eine Task Force konzeptionelle Definitionen von Anfällen und Epilepsie. Ein epileptischer Anfall wurde dabei als das transiente Auftreten von klinischen Zeichen und/oder Symptomen aufgrund abnormer exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn definiert. Epilepsie wurde als Störung („disorder“) des Gehirns definiert, die durch eine anhaltende Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren, sowie die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieser Störung charakterisiert ist. Diese Epilepsiedefinition erfordert das Auftreten von mindestens einem Anfall [2]. Dies steht im Gegensatz zur früheren Epilepsiedefinition, bei der 2 unprovizierte Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden als notwendig angesehen wurden [3].

In der neuen operationalen praktisch-klinischen Epilepsiedefinition von 2014 wird eine Epilepsie als eine Erkrankung des Gehirns definiert, die durch eine der folgenden Bedingungen charakterisiert ist: 1. Mindestens 2 unprovizierte Anfälle (oder Reflexanfälle) im Abstand von mehr als 24 Stunden; 2. Ein unprovizierter Anfall (oder Reflexanfall) und eine Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle während der nächsten 10 Jahre, vergleichbar mit dem allgemeinen Rückfallrisiko nach 2 unprovizierten Anfällen (mindestens 60 %); 3. Diagnose eines Epilepsiesyndroms. Zudem wurde erstmals auch das Sistieren einer Epilepsie wie folgt definiert: Eine Epilepsie gilt bei Personen mit einer altersabhängigen Form dieser Erkrankung, die jenseits des entsprechenden Erkrankungsalters sind, oder bei Personen, die mindestens 10 Jahre anfallsfrei sind (davon mindestens 5 Jahre ohne Antikonvulsiva), als „überwunden“ [1]. Die einzelnen Begriffe der neuen Definition bedürfen dabei einer näheren Erläuterung.

■ Erkrankung

Epilepsie wurde ursprünglich als Störung („disorder“) oder Familie von Störungen und nicht als Erkrankung definiert, um die Vielzahl der möglichen zugrunde liegenden Erkrankungen oder Störungen zu betonen. Der Begriff „Störung“ impliziert eine funktionelle Beeinträchtigung, die nicht notwendigerweise andauert, wird zudem von der Öffentlichkeit schlecht verstanden und spielt die gravierenden Implikationen der Epilepsie herunter, sodass die ILAE und das International

Bureau for Epilepsy (IBE) übereingekommen sind, die Epilepsie als Erkrankung zu definieren.

■ Zwei unprovizierte Anfälle

Die neue Definition beinhaltet die frühere von 2 unprovizierten Anfällen im Abstand von mindestens 24 Stunden als eine der notwendigen Voraussetzungen für das Vorliegen einer Epilepsie. Unprovizierte Anfälle sind von provozierten, reaktiven oder akut-symptomatischen Anfällen, wie z. B. Anfälle bei Fieber oder Alkoholentzug, abzugrenzen. Unprovizierte Anfälle treten hingegen ohne einen temporären oder reversiblen Faktor auf, der die Anfallsschwelle vorübergehend senkt und zu gegebenem Zeitpunkt einen Anfall verursacht. Umgekehrt schließt das Vorliegen eines Provokationsfaktors nicht notwendiger aus, dass langfristig eine erhöhte Prädisposition für Anfälle besteht. Die Task Force räumte somit ein, dass eine unscharfe Abgrenzung zwischen provozierten und unprovizierten Anfällen besteht.

Gesondert angeführt werden Reflexanfälle, deren wiederholtes Auftreten, obwohl es sich um provozierte Anfälle handelt, als Epilepsie gewertet wird. Dies wird durch die anhaltende abnorme Prädisposition, Anfälle zu generieren, erklärt.

■ Hohes Rezidivrisiko

Eine Epilepsie besteht auch nach einem unprovizierten Anfall, wenn ein vergleichbar hohes Risiko für einen weiteren Anfall wie nach 2 unprovizierten Anfällen besteht. Nach einem ersten unprovizierten Anfall besteht ein Risiko von 40–52 % für einen weiteren Anfall. Nach 2 unprovizierten Anfällen besteht innerhalb von 4 Jahren ein Risiko von 73 % für einen weiteren Anfall (95%-CI: 60–90 %). Die Task Force legte deshalb 60 % als Schwelle für dieses Risiko fest. Während für manche Situationen nach einem ersten unprovizierten Anfall ein gut dokumentiertes Rezidivrisiko für weitere Anfälle besteht (z. B. erster Spätanfall nach einem Schlaganfall, erster Anfall bei Kavernom, erster Anfall bei einem Kind mit einer chronisch-strukturellen Läsion und epileptiformen Veränderungen im EEG), ist für eine Vielzahl von anderen klinischen Szenarien das Rezidivrisiko nicht durch Daten belegt. Es wird explizit betont, dass diese Definition keineswegs bedeutet, dass der behandelnde Arzt das Rezidivrisiko in jeder Situation spezifizieren muss. Falls diesbezüglich keine klaren Informationen und Daten gegeben sind, sollte deshalb die Definition mit 2 unprovizierten Anfällen angewendet werden.

■ Epilepsiesyndrom

Eine Epilepsie besteht bei Vorliegen eines Epilepsiesyndroms, auch wenn das Risiko für weitere Anfälle

le gering ist. Als Beispiel ist hier die benigne fokale Epilepsie des Kindesalters mit zentrottemporalen Spitzen anzuführen. Demgemäß kann eine Epilepsie ausnahmsweise auch dann vorliegen, wenn gar keine klinisch manifesten Anfälle aufgetreten sind, wie etwa beim Landau-Kleffner-Syndrom und beim CSWS.

■ Implikationen für die Behandlung

Es wird betont, dass das Vorliegen einer Epilepsie keineswegs mit der Indikation für eine antikonvulsive Behandlung gleichzusetzen ist. So sollte z. B. nach einem ersten unprovzierten Anfall mit hohem Rezidivrisiko (und definitionsgemäßem Vorliegen einer Epilepsie) die Entscheidung für oder gegen eine antikonvulsive Behandlung auf den individuellen Patienten abgestimmt werden. Diese Überlegungen gelten ähnlich auch für Patienten mit wiederholten, aber sehr leichten Anfällen oder Anfällen in sehr großen Zeitabständen. Umgekehrt werden viele Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen (z. B. im Rahmen einer Herpesenzephalitis) vorübergehend behandelt, ohne dass eine Epilepsie vorliegt.

■ Zeitabstand zwischen 2 unprovzierten Anfällen

Für die Epilepsiedefinition wird ein Zeitabstand von mindestens 24 Stunden zwischen 2 unprovzierten Anfällen festgelegt, da mehrere Anfälle, die innerhalb von 24 Stunden auftreten, in etwa das gleiche Rezidivrisiko haben wie ein einzelner Anfall. Mehrere Anfälle innerhalb von 24 Stunden sollten deshalb zur Abschätzung des Rezidivrisikos als singulärer Anfall eingestuft werden. Umgekehrt wurde von der Task Force kein Zeitlimit definiert, bis zu dem ein zweiter Anfall geschehen muss, damit eine Epilepsie vorliegt. Theoretisch könnte somit ein Patient im Alter von einem Jahr einen ersten Anfall erleiden und einen weiteren im Alter von 80 Jahren, was für die Diagnose einer Epilepsie ausreichen würde, obwohl die Ursachen für die beiden Anfälle durchaus unterschiedlich sein könnten. Derzeit ist somit kein Zeitlimit festgelegt, ab dem die Uhr wieder auf Null gesetzt werden kann.

■ Epilepsie überwunden („resolved“)

In der bisherigen Definition war nicht vorgesehen, dass eine Epilepsie auch überwunden werden kann. Beispiele hierfür sind Patienten mit Absence-Epilepsie, die für Jahrzehnte ohne Medikamente anfallsfrei sind, oder Patienten nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff, die ohne Medikamente mehr als 10 Jahre anfallsfrei geblieben sind, oder Erwachsene mit benigner fokaler Epilepsie des Kindesalters mit zentrottemporalen Spitzen, die ihre Epilepsie ausgewachsen haben. Die Task Force hat für diese Situationen

bewusst die Begriffe Remission („remission“) – wird von der Öffentlichkeit schlecht verstanden – und Heilung („cure“) vermieden. Heilung würde bedeuten, dass das Risiko für weitere Anfälle dem der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist, was bei einer überwundenen Epilepsie jedoch nicht der Fall ist. Welche Zeitintervalle und Begleitumstände sinnvoll sind, um eine Epilepsie als überwunden anzusehen, ist abhängig vom Typ der Epilepsie, vom Alter, vom Epilepsiesyndrom, von der Ätiologie, von der Behandlung und von anderen Faktoren. Die Task Force legte schließlich fest, dass eine Epilepsie überwunden ist, wenn eine Person entweder an einer altersgebundenen Epilepsie gelitten hat und nun jenseits des betreffenden Alters ist oder wenn eine Person für 10 Jahre anfallsfrei geblieben ist (davon 5 Jahre ohne antiepileptische Therapie).

■ Unzureichende Information

Probleme bei der neuen Definition sind, dass das Rezidivrisiko nach einem ersten Anfall in vielen Situationen unklar ist oder dessen Einschätzung einer speziellen Expertise bedarf. Zudem ist die Epileptogenität mancher struktureller Läsionen, wie z. B. bei Neurozystizerkose, unklar. Zudem ist auch die Unsicherheit bei der klinischen Differenzialdiagnose von Anfällen zu bedenken. Die Task Force vermied es dennoch, einen Begriff wie „wahrscheinliche Epilepsie“ einzuführen – ein Konzept, das bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie z. B. der Multiplen Sklerose, der Amyotrophen Lateralsklerose, der Migräne oder der vaskulären Demenz, angewendet wird.

Literatur:

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–82.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–45.



Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner

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

Dr. Johannes P. Koren

Univ.-Lektorin OÄ Dr. Susanne Pirker



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBIDITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

Neue Entwicklungen antikonvulsiv wirksamer Medikamente

N. Hansen

Kurzfassung: Dieser Artikel informiert über Studien zu kürzlich zugelassenen Antikonvulsiva wie Eslicarbazepin, Lacosamid, Retigabin und Perampanel. Es werden neue erfolversprechende Wirkmechanismen, wie die Modulation der Galanin- und γ -Aminobuttersäure- (GABA-) A-Rezeptoren, der Kaliumkanalöffnung (Kv7.2/Kv7.3), der kompetitive Antagonismus an α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure- (AMPA-) Typ-Glutamatrezeptoren oder die Inhibition der Glykolyse aufgezeigt.

Darüber hinaus werden potenzielle Antiepileptika wie Brivaracetam, 2-Desoxyglucose, Ganaxolon, Huperzine A, ICA-106565, T-2007 und Valnoctamid beschrieben, die sich in präklinischer oder klinischer Entwicklung befinden. Durch diese wird das medikamentöse Arsenal im Kampf gegen die Epilepsie erweitert werden,

trotz eines wahrscheinlich nur moderaten Effektes auf die Langzeitremission von Epilepsiepatienten.

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Antagonismus an AMPA-Rezeptoren, Brivaracetam, Galaninrezeptoren, Inhibition der Glykolyse, Kaliumkanalöffnung, Perampanel

Abstract: New Developments of Anticonvulsive Drugs. This article focuses on the study results of recently licensed antiepileptic drugs such as eslicarbazepine, lacosamide, retigabine, and perampanel. New promising anticonvulsive mechanisms such as the modulation of galanine or γ -amino butyric acid (GABA) A receptors, opening of potassium channels (KCNQ2/KCNQ3, Kv7.2/Kv7.3), antagonism of α -amino-3-hydroxy-

5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) type glutamate receptors, or inhibition of glycolysis are discussed.

Furthermore, potential antiepileptic drugs that are in preclinical or clinical development, such as brivaracetam, 2-desoxyglucose, ganaxolone, huperzine A, ICA-106565, T-2007, and valnoctamide are described. Thereby, the pharmacotherapeutic arsenal will be amplified, although this augmentation possibly only has a moderate effect on the long-term remission of epileptic patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 191–6.**

Key words: antiepileptic drugs, antagonism on AMPA receptors, brivaracetam, galanine receptors, inhibition of glycolysis, potassium channel opener, perampanel

■ Einleitung

Das Ziel der Anfallsfreiheit wird durch eine antikonvulsive Therapie bei 20 % der Patienten mit einer chronischen Epilepsie nicht erreicht [1]. Daher ist es notwendig, effektivere Antiepileptika zu finden. In diesem Artikel werden kürzlich zugelassene, kurz vor der Zulassung stehende sowie sich in der präklinischen und klinischen Entwicklung befindliche Antikonvulsiva mit neuen Wirkmechanismen erläutert.

■ Neue Antikonvulsiva

Auf das kürzlich in Europa zugelassene Stiripentol für die myoklonische Epilepsie und Rufinamid für das Lennox-Gastaut-Syndrom [2] wird aufgrund ihrer Anwendung nur bei speziellen Indikationen nicht eingegangen.

Eslicarbazepinacetat

Eslicarbazepinacetat (ESL) ist seit 2009 in Europa als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen [3].

ESL ist ein Derivat von Carbamazepin und Oxcarbazepin und blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle [3] (in Tabelle 1 ist der zugrunde liegende Wirkmechanismus dargestellt,

weitere antikonvulsiv wirksame Natriumkanalblocker sind Carbamazepin, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rufinamid, Topiramat und Zonisamid). Als Handlungsrichtlinie sollten 2 Antiepileptika, die Natriumkanäle blockieren, nicht kombiniert werden, da sie häufig mehr ZNS-Nebenwirkungen produzieren als die Kombination eines Natriumkanalblockers mit einem Antiepileptikum mit einem anderen Wirkmechanismus [5].

Zwei multizentrische Studien an Patienten mit fokaler Epilepsie zeigten, dass 400, 800 und 1200 mg/d ESL als eine zusätzliche antiepileptische Therapie bei fokalen Anfällen wirksamer als Placebo waren [6, 7] (Tab. 2).

Die Halbwertszeit von ESL beträgt 20–24 Stunden [3], vereinbar mit einer 1× täglichen Applikation (die pharmakokinetischen Daten und Kontraindikationen sind in Tabelle 3 dargestellt). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Doppelbilder, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Somnolenz und Übelkeit. Auch eine Hyponatriämie kann durch ESL verursacht werden [2].

Das medikamentöse Interaktionsprofil entspricht dem von Oxcarbazepin [3] (Tab. 4). Der Serumspiegel von ESL 1200 mg/d kann durch Phenytoin aufgrund einer Inhibition des CYP2C19 um bis zu 31–35 % gesteigert [17] und durch orale Kontrazeptiva gesenkt werden [17]. ESL kann den Serumwirkspiegel von sowohl Topiramat als auch S-Warfarin reduzieren [21, 22] (Tab. 4).

Lacosamid

Lacosamid (LCM) ist eine Aminosäure ([R]-2-[Acetyl-amino]-N-benzyl-3-methoxypropanamid) [23] und steigert

Eingelangt am 30. Mai 2012; angenommen nach Revision am 12. November 2012; Pre-Publishing Online am 22. Januar 2013

Aus der Abteilung für Neurophysiologie, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Niels Hansen, Abteilung für Neurophysiologie, Ruhr-Universität Bochum, MA 4/150, D-44780 Bochum, Universitätsstraße 150; E-Mail: Niels.Hansen@rub.de

Tabelle 2: Ausgewählte Studien potenzieller und bereits zugelassener Antikonvulsiva. Erstellt nach Daten aus <http://clinicaltrials.gov>.

Substanz	Referenz	Klinische Studie (gov-ID)	Phase	Patienten	Design	Dosis	Komparator	Primärer Endpunkt	Ergebnisse (Ende Studie) = Senkung der Anfallsfrequenz in %
Zugelassene Antikonvulsiva									
Eslicarbazepin-acetat	[6]	NCT00957047	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	400, 800, 1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	58 % vs. 28 % PI
	[7]	NCT00957684	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	400, 800, 1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	26 % (400 mg), 36 % (800 mg), 45 % (1200 mg) vs. 16 % PI k. E. (2012)
	–	NCT00988429	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	800, 1200 mg	PI	Wirksamkeit	
Lacosamid	[8]	NCT00136019	III	Epilepsie	DB	400, 600 mg	PI	Anfallsfrequenz	37 % (400 mg), 38 % (600 mg) vs. 21 % PI
	[9]	NCT00220415	III	Fokale Epilepsie	DB	200, 400 mg	PI	Sicherheit, Anfallsfrequenz	35 % (200 mg), 36 % (400 mg), 38 % (600 mg) vs. 22 % PI k. E.
	[10]	NCT00832884	IV	Fokale Epilepsie	SGA	0,7–2,1 mg/kg	LCM	Sicherheit von i.v. LCM	
Retigabin	[11]	NCT00232596	III	Fokale Epilepsie	DB	1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	44 % vs. 18 %
	[12]	NCT00235755	III	Fokale Epilepsie	DB	600, 900 mg	PI	Anfallsfrequenz	28 % (600 mg) vs. 16 % PI 40 % (900 mg) vs. 16 % PI
	–	NCT01336621	III	Fokale Epilepsie	SGA	300–1200 mg	–	Inzidenz AE, SAE	k. E. (2015)
–	[4]	NCT00144690	II	Epilepsie	DB	Max. tol. Dosis	PI	–	30,7 % vs. 21,6 % PI
	–	NCT00416195	II	Epilepsie	DB	Dosis bis 12 mg	PI	Dosis bis 12 mg/d	40 % vs. 2 % PI
	–	NCT00735397	III	Epilepsie	DB	2, 4, 6, 8, 10, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	k. E. (2016)
–	–	NCT01393743	III	GTKA	DB	Bis zu 8 mg	PI	Anfallsfrequenz	k. E. (2013)
Perampanel	[13]	NCT00699972	III	Fokale Epilepsie	DB	8, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	26 % (8 mg), 35 % (12 mg) vs. 21 % PI
	[14]	NCT00699582	III	Fokale Epilepsie	DB	8, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	31 % (8 mg), 18 % (12 mg) vs. 10 % PI
	[15]	NCT00368472	III	Epilepsie	SGA	2–12 mg	PI	Anfallsfrequenz	32 % (7 ± 3 mg)
Potenzielle Antikonvulsiva									
Brivaracetam	[16]	NCT00175825	II	Epilepsie	DB	5, 20, 50 mg	PI	Anfallsfrequenz	22,1 % (50 mg)
	–	NCT00175916	III	Epilepsie	SGA	Bis 200 mg	–	AE	k. E. (2015)
	–	NCT00761774	III	Epilepsie	SGA	100–150 mg	–	Anfallsfrequenz	k. E. (2015)
Ganaxolon	[4]	NCT00441896	II	Infantile Spasmen	DB	–	PI	Spasmenfrequenz	54 % Senkung vs. 35 % Anstieg
	[4]	NCT00465517	II	Fokale, katameniale Epilepsie	DB	1500 mg	PI	Anfallsfrequenz	18 % vs. 2 % PI
ICA-105665	[4]	NCT00979004	II	Photosensible Epilepsie	DB	100–400 mg	PI	Änderung der photosensiblen Antwort	1 Pat (100 mg) 2 Pat (400 mg)

AE: „adverse event“; d: täglich („daily“); DB: doppelblind; GTKA: generalisiert tonisch-klonischer Anfall; i.v.: intravenös; max. tol.: maximal tolerierbar; Pat: Patient; PI: Placebo; LCM: Lacosamid; SAE: „serious adverse event“; SGA: „single group assignment“; vs.: versus; k. E.: kein Ergebnis

Tabelle 1: Wirkmechanismen der Antikonvulsiva. Mod. nach [2, 4]

Antikonvulsivum	Mechanismus
Zugelassen	
Eslicarbazepinacetat	Natriumkanalblocker
Lacosamid	Natriumkanalblocker
Retigabin	Öffnet direkt die KCNQ- (Kv7-) Kaliumkanäle
Perampanel	Nicht-kompetitiver Antagonist von AMPA-gesteuerten Glutamatrezeptoren
Mögliche baldige Zulassung	
Brivaracetam	Bindet an SV2a und inhibiert spannungsabhängige Natriumkanäle
Klinische Prüfung	
Ganaxolon	Aktiviert und moduliert direkt GABA-A-Rezeptoren mit der $\alpha\delta$ -Untereinheit
ICA-105665	Selektiver Aktivator der neuronalen KCNQ- (Kv7-) Kaliumkanäle
T-2007	Verstärkt die langsamen Auswärtsströme von GABA, Effekt auf den GABA-A-Rezeptor
Präklinische Prüfung	
2-Desoxy-D-Glukose	Inhibiert die Glykolyse, unterdrückt das „Kindling“ durch verminderte Expression von BDNF und TrkB
Huperzine A	Inhibiert NMDA-Rezeptoren und die Acetylcholinesterase
NAX-5055	Verstärkt die Galaninrezeptor- (GalR-) Neurotransmission über die Aktivierung des GalR
Valnoctamid	Inhibiert die Myo-Inositol-1-Phosphat synthetase, unbekannter Mechanismus
YKP 3089	Unbekannter Mechanismus

BDNF: „brain-derived neurotrophic factor“; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; Kv7/KCNQ: Kv7-Kaliumkanal; GalR: Galaninrezeptor; SV2a: synaptisches Vesikelglykoprotein 2a; TrkB: neurotrophe Tyrosinkinase

selektiv die langsame und nicht die schnelle Inaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen [24] (Tab. 1). LCM wurde in Europa 2008 für die zusätzliche Behandlung von Patienten mit fokalen Anfällen (> 16 Jahre) zugelassen [24].

Die antikonvulsive Wirksamkeit von LCM als eine zusätzliche Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung wurde in 3 multizentrischen Studien (LCM: 200, 400 und 600 mg/d) belegt [8, 9, 25] (Tab. 2). Eine Datenanalyse von Phase-II- und -III-Studien mit LCM ergab, dass LCM als rationale Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen mit bisher gebräuchlichen Natriumkanalblockern (siehe ESL) einzusetzen ist, da es die Anfallsfrequenz in einer Dosierung von 200, 400 und 600 mg signifikant gegenüber Placebo reduziert [26]. Eine weitere Studie (RELACOVA) belegt, dass LCM in der rationalen Kombinationstherapie refraktärer fokaler Anfälle mit Nicht-Natriumkanalblockern eingesetzt werden kann [27]. Die RELACOVA-Studie zeigte zudem, dass LCM in der rationalen Kombinationstherapie mit Nicht-Natriumkanalblockern verglichen mit einer Kombination mit Natriumkanalblockern stärker antikonvulsiv wirksam ist und zu weniger Nebenwirkungen führt [27].

Die häufigsten Nebenwirkungen von LCM sind Erbrechen, Schwindel, Sehveränderungen und Übelkeit [2]. LCM kann zu PR-Zeitverlängerungen im Elektrokardiogramm führen [17] (Kontraindikationen siehe Tabelle 3). Bislang konnten keine wesentlichen pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Antiepileptika identifiziert werden [23] (Tab. 3, 4). Intravenös appliziertes LCM ist bei Patienten mit Status epilepticus wirksam [20].

Retigabin

Im Januar 2011 wurde Retigabin (RTG) in Europa als zusätzliche Therapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre

Generalisierung bei Erwachsenen > 18 Jahre mit Epilepsie zugelassen. RTG reduziert die neuronale Erregbarkeit durch die Verstärkung des KCNQ2-/KCNQ3- (Kv7.2/Kv7.3) Kaliumkanals [4, 28] (Tab. 2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RTG wurde in einer Phase-II-Studie mit einer dosisabhängigen Senkung der Anfallsabhängigkeit gegenüber Placebo demonstriert [4, 29]. Darüber hinaus zeigten 2 multizentrische Phase-III-Studien, dass RTG Placebo als zusätzliche Behandlung für Erwachsene mit fokalen Anfällen in der Senkung der Anfallsrate überlegen ist (NCT00235755, NCT00232596; Tab. 2). RTG senkte bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen in den Dosierungen 600 und 900 mg signifikant die Anfallsfrequenz gegenüber Placebo [12]. Zudem ist 1200 mg/Tag RTG antikonvulsiv wirksam in der zusätzlichen Therapie bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung [11].

RTG sollte bei einer Halbwertszeit von 8 Stunden 3× täglich eingenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel und Schläfrigkeit [30]. Phase-II-Studien zeigten, dass die Serumspiegel von RTG im Mittel nach einer Komedikation mit Carbamazepin und Phenytoin um bis zu 31–35 % reduziert werden können [31] (Tab. 3, 4).

Perampanel

Perampanel (PP) wurde 2012 in Europa zur Zusatzbehandlung von Jugendlichen > 12 Jahre und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen.

PP ist ein selektiver, nicht-kompetitiver A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure- (AMPA-) Typ-Glutamatrezeptorantagonist (Tab. 2) [4]. Agenzien, die die AMPA-Rezeptoraktivität abschwächen, reduzieren die neuronale Er-

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten, Kontraindikationen und Dosierung von Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Retigabin und Perampanel. Nach [17, 18].

Parameter	Eslicarbazepinacetat	Lacosamid	Retigabin	Perampanel
Bioverfügbarkeit	> 90 %	> 98 %	60 %	–
Eiweißbindung	30 %	< 15 %	80 %	95 %
HWZ	13–24 h	13 h	6–10 h	105 h
Elimination	> 90 % renal (33 % glukoronidiert)	Renal, 40 % unverändert	Renal, 50–65 % als Metabolit	Renal 30 %, Faeces 70 %
Dosierung	1–2× 400 mg/d, Steigerung in 400-mg-Schritten	50–100 mg/d, Steigerung in 50–100-mg-Schritten	300 mg/d, Steigerung um 150 mg/d jede Woche	2 mg/d, Steigerung in 2-mg/d-Schritten
Erhaltungsdosis	1200 mg/d	200–400 mg/d	1200 mg/d	4–8 mg/d
Kontraindikation	Sekundärer oder tertiärer AV-Block Hypersensibilität auf Carboxamid-Derivate	Sekundärer oder tertiärer AV-Block	Herzinsuffizienz Verlängertes QT-Intervall Hypokaliämie Hypomagnesiämie Ventrikuläre Hypertrophie	Vorsicht bei Suizidgedanken Erhöhte Sturzgefahr Hormonelle Kontrazeptiva

Tabelle 4: Metabolismus zugelassener und potenzieller Antikonvulsiva. Nach [2, 3, 17, 19, 20].

Substanz	Cytochrom-P-450- Interaktion	Metabolismus wird von anderen Antiepileptika beeinflusst	Beeinflusst Metabolismus anderer Antiepileptika
Zugelassene Antikonvulsiva			
Eslicarbazepinacetat	CYP2C9-Inhibition	Ja : Phenytoin	Ja: Topiramat
Lacosamid	Induziert und inhibiert CYP-450 bei therapeutischen Konzentrationen nicht	Ja	Oxcarbazepin-Metabolit zu 10–15 % reduziert
Retigabin	Nein	Ja: Carbamazepin und Phenytoin	Ja: Lamotrigin
Perampanel	CYP3A4-Hydroxylierung	Ja	Ja: Valproat
Potenzielle Antikonvulsiva			
Brivaracetam	CYP-450-2C10-Hydroxylierung	–	–
Ganaxolon	Induktor CYP-3A	Ja	Ja
ICA-105665	Nein	Nein	Nein
T-2007	Inhibitor: CYP2C9 und CYP3A4 Induktor: CYP3A4	–	–
–: unklar			

regbarkeit und sind zudem neuroprotektiv [4, 19]. PP schützen Mäuse vor generalisierten Anfällen, Absencen oder myoklonischen Anfällen und waren in verschiedenen Tiermodellen antikonvulsiv wirksam [4].

Phase-III-Studien

Zwei Phase-III-Studien (NCT00699972, NCT00699582) belegen die antikonvulsive Wirksamkeit bei Patienten mit therapierefraktären fokalen Anfällen in einer Dosierung von 8 und 12 mg/d [13, 14]. Eine weitere Phase-III-Studie (NCT00699582) wies nach, dass 4 und 8 mg/d PP als Zusatzbehandlung therapierefraktärer fokaler Anfälle wirksam sind [32]. Dosisesskalationsstudien belegten darüber hinaus, dass die tägliche Dosis von 4–12 mg PP geeignet ist, therapierefraktäre fokale Anfälle effektiv zu behandeln [33] (Tab. 2).

In weiteren Phase-III-Studien wird derzeit die Wirksamkeit von PP gegenüber Placebo (2, 4, 8 und 12 mg) bei Patienten mit Epilepsie (NCT00735397) und insbesondere bei Patienten mit generalisierten Anfällen (NCT01393743) untersucht (Tab. 2) [4]. Eine Langzeitstudie (NCT00368472; Tab. 2) an

Patienten mit fokalen Anfällen legt nahe, dass PP, über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren verabreicht, langfristig die Anfallsfrequenz reduziert und gut vertragen wird [15]. Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Schwindel, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit [15].

Anzumerken ist weiterhin, dass PP einen starken CYP3A4-Metabolismus aufweist. PP beeinflusst die Serumkonzentrationen von anderen Antiepileptika nicht, jedoch ist die Serumkonzentration von PP in der Gegenwart von CYP-induzierenden Antiepileptika um ca. 50 % erniedrigt [4] (Tab. 4). Ein Vorteil des PP besteht in der 1× täglichen Applikation bei einer langen Halbwertszeit [4] (für Pharmakokinetik siehe Tabelle 3).

■ Kurz vor der Zulassung stehende Antikonvulsiva

Brivaracetam

Brivaracetam (BVC) ist ein Ligand des synaptischen Vesikelglykoprotein 2A (SV2a), der inhibitorisch auf spannungsgesteuerte Natriumkanäle wirkt [4] (Tab. 1). Es lie-

gen Hinweise vor, dass es eine starke Korrelation zwischen der SV2a-Bindungsaffinität und der antikonvulsiven Potenz in Tiermodellen der Epilepsie gibt [4]. Bei therapeutisch relevanten Dosen von BVC besetzt dieses bereits > 80 % von dem SV2a im menschlichen Gehirn [34]. BVC war in Tiermodellen wirksamer als Levetiracetam [4]. BVC schützt Mäuse vor fokalen und generalisierten Anfällen [4, 35].

Phase-II- und -III-Studien

BVC zeigte ein günstiges Sicherheits- und Toleranzprofil in Erwachsenen mit fokalen Anfällen in einer Phase-II-Studie in einer Dosierung von 5–150 mg/d [4, 16]. Zwei multizentrische Phase-III-Studien (NCT00490035, NCT00464269) zeigten eine signifikante Anfallsreduktion gegenüber Placebo in einer Dosierung von 50 mg/d und 100 mg/d [4] (Tab. 2).

Potenzielle Antikonvulsiva in der klinischen Entwicklungsphase

Carisbamat, ein Natriumkanalblocker, zeigte keine konsistente Wirksamkeit, sodass die klinische Testung als Antikonvulsivum eingestellt wurde [4]. Nachdem sich in Tiermodellen die antikonvulsive Wirksamkeit unter Beweis gestellt hat, werden derzeit Ganaxolon, ICA-105665, T-2007 und YKP3089 in Phase-I- und -II-Studien untersucht (Tab. 1, 2, 4). Als neue antikonvulsive Mechanismen sind die allosterische Modulation von γ -Aminobuttersäure- (GABA-) A-Rezeptoren des Ganaxolon und die selektive Kaliumkanalöffnung des ICA-105665 (KCNQ, Kv7) mit einem Anstieg des KCNQ2/3-Stroms erwähnenswert (Tab. 1). Eine Phase-I-Studie zeigte, dass T-2007 in Probanden gut toleriert wurde [4]. Eine Studie an Patienten mit photosensibler Epilepsie zeigte, dass YKP 3089 eine Reduktion der epileptiformen EEG-Veränderungen gegenüber Placebo hervorruft [4].

Potenzielle Antikonvulsiva in der tierexperimentellen Entwicklungsphase

Mehrere Substanzen wie 2-Desoxy-d-Glucose, Huperzine A, NAX-5055, Celexocib, Rapamycin und Valnoctamid zeigten in Tiermodellen eine antikonvulsive Wirksamkeit [4] (Wirkmechanismen siehe Tabelle 1). Die Verhinderung des „Kindling“-Effekts (bezeichnet den Mechanismus der Epileptogenese durch kurzandauernde, fortschreitende epileptische Entladungen) durch die Unterdrückung der Expression des BDNF-Wachstumsfaktors („brain-derived neurotrophic factor“ [BDNF]) und der neurotrophen Tyrosinkinase TrKB der 2-Desoxy-d-Glucose [2], die reversible Inhibition der Acetylcholinesterase des Huperzine A [2], die Aktivierung der Galaninrezeptor- (GalR-) Subtypen 1 und 2 des NAX-5055 [2, 36], die Verhinderung der Neurodegeneration und Mikrogliaaktivierung im Hippokampus des Celexocib [25] und die Unterdrückung des mTOR-Pfades des Rapamycin („mammalian target of Rapamycin“, einer Phosphoinositid-3-Kinase) [25] stellen neue antikonvulsive Mechanismen dar (Tab. 2). Ob diese Substanzen auch in klinischen Studien antikonvulsiv wirksam sind, wird sich herausstellen. Mögliche Indikationen für die 2-Desoxy-d-Glucose stellen das Lennox-Gastaut-Syndrom und der Status epilepticus, für NAX-5055 die fokale Epilepsie und für Rapamycin genetische Epilepsien, die tubuläre Sklerose und der Status epilepticus dar [4].

■ Relevanz für die Praxis

BVC ist in der Behandlung fokaler Anfälle wirksam und wird möglicherweise bald für die Indikation fokaler Anfälle zugelassen.

ESL ist seit 2009 und RTG seit 2011 für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und LCS für fokale Anfälle seit 2008 als zusätzliche Therapie zugelassen und sie stellen einen Benefit in der zusätzlichen antiepileptischen Therapie dar. PP wurde 2012 für die Indikation fokaler Anfälle als Zusatztherapie zugelassen. Vorteilhaft ist, dass PP aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur 1× täglich zu verabreichen ist.

Die Modulation der Galanin- und GABA-A-Rezeptor-transmission, die Kaliumkanalöffnung (Kv7.2/Kv7.3), der nicht-kompetitive Antagonismus an AMPA-gesteuerten Glutamaterezeptoren oder die Inhibition der Glykolyse stellen vielversprechende, neue antikonvulsive Wirkmechanismen dar.

Eine ausführliche klinische und Medikamentenanamnese mit einer anschließenden Klassifikation der Anfälle und Ableitung eines EEG stellen weiterhin die unabdingbare Voraussetzung für die Wahl des Antiepileptikums im klinischen Alltag dar.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Schmidt D, Elger CE. Praktische Epilepsiebehandlung. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York, 2001.
- Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 159–64.
- Almeida L, Soares-da Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA-2-093). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 88–96.
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary on the Tenth Eilat Conference (Eilat X). *Epilepsy Res* 2010; 92: 89–124.
- Perucca E. The pharmacology of new antiepileptic drugs. Does a novel mechanism of action really matter? *CNS Drugs* 2011; 25: 907–12.
- Elger CE, Bialer M, Cramer JA. Eslicarbazepineacetate: a double-blind, add-on, placebo controlled expiratory trial in adult patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 497–504.
- Elger C, Halasz P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50: 454–63.
- Chung S, Sperling MR, Biton V, et al.; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958–67.
- Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–53.
- Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 418–24.
- French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al. RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555–63.
- Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al.; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817–24.
- French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 79: 589–96.
- French JA, Krauss GL, Steinhoff B, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54: 117–25.
- Rektor I, Krauss GL, Bar M, et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 263–9.
- French JA, Costantini C, Brodsky A, et al. N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 519–25.

17. Fattore C, Perruca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 2151–78.
18. Fycompa product information, European Medicines Agency. 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [gesehen 21.11.2012].
19. De Sarro G, Gitto R, Russo E, et al. AMPA receptor antagonists as potential anticonvulsant drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 2: 31–42.
20. Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Scand Neurol* 2011; 123: 142–6.
21. Nunes T, Sicard E, Almeida L, et al. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine acetate and topiramate in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1355–62.
22. Vaz-da-Silva M, Almeida L, Falcao A, et al. Effect of eslicarbazepine acetate on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects during a three-stage, open-label, multiple-dose, single-period study. *Clin Ther* 2010; 32: 179–92.
23. Doty P, Rudd GD, Stoehr T, et al. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145–8.
24. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308–17.
25. Pitkanen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis – Hope on the horizon. *Epilepsia* 2010; 51 (Suppl 3): 2–17.
26. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010; 24: 1055–68.
27. Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 298–304.
28. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system Kv7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 2008; 586: 1791–801.
29. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al. Randomised, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68: 1197–204.
30. Weisenberg JL, Wong M. Profile of ezogabine (retigabine) and its potential as an adjunctive treatment for patients with partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 409–14.
31. Ferron GM, Patat A, Parks V, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 39–45.
32. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306. *Neurology* 2012; 78: 1408–15.
33. Krauss GL, Bar M, Biton V, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 8–15.
34. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol* 2011; 664: 36–44.
35. Matagne A, Margineanu D, Kenda B, et al. Anticonvulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high affinity ligand for synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacology* 2008; 154: 1662–71.
36. Mazarati A, Lu X, Shinmei S, et al. Patterns of seizures, hippocampal injury and neurogenesis in three models of status epilepticus in galanin receptor type 1 (GalR1) knockout mice. *J Neurosci* 2004; 24: 431–44.

Dr. med. Niels Hansen

Studium der Medizin bis 2006 in Mainz. Promotion Neurophysiologie 2007. Neurologische Weiterbildung an den Neurologischen Universitätskliniken in Essen und Würzburg bis 2011. Seit 2011 Postdoktorand in der Neurophysiologie der Ruhr-Universität Bochum.



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

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Annemarie Hengl

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: 4x 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.

Kennen Sie NEDA-4?

„No Evidence of Disease Activity“ - gemessen an 4 Parametern
Hirnvolumen / Behinderungsprogression / Schübe / Läsionen



Gilenya® ist die einzige orale RRMS-Therapie, welche eine hohe Effektivität in allen 4 Parametern der MS-Aktivität zeigt.¹⁻⁵

 **Hirnvolumen**¹⁻⁶

 **Behinderungsprogression**¹

 **Schübe**¹⁻⁶

 **Läsionen**¹⁻⁶

 **GILENYA®**
(fingolimod)  0.5mg

WIRKUNG IM FOKUS

 **NOVARTIS**

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

Referenzen:

1. Kappos L et al. Freedoms, NEJM 2010;362:387-401 FREEDOMS Study Group
2. Cohen JA et al. Transforms, NEJM 2010;362:402-415 TRANSFORMS Study Group
3. Montalban X et al. ENS 2013 Poster 539
4. Kappos L et al. ECTRIMS 2012 Poster 979
5. Chin PS et al. ECTRIMS 2012 Poster 459
6. Calabresi et al. Freedoms II, Lancet Neurol 2014; 13 (6): 545-556.

Hereditäre Neuropathien: Welcher Test und wann?

M. Auer-Grumbach

Kurzfassung: Hereditäre Neuropathien zählen zu den am häufigsten vererbten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 1:2500. Sie sind klinisch und genetisch sehr heterogen, wodurch die genaue genetische Zuordnung oft erheblich erschwert ist. Der klassische Phänotyp umfasst distale Atrophien und Paresen sowie sensible Ausfälle an den oberen und unteren Extremitäten, Abschwächung oder Verlust der Muskeleigenreflexe sowie eine Fußdeformität und Gangstörung. Derzeit sind Mutationen in > 50 Genen bekannt. Diese Übersichtarbeit stellt eine Klassifikation hereditärer Neuropathien vor und bietet Richt-

linien zur zielgerichteten, aktuellen genetischen Diagnostik.

Schlüsselwörter: hereditäre Neuropathien, Charcot-Marie-Tooth, CMT, Gen

Abstract: Hereditary Neuropathies – Guidelines for Genetic Testing. Hereditary neuropathies are among the most frequent hereditary neurological diseases with a prevalence of 1:2500. They are clinically and genetically very heterogeneous. Therefore, their exact genetic classification is often seriously compli-

cated. The classical phenotype comprises distal atrophies and weakness as well as sensory abnormalities in upper and lower limbs, diminished or absent tendon reflexes, foot deformities, and gait disturbances. At present, mutations in > 50 genes have been described.

This overview presents a classification of hereditary neuropathies and offers guidelines for target-oriented, up-to-date genetic diagnosis.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 198–204.

Key words: hereditary neuropathies, Charcot-Marie-Tooth, CMT, gene

■ Einleitung

Hereditäre Neuropathien gehören zu den am häufigsten vererbten neurologischen Erkrankungen. Ihre Prävalenz wird mit 17–40:100.000 angegeben [1, 2], wonach in Österreich mit bis zu 4000 Betroffenen gerechnet werden kann. Die Vererbung kann autosomal dominant, autosomal rezessiv oder X-gebunden sein. Nicht selten tritt die Erkrankung jedoch aufgrund einer Neumutation sporadisch auf, weshalb eine Familienanamnese oft fehlt [3–6]. Infolge einer Genmutation kommt es zu einer Störung der Funktion der peripheren Nerven, deren Auswirkung sich an den längsten Nerven zeigt, sodass die neurologischen Ausfälle insbesondere die distalen Extremitätenabschnitte betreffen. Je nach zugrunde liegender genetischer Abweichung sind motorische, sensible und/oder autonome Nerven in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Hieraus ergibt sich das unterschiedliche klinische Erscheinungsbild mit ausschließlich oder überwiegend motorischen Ausfällen (= distale motorische Neuropathie [dHMN]) [7], vorrangig sensiblen (und autonomen) Störungen (HSN, HSAN) [8] oder gemischten Formen (HMSN) [3–6]. Die klassische HMSN ist auch nach ihren Erstbeschreibern 1886 als Charcot-Marie-Tooth- (CMT-) Syndrom bekannt [9]. Überlappungen der klinischen Unterformen (dHMN, HSN, HMSN) sind selbst innerhalb einzelner Familien bei gleicher genetischer Ursache möglich [10–13]. Dennoch beruht die derzeitige genetische Klassifikation auf diesen sehr hilfreichen, klinisch-elektrophysiologisch definierten Untergruppen. Gelegentlich bedingt die Genmutation eine primäre Störung der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark. Hieraus resultieren rein motorische Formen, die der dHMN zugeordnet werden, aber auch als distale SMA bekannt sind [14, 15]. Schließlich kann der Gendefekt auch das erste und zweite Motoneuron betreffen und entsprechend das klinische Bild prägen [11].

Die Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) liefert einen entscheidenden Beitrag zur Abgrenzung der einzelnen Unterformen. Sie darf daher als Basisuntersuchung vor der genetischen Diagnostik nicht fehlen. Die Elektromyographie (EMG) kann zur Abgrenzung distaler Myopathien, zur Verlaufsbeurteilung, aber auch zur Einschätzung der Aktualität des Krankheitsverlaufs sinnvoll sein. Besteht der Verdacht auf eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons bzw. der zentralen Leitungsbahnen, ist auch die Bestimmung der magneteevozierten und somatosensorischen Potenziale (MEP, SSEP) hilfreich zur Beantwortung dieser Fragestellung.

Die Entschlüsselung der genetischen Ursachen hereditärer Neuropathien in den vergangenen beiden Jahrzehnten hat zur Identifikation von bisher > 50 verschiedenen Genen geführt (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/>). Dennoch bleibt die zugrunde liegende ursächliche Mutation bei bis zu 50 % der Patienten weiterhin unklar. Durch neue genetische Testmethoden („next-generation sequencing“ [NGS]), die sich auch in der Diagnostik hereditärer Neuropathien bereits bewährt haben [16], ist mit der Identifikation weiterer Gene zu rechnen. Die ausgesprochene klinische und genetische Heterogenität der hereditären Neuropathien hat die genaue Diagnostik zu einer großen Herausforderung im Einzelfall gemacht.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, Richtlinien zu erstellen, die den möglichst erfolgreichen und gleichzeitig ökonomischen diagnostischen Weg bei hereditären Neuropathien darstellen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass – analog zur Einteilung hereditärer spastischer Spinalparalysen (HSP) [17] – eine Einteilung in klassische (reine) und komplizierte Formen (mit Zusatzsymptomen und mit besonderem Verlauf) sinnvoll ist (Tab. 1).

■ „Klassische“ hereditäre Neuropathien (= typisches „CMT-Syndrom“)

„Klassische“ hereditäre Neuropathien kommen am häufigsten vor. Der Phänotyp entspricht einer HMSN, wie sie auch

Eingelangt am 11. März 2013; angenommen nach Revision am 10. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus der Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michaela Auer-Grumbach, Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michaela.auer-grumbach@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Einteilung der hereditären Neuropathien nach klinischen und elektrophysiologischen Aspekten**Klassische Formen (HMSN, typisches CMT-Syndrom)***

CMT1 (HMSN1): demyelinisierend (N. medianus/N. ulnaris < 38 m/Sek.)
 CMT2 (HMSN2): axonal (N. medianus/N. ulnaris > 38 m/Sek.)
 ICMT (HMSN int): intermediär (N. medianus/N. ulnaris 25–45 m/Sek.)

Komplizierte Formen*

Hereditäre Neuropathien mit Zusatzsymptomen
 Hereditäre Neuropathien mit besonderem Verlauf
 – Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)
 – Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)
 – Früh beginnende HMSN (early-onset HMSN, Déjerine-Sottas-Syndrom, DSS, HMSN3)
 – Spät beginnende HMSN (late-onset HMSN, LOCMT)
 – Distale motorische Neuropathie (dHMN, dSMA)
 – Hereditäre sensible (und autonome) Neuropathie (HSN, HSAN)

*Alle Erbgänge sowie sporadische Formen sind möglich

aus der Erstbeschreibung von Charcot, Marie und Tooth bekannt ist; folglich wird sie als CMT-Syndrom bezeichnet [10]. Liegt das Vollbild des CMT-Syndroms vor, so handelt es sich um eine Blickdiagnose (Abb. 1). Der Krankheitsbeginn liegt meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade. Es kommt zum Auftreten von symmetrischen distalen Atrophien mit Muskelschwäche. Betroffen sind v. a. die kleinen Hand- und Fußmuskeln sowie die Extensoren der Unterschenkel und Unterarme bei völlig oder weitgehend erhaltener Funktion der entsprechenden Flexoren. Bei deutlicher Atrophie der

Unterschenkelextensoren entsteht das typische Bild der Storchenbeine. Eine Fußdeformität – meist Hohlfuß (Pes cavus), aber auch andere Abweichungen wie etwa Hammerzehen oder Plattfuß (Pes planus) sind möglich – liegt fast immer vor. Der neurologische Untersuchungsbefund zeigt häufig eine Abschwächung oder ein Fehlen der Muskeleigenreflexe, die Feinmotorik der Hände ist beeinträchtigt und das Gangbild imponiert plump, ist manchmal unsicher und gleicht einem Steppergang. Sensible Ausfälle stehen bei der klassischen Form meist im Hintergrund, gelegentlich klagen die Betroffenen über neuropathische Schmerzen. Die Koordination ist nicht beeinträchtigt. Krankheitsbeginn und Schweregrad können auch innerhalb der Familie deutlich variieren [3–6]. Daher kann es in unklaren Fällen von großem Vorteil sein, weitere betroffene Familienmitglieder zu untersuchen, um den Phänotyp richtig einzuordnen und dadurch den Genotyp zu bestimmen.

Nervenleitgeschwindigkeits- (NLG-) Befund bei der klassischen HMSN (CMT-Syndrom)

Die NLG-Untersuchung unterstützt die Verdachtsdiagnose einer HMSN und erlaubt eine weitere Unterteilung in demyelinisierende, axonale und intermediäre Formen. Außerdem hilft sie bei der Abgrenzung gegenüber der dHMN, bei der die sensiblen Potenziale unauffällig bleiben bzw. im fortgeschrittenen Stadium nur geringe Abweichungen zeigen.

Anhand des NLG-Befundes erfolgt die weitere Klassifikation der HMSN, welche sich an der motorischen NLG des N. medianus oder N. ulnaris orientiert [1].

- CMT1 (HMSN1): demyelinisierende Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris < 38 m/Sek.): Hier findet



Krankheitsbeginn in der 1. und 2. Lebensdekade

Distale Atrophien der Hand- und Fußmuskeln

Fußdeformität: meist Hohlfuß und Hammerzehen

„Storchenbeine“

Distale sensible Ausfälle (Parästhesien, Dysästhesien)

Gelegentlich neuropathische Schmerzen

Pathologische NLG (demyelinisierend-axonol-intermediär)

Feinmotorische Einschränkungen

Steppergang

Familiäre Häufung

Abbildung 1: Klassischer Phänotyp hereditärer Neuropathien (typisches CMT-Syndrom).



Abbildung 2: Beginnende Skoliose und Atrophie der Schultergürtelmuskulatur bei komplizierter hereditärer Neuropathie, bedingt durch eine Mutation im TRPV4-Gen (siehe Tabelle 2: komplizierte hereditäre Neuropathie, in diesem Fall liegt der Phänotyp einer dSMA vor).

man eine deutliche Verlangsamung der motorischen NLG, die meist alle peripheren Nerven gleichermaßen betrifft. Bei einem Großteil der Patienten mit CMT1 findet sich eine Duplikation am Chromosom 17p11.2 – jenem Bereich, der das für den Aufbau der Myelinscheiden sehr wichtige PMP22-Gen enthält [18].

- CMT2 (HMSN2): axonale Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris > 38 m/Sek.), oft Verminderung der motorischen Amplituden (CMAP) [19].
- ICMT (HMSN-int): intermediäre Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris zwischen 25 und 45 m/Sek.). Nicht selten ist die motorische NLG nicht gleichermaßen an allen Nerven verlangsamt und schwankt auch im Seitenvergleich [20].

Insbesondere in der genetischen Klassifikation wird auch der Begriff CMT4 (HMSN4) verwendet. Damit fasst man die autosomal rezessiv vererbten Formen zusammen, wobei die NLG auch hier entweder im demyelinisierenden, axonalen oder im intermediären Bereich liegen kann [21].

Die Durchführung einer EMG-Untersuchung ist bei der klassischen CMT1 nicht unbedingt erforderlich und bringt meistens keine zusätzlichen Erkenntnisse. Zumindest genügt meist die Untersuchung eines peripheren, mäßig betroffenen Muskels, um den neurogenen Charakter der Erkrankung zu bestätigen. Die EMG-Untersuchung ist aber sinnvoll bei plötzlicher Verschlechterung der Krankheit, bei rasch zunehmenden Paresen etc., um eine zusätzliche, neu aufgetretene oder überlagerte Entzündung (z. B. chronisch idiopathische demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP]) zu erkennen. Er-

gibt die Bestimmung der NLG Hinweise für eine ICMT- oder eine CMT2-Erkrankung, so wird die Durchführung einer EMG-Untersuchung stets empfohlen, da sie wertvolle diagnostische Hinweise geben kann, wie etwa bei Vorhandensein von Spontanaktivität in Form von neuromyotonen Entladungen, die auf eine besondere Verlaufsform hinweisen (siehe Tabelle 1, HMSN2 mit Neuromyotonie) [22].

Untersuchungen der somatosensibel evozierten Potenziale (SSEP) und der magnetevozierten Potenziale (MEP) sind bei der klassischen HMSN nur zur Abgrenzung einer komplizierten Form sinnvoll, wenn auch klinisch der Verdacht auf eine Mitbeteiligung der zentralen Leitungsbahnen besteht (persönliche Beobachtung).

■ „Komplizierte“ hereditäre Neuropathien

Hereditäre Neuropathien mit Zusatzsymptomen

Manchmal weisen Patienten neben dem klassischen Phänotyp einer hereditären Neuropathie zusätzliche Symptome – oft Leitsymptome – auf, deren Genese sehr wahrscheinlich auch auf das zugrunde liegende Gen zurückgeführt werden kann. Diese Zusatzsymptome bzw. besonderen Merkmale können die Verteilung der Atrophien und Paresen betreffen, aber auch weitere neurologische oder nichtneurologische Abweichungen darstellen (Abb. 2). Es empfiehlt sich aus mehreren Gründen, nach diesen zusätzlichen und besonderen Merkmalen regelmäßig zu fragen. Tabelle 2 fasst die wichtigsten bekannten Zusatzsymptome und das zugrunde liegende Gen zusammen.

Zusatzsymptome hereditärer Neuropathien

- sind oft entscheidende Wegweiser für die zielführende genetische Diagnostik,
- dienen der Abgrenzung bzw. dem Ausschluss anderer zusätzlicher Erkrankungen,
- ersparen den Patienten oft belastende zusätzliche Untersuchungen, wenn sie als Teil der hereditären Polyneuropathie erkannt werden,
- ermöglichen es, manchmal vorbeugende Maßnahmen zu treffen und rechtzeitig eine Therapie einzuleiten, um Komplikationen zu verhindern, die sich aus den Zusatzsymptomen ergeben.

Hereditäre Neuropathien mit besonderem Verlauf

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)

Die Abkürzung HNPP steht für „Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies“. Die HNPP ist eine relativ häufige, aber besondere Verlaufsform der HMSN. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant, jedoch ist auch ein sporadisches Auftreten möglich. Patienten mit HNPP zeigen nicht den klassischen CMT-Phänotyp, manchmal besteht nicht einmal eine Fußdeformität. Die Reflexlage ist allerdings fast immer schwach oder die Muskeleigenreflexe fehlen überhaupt. Typisch sind immer wiederkehrende Parästhesien, aber auch Monoparesen, die oft nach minimaler Belastung durch Druck oder Vibration ausgelöst werden. Nicht nur Radialis- oder Peroneusparesen kommen vor, der gesamte Arm- oder Beinplexus kann betroffen sein. Weiters wird oft eine Heiserkeit nach längerem Sprechen berichtet und vieles andere mehr. Die Paresen und die sensiblen Ausfälle bilden sich meist innerhalb von Tagen bis Wochen wieder zurück. Die NLG-Untersuchung zeigt fast immer an allen peripheren Nerven axo-

Tabelle 2: Durch Zusatzsymptome „komplizierte“ hereditäre Neuropathien

Tabelle 2 listet auch seltene Syndrome auf, die mit peripheren Neuropathien einhergehen können und bei welchen gelegentlich zumindest initial der Phänotyp einer hereditären Neuropathie im Vordergrund stehen kann. Die angeführte OMIM-Nummer ermöglicht es, rasch in der öffentlich zugänglichen Datenbank „OMIM“ weitere detaillierte Informationen und Literaturhinweise über den Phänotyp und Genotyp der entsprechenden Untergruppe zu bekommen.

Zusatzsymptome/Leitsymptom	„Core“-Phänotyp	Erbgang	Gen	Klassifikation, Bezeichnung	OMIM
Atrophie der Schultergürtelmuskulatur, Skoliose, Heiserkeit durch Stimmbandparese, Zwerchfellparese, Körpergröße im unteren Normbereich oder vermindert	CMT2, dHMN, dSMA	AD	TRPV4 [12]	Charcot-Marie-Tooth Typ 2C (CMT2C), kongenitale distale spinale Muskelatrophie, kongenitale SMA, skapuloperoneale spinale Muskelatrophie (SPSMA)	606071
Stimmbandparese, Heiserkeit	CMT1, CMT2, ICMT	AR	GDAP1 [23]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4A (CMT4A)	214400
Stimmband- und Zwerchfellparese	dHMN	AD	SLC5A7 [24]	Distale hereditäre motorische Neuronopathie Typ VIIA (dHMNVIIA)	158580
Sehstörung durch Atrophie der Nn. optici	CMT2, ICMT	AD, AR	MFN2 [25]	Charcot-Marie-Tooth Typ 2A (CMT2A)	609260
Hypakusis	CMT1, CMT2, ICMT	AD	MPZ [26]	Charcot-Marie-Tooth Typ 1B (CMT1B)	118200
Hypakusis, Roma-Abstammung	CMT1	AR	NDRG1 [27] (Position R148)	Charcot-Marie-Tooth Typ 4D (CMT4D)	601455
Skoliose	CMT1, ICMT	AR	SH3TC2 [28]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4C (CMT4C)	601596
Herzrhythmusstörung	ICMT	AD, AR	LMNA [29]*	–	–
Gekraustes Haar	CMT2	AR	GAN [30]	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom mit Giganten-Axonon	605379
Hyperelastose der Haut, altersbedingte Makuladegeneration	CMT1, CMT2, dHMN	AD	FBLN5 [31]	–	–
Neuromyotonie, Muskelkrämpfe, Myotonie in den Händen, leicht bis mäßig erhöhte CK-Werte	CMT2	AR	HINT1 [22]	Neuromyotonie and axonale Neuropathie (NMAN)	137200
Paraspastik der unteren Extremitäten, asymmetrische Atrophie der Handmuskeln	CMT2, dHMN	AD	BSCL2 [11] (Position N88, S90) Exon 3	Distale, hereditäre motorische Neuropathie Typ V (dHMNV), Silver-Syndrom, hereditäre spastische Paraparese Typ 17 (SPG17)	600794 270685
Niereninsuffizienz (2.–3. Dekade) durch fokale segmentale Glomerulosklerose, Hypertonie	ICMT	AD	INF2 [32]	Charcot-Marie-Tooth, dominant intermediär Typ	614455
Glaukom	CMT1	AR	SBF2 [33]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4B2 (CMT4B2)	604563
Sehstörung durch Atrophie der Nn. optici, Hypakusis, Ataxie	CMT2	AD	OPA1 [34]	Optikusatrophie mit oder ohne Hörstörung, Ophthalmoplegie, Myopathie, Ataxie und Neuropathie	125250
Katarakt, Minderwuchs, Wundheilungsstörung, Ulzera	CMT2	AD	SPTLC1 (Position S331) Exon 10 [35]	Hereditäre sensibel autonome Neuropathie Typ 1A (HSAN 1A)	162400
Katarakt, zerebelläre Ataxie, Xanthelasma, Fettstoffwechselstörung, Cholestase, intellektueller Abbau	CMT2	AR	CYP27A1 [36, 37]	Zerebrotendinöse Xanthomatose	213700
Katarakt, Ataxie, kognitive Störungen, Minderwuchs, Skoliose	CMT2	AR	SIL1 [38]	Marinesco-Sjögren-Syndrom	248800
Katarakt, Gesichtsdysmorphien, Roma-Abstammung	ICMT	AR	CTDP1 [39]	Kongenitale Katarakt, faziale Dysmorphie und Neuropathie (CCFDN)	604168
Proximale Muskelschwäche der unteren Extremitäten, LWS-Hyperlordose	CMT2, dSMA	AD	DYNC1H1 [10, 15]	Charcot-Marie-Tooth Typ 20 (CMT20), autosomal dominante spinale Muskelatrophie der unteren Extremitäten (ADSMA)	614228 158600
Zerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnzeichen	CMT2	AR	SACS [40]	Spastische Ataxie, Charlevoix-Saguenay-Syndrom	270550

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; CMT1: Charcot-Marie-Tooth-Syndrom 1; CMT2: Charcot-Marie-Tooth-Syndrom 2; dHMN: distale hereditäre motorische Neuropathie; dSMA: distale spinale Muskelatrophie; ICMT: intermediäres Charcot-Marie-Tooth-Syndrom; AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv
* Persönliche Beobachtung

nal-demyelinisierende Schädigungszeichen, wobei die NLG an den bekannten Engpassstellen besonders verlangsamt ist [41]. In der Nervenbiopsie zeigen sich bei der HNPP klassische Veränderungen [42]. Die Myelinscheiden sind aufgeschwollen („tomakulös“) mit wurstartigem Aussehen. Daher wird die HNPP auch als „tomakulöse Neuropathie“ bezeichnet. Allerdings ist eine Nervenbiopsie heute nicht mehr als diagnostisches Mittel zu wählen, da die korrekte Zuordnung durch die genetische Untersuchung einfach erfolgen kann.

Die Diagnose der HNPP nimmt eine besondere Stellung ein, da sie eine genaue und richtige Beratung des Patienten ermöglicht. Sie erfolgt durch die genetische Untersuchung durch Nachweis einer Deletion im Bereich des PMP22-Gens am Chromosom 17p11.2 bzw. selten durch Nachweis von Punktmutationen im PMP22-Gen. Folgende Aspekte sind in der Aufklärung des Patienten zu berücksichtigen:

- Durch richtige Beratung über mögliche Auslöser von Parästhesien und Paresen können diese oft verhindert werden.
- Die richtige Berufswahl mit Vermeiden von schweren körperlichen Arbeiten oder monotonen Tätigkeiten ist entscheidend, daher frühzeitige Beratung von Jugendlichen und – wenn erforderlich – Unterstützung des Patienten bei Vorhaben einer Umschulung.
- Beratung über die notwendige Bekanntgabe der Erkrankung vor bevorstehenden Narkosen, um Druckparesen zu verhindern.
- Genaue Anamneseerhebung, um differenzialdiagnostisch eine CIDP abzugrenzen.

Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)

Die HNA, auch als hereditäre neuralgische Schulteramyotrophie bekannt, geht mit meist einseitigen, oft rezidivierenden schmerzhaften Paresen des Schultergürtels und der Oberarmmuskulatur einher, die sich langsam nach einigen Wochen bis Monaten zurückbilden. Die NLG findet sich meist im Normbereich, nur am betroffenen Plexus zeigen sich axonale Veränderungen. Leichte Gesichtsdysmorphien, v. a. ein Hypotelorismus oder Gaumenspalten, können assoziiert sein. Die HNA wird autosomal dominant vererbt. Als Ursache findet man Mutationen im SEPT9-Gen [43].

Sehr früh beginnende HMSN (Déjerine-Sottas-Syndrom, DDS, HMSN3, Early-onset CMT, EOCMT)

Gelegentlich treten Symptome der Neuropathie schon sehr früh auf. Manchmal sind bereits Säuglinge zur Geburt hypoton und die motorische Entwicklung verläuft deutlich verzögert. Eine schwere Gangstörung und feinmotorische Probleme, aber auch eine allgemeine Muskelatrophie und -hypotonie sind die Folge. Manchmal wird die Gehfähigkeit nie erlangt. Die NLG ist meistens deutlich verlangsamt (oft < 10 m/Sek. bzw. gar nicht bestimmbar). Sie sollte aber im Verlauf kontrolliert werden, da sie in den ersten Lebensjahren auch infolge eines noch unzureichenden Myelinisierungsgrades verlangsamt sein könnte. Die häufigste Ursache ist eine Punktmutation im MPZ- oder im PMP22-Gen, selten wurden Mutationen im EGR2-Gen gefunden. Diese schwere Verlaufsform der hereditären Neuropathie wird nach den Erstbeschreibern auch als Déjerine-Sottas-Syndrom bezeichnet, in der früheren Klassifikation nach Dyck entspricht sie der HMSN3 [44].

Spät beginnende HMSN (Late-onset CMT, LOCMT)

Der Phänotyp entspricht einer HMSN2, die jedoch spät beginnt (meist erst nach dem 45. Lebensjahr). Die distalen Paresen betreffen vorwiegend die unteren Extremitäten, während die Hände meist nicht oder nur gering betroffen sind. Oft wird als erstes Krankheitszeichen eine Sensibilitätsstörung in den Zehen oder auch eine Schwäche der Großzehenheber berichtet, die dann einen relativ rasch progredienten Verlauf zeigt und zu schwerer Gangstörung bis zur Rollstuhlabhängigkeit nach 5–10 Jahren führen kann. Die oft fehlende Familienanamnese erschwert die Abgrenzung gegenüber erworbenen Neuropathien. Familien mit autosomal dominanter Vererbung wurden berichtet [45]. Als genetische Ursache konnten Mutationen im MPZ- und MFN2-Gen beschrieben werden [46, 47]. Für die meisten Familien und Patienten konnte jedoch das ursächlich zugrunde liegende Gen noch nicht identifiziert werden [45].

Distale, hereditäre motorische Neuropathie (dHMN) und distale spinale Muskelatrophie (dSMA)

Zu dieser Gruppe zählen die rein motorischen Formen (dHMN, auch oft als dSMA bezeichnet), die wieder in Abhängigkeit von Erbgang, Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf und klinischem Bild in > 10 klinische und genetische Untergruppen eingeteilt werden können [7], auf die hier nicht im Detail eingegangen wird. Der häufigste Phänotyp der dHMN entspricht meist einer HMSN2, jedoch fehlen klinisch sensible Ausfälle. Auch die sensiblen NLGs sind im Normbereich, können aber bei fortgeschrittener Erkrankung leichte Abweichungen aufweisen. Die motorischen NLGs sind manchmal nicht messbar oder es zeigt sich eine axonale Schädigung mit niedrigen motorischen Antwortpotenzialen (CMAP). Je nach genetischem Subtyp, insbesondere wenn die Schädigung in erster Linie die motorischen Vorderhornzellen betrifft, kann die motorische NLG auch unauffällig sein (distale SMA [15], persönliche Beobachtung). Die genetischen Ursachen sind komplex und heterogen. Nicht selten können Mutationen im selben Gen sowohl zu einem HMSN- als auch dHMN-Phänotyp führen [11]. In Österreich, und hier wiederum insbesondere in der Steiermark, ist die dHMN-V aufgrund eines Founder-Effekts im 17. Jahrhundert sehr häufig. Sie zeigt klinische Besonderheiten durch eine asymmetrische Verteilung der Muskelatrophien in den Händen, die oft isoliert den The-nar und M. interosseus dorsalis I betrifft und das erste Krankheitszeichen darstellt. Häufig bestehen auch Hinweise für eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons mit sehr lebhaften Muskeleigenreflexen der unteren Extremitäten, Erhöhung des Muskeltonus und auch spastischem Gangbild. Die genetische Ursache der dHMN-V ist eine Mutation im BSCL2-Gen an der Position N88 oder S90 im Exon 3. Es sollte aus Kostengründen bei dieser Verdachtsdiagnose lediglich Exon 3 getestet werden, da an anderen Positionen im BSCL2-Gen keine weiteren Mutationen im Zusammenhang mit der dHMN-V gefunden wurden [48]. Die „Founder-Mutation“ in Österreich, welche auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückgeführt werden kann, entspricht der N88S-Abweichung [11, 49].

Hereditäre sensible (und autonome) Neuropathie (HSN, HSAN)

Hier stehen klinisch und elektrophysiologisch sensible und manchmal auch autonome Störungen im Vordergrund. In der

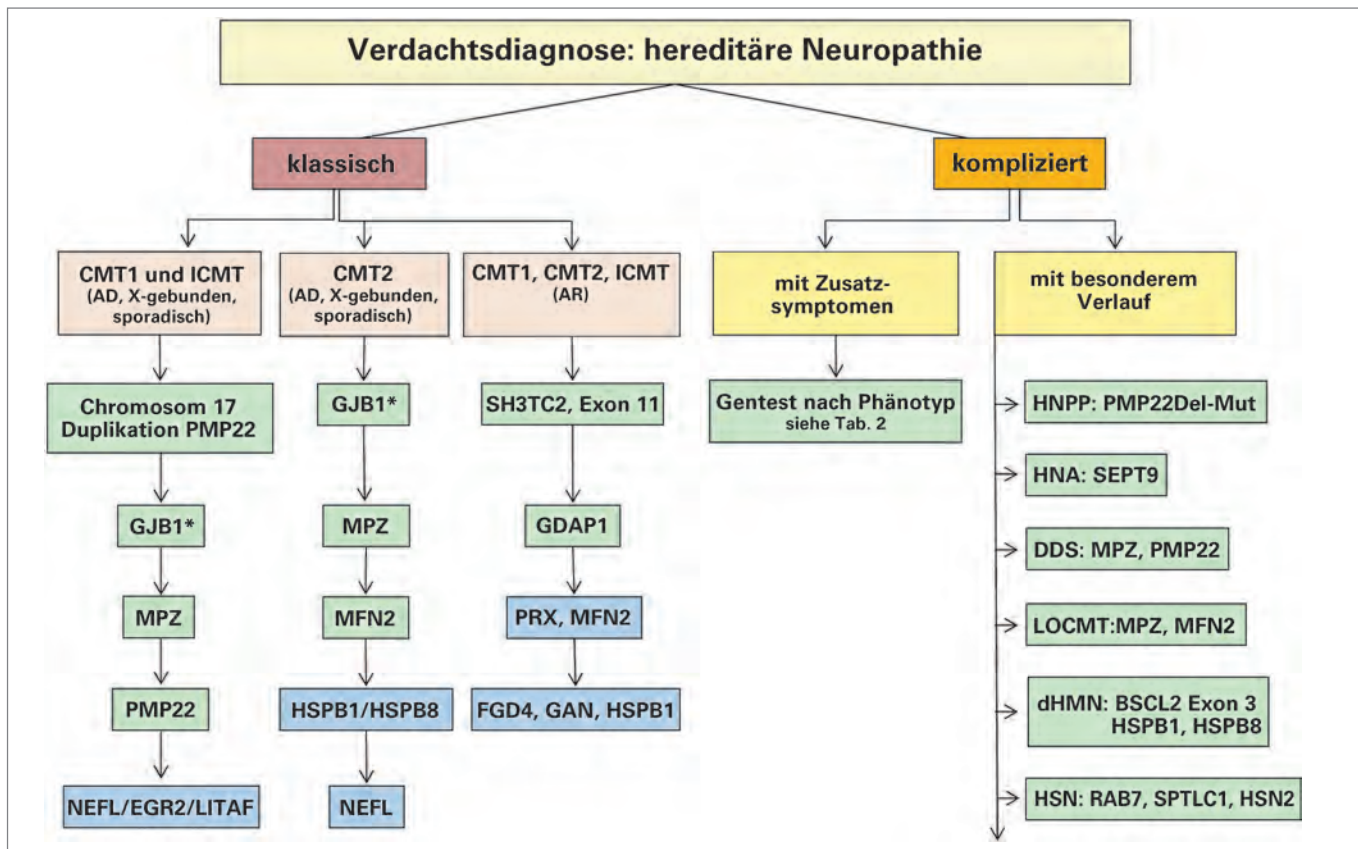


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei hereditären Neuropathien.

Die grün markierten Gene sollten im Rahmen der Routinediagnostik angeboten werden. * Die Testung des GJB1-Gens ist nur dann erforderlich, wenn sich im Familienstammbaum keine Vererbung der HMSN vom Vater auf den Sohn findet, also bei X-gebundenem Erbgang und auch bei sporadischem Auftreten. Es wird empfohlen, nur bei besonderer Fragestellung (z. B. Differenzialdiagnose gegenüber erworbenen Neuropathien, genetische Beratung bei Kinderwunsch u. ä.) die in blau gezeigten Gene in die Routinediagnostik zu inkludieren. Bei negativem Befund wird die Vorstellung des Patienten an einem spezialisierten Zentrum empfohlen.

Folge kommt es oft zu Fußulzera mit schweren Infektionen, die auch Amputationen erforderlich machen (ulzero-mutilierende Neuropathie) [8]. Jedoch gibt es auch hier nicht selten im Phänotyp Überschneidungen mit der HMSN2, wenn auch motorische Nerven stärker betroffen sind [13]. Autonome Störungen finden sich ebenso in variabler Ausprägung. Die Vererbung folgt einem autosomal dominanten oder autosomal rezessiven Erbgang. Fünf Hauptgruppen, HSN (HSAN) 1–5, werden je nach Krankheitsbeginn, Phänotyp und Erbgang unterschieden. Bisher sind Mutationen in 13 verschiedenen Genen bekannt.

■ Aktuelle zielführende genetische Diagnostik hereditärer Neuropathien

Der diagnostische Weg zur Klärung der genetischen Ursache hereditärer Neuropathien hat sich in den vergangenen Jahren immer wieder verändert und muss auch weiterhin den ständigen Fortschritten laufend angepasst werden. Die hohe genetische Heterogenität hereditärer Neuropathien mit > 50 verschiedenen ursächlichen Genen hat die gezielte genetische Diagnostik zu einer großen Herausforderung gemacht. Ein korrektes und standardisiertes Vorgehen ist nicht nur erforderlich, um möglichst die richtige Diagnose zu finden, sondern auch aus ökonomischer Sicht bei hohen Preisen der Gentests unumgänglich.

Bevor eine genetische Untersuchung veranlasst wird, muss der Patient neurologisch und elektrophysiologisch untersucht werden. Danach erfolgt die genetische Beratung durch einen

Facharzt (meist Neurologie, Pädiatrie, Orthopädie oder Humangenetik), der auch eine schriftliche Einverständniserklärung einholt (entsprechende Formulare können über die Homepage der entsprechenden diagnostischen Labors heruntergeladen werden). Es empfiehlt sich, den Patienten vor der Untersuchung auch stets darüber aufzuklären, dass es nicht in jedem Fall möglich ist, die Krankheitsursache genetisch genau zu definieren, da noch viele Ursachen unklar sind. In diesen Fällen kann dann nach Möglichkeit eine weitere Abklärung im Rahmen eines Forschungsprojektes angeboten werden. Auch eine Mituntersuchung weiterer betroffener Familienmitglieder kann entscheidend weiterhelfen, den Phänotyp einzugrenzen.

Für die Auswahl des richtigen Gentests kann ein Algorithmus angewendet werden (Abb. 3). Neben der genauen Erhebung der Anamnese, Familienanamnese und des neurologischen Status sollte unbedingt gezielt nach eventuellen Zusatzsymptomen (Sehstörung, Hörstörung, Heiserkeit, Hautveränderungen, Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörung u. a.; siehe Tabelle 2) gefragt werden bzw. es sollten zusätzliche, für hereditäre Neuropathien ungewöhnliche Symptome (wie etwa das Vorhandensein einer proximalen Muskelschwäche, asymmetrische Atrophien und Paresen) unbedingt berücksichtigt werden. Entsprechend der Zuordnung zum klassischen bzw. komplizierten Phänotyp erfolgt dann die genetische Diagnostik wie in Abbildung 3 gezeigt. Dieser ergibt sich aus den Erkenntnissen einiger publizierter Studien [3–6], aber auch aus eigenen Erfahrungen. Grundsätzlich ist festzu-

halten, dass demyelinisierende Formen wesentlich häufiger genau zugeordnet werden können als intermediäre und axonale Verlaufsformen [3]. Eine britische Studie zeigt, dass das Screening der Gene PMP22, GJB1, MPZ und MFN2 in 80,4 % der Patienten mit CMT1 und 25,2 % der Patienten mit CMT2 eine genaue genetische Zuordnung erlaubte [6]. Die Untersuchung seltener CMT-Gene sollte derzeit nur bei besonderer Fragestellung in der Routinediagnostik erfolgen, da zu erwarten ist, dass durch den Einsatz der neuen Sequenzier-techniken eine wesentlich effektivere und günstigere Diagnostik auch für die seltenen Formen hereditärer Neuropathien möglich sein wird.

Relevanz für die Praxis

Hereditäre Neuropathien sind häufig. Die genaue genetische Zuordnung bringt viele Vorteile für die Betroffenen und wird zunehmend von den Patienten eingefordert, kann jedoch aufgrund der ausgesprochenen Heterogenität nicht immer erreicht werden. Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Ursache ist die Voraussetzung für eine zielgerichtete Beratung und für die Anwendung zukünftiger kausaler Therapien.

Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 78–88.
2. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1974; 6: 98–118.
3. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33.
4. Banchs I, Casasnovas C, Albertí A, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 985415.
5. Miller LJ, Saporta AS, Sottile SL, et al. Strategy for genetic testing in Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Myol* 2011; 30: 109–16.
6. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–10.
7. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 6–14.
8. Auer-Grumbach M, De Jonghe P, Verhoeven K, et al. Autosomal dominant inherited neuropathies with prominent sensory loss and mutilations: a review. *Arch Neurol* 2003; 60: 329–34.
9. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Méd Paris* 1886; 6: 97–138.
10. Weedon MN, Hastings R, Caswell R, et al. Exome sequencing identifies a DYNC1H1 mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 308–12.
11. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005; 57: 415–24.
12. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papic L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapulohumeral SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010; 42: 160–4.
13. Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, et al. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 853–8.
14. Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 450–8.
15. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology* 2012; 78: 1714–20.
16. Choi BO, Koo SK, Park MH, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat* 2012; 33: 1610–5.
17. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151–5.
18. Li J, Parker B, Martyn C, et al. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol Neurobiol* 2013; 47: 673–98.
19. Ajroud-Driss S, Deng HX, Siddique T. Recent advances in the genetics of hereditary axonal sensory-motor neuropathies type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 262–73.
20. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 123–30.
21. Espinós C, Calpena E, Martínez-Rubio D, et al. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 61–75.
22. Zimón M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–3.
23. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002; 30: 21–2.
24. Barwick KE, Wright J, Al-Turki S, et al. Defective presynaptic choline transport underlies hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1103–7.
25. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449–51.
26. Kilfoyle DH, Dyck PJ, Wu Y, et al. Myelin protein zero mutation His39Pro: hereditary motor and sensory neuropathy with variable onset, hearing loss, restless legs and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 963–6.
27. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 47–58.
28. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1106–19.
29. De Sandre-Giovannoli A, Chao M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726–36.
30. Nalini A, Gayathri N, Yasha TC, et al. Clinical, pathological and molecular findings in two siblings with giant axonal neuropathy (GAN): report from India. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 426–35.
31. Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, et al. FBLN5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain* 2011; 134: 1839–52.
32. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2377–88.
33. Senderek J, Bergmann C, Weber S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B/11p15. *Hum Molec Genet* 2003; 12: 349–56.
34. Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 2008; 131: 329–37.
35. Auer-Grumbach M, Bode H, Pieber TR, et al. Mutations at Ser331 in the HSN type I gene SPTLC1 are associated with a distinct syndromic phenotype. *Eur J Med Genet* 2013; 56: 266–9.
36. Katz DA, Scheinberg L, Horoupian DS, et al. Peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 1985; 42: 1008–10.
37. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991; 266: 7779–83.
38. Senderek J, Krieger M, Stendel C, et al. Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjögren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nat Genet* 2005; 37: 1312–4.
39. Varon R, Gooding R, Steglich C, et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet* 2003; 35: 185–9.
40. Baets J, Deconinck T, Smets K, et al. Mutations in SACS cause atypical and late-onset forms of ARSACS. *Neurology* 2010; 75: 1181–8.
41. Le Guern E, Sturtz F, Gugenheim M, et al. Detection of deletion within 17p11.2 in 7 French families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Cytogenet Cell Genet* 1994; 65: 261–4.
42. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95: 777–94.
43. Kühlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* 2005; 37: 1044–6.
44. Dejerine J, Sottas J. Sur la nevrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *Comp Rend Soc Biol* 1893; 45: 63–96.
45. Bennett CL, Lawson VH, Brickell KL, et al. Late-onset hereditary axonal neuropathies. *Neurology* 2008; 71: 14–20.
46. Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs ST, Robl T, et al. Very late onset Charcot-Marie-Tooth syndrome caused by two novel mutations in the MPZ gene. *Neurology* 2003; 61: 1435–7.
47. Banchs I, Casasnovas C, Montero J, et al. Two Spanish families with Charcot-Marie-Tooth type 2A: clinical, electrophysiological and molecular findings. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 974–8.
48. Rohkamm B, Reilly MM, Lochmüller H, et al. Further evidence for genetic heterogeneity of distal HMN type V, CMT2 with predominant hand involvement and Silver syndrome. *J Neurol Sci* 2007; 263: 100–6.
49. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSLC2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 271–6.

Univ.-Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach

Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie. Leiterin der neuromuskulären Fußambulanz an der Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien.

Interessenschwerpunkte: Neurogenetik und neuromuskuläre Erkrankungen.





Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**GRÜNE
BOX**

**Keine
CYP450-
Interaktion**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ Puozzo C et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988. ² S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. ³ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. ⁴ A. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. ⁵ H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ⁶ 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. ⁷ 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. ⁸ 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. ⁹ Austria Codex Fachinformation. ¹⁰ A. Avedisova et al. "Effect of Milnacipran on Suicidality in Patients with mild to moderate depressive Disorder" Neuropsychiat Dis Treat 2009; 5: 415-20.

50 Jahre Neurochirurgische Universitätsklinik Wien

Neurochirurgische Erinnerungen – Von der Nachkriegszeit zur Erfolgsgeschichte

H. E. Diemath

Der Verfasser hat den Auftrag bekommen, als Zeitzeuge über die Entwicklung der Neurochirurgie in der ersten Zeit nach dem 2. Weltkrieg zu berichten. Es ist nun völlig unmöglich, alle großen Verdienste und Errungenschaften der Österreichischen Neurochirurgie in einem kurzen Artikel auch nur ansatzweise aufzuzählen. Dies wird in Teil II (Beitrag Prof. Mühlbauer) erfolgen.

Aber auch in einer kurzen Zusammenfassung dürfen die Namen unserer großen neurochirurgischen Pioniere nicht fehlen:

- Anton Freiherr von Eiselsberg (1860–1939)
- Eugen Ranzi (1875–1938)
- Leopold Schönbauer (1888–1963)

■ Hoff-Schönbauer: „Eine wahre Pionierzeit“, 1933 Publikation über 203 „Hirnoperationen“ – ohne Blutersatz, ohne Intubationsnarkose!

Nach dem Krieg war die Neurochirurgie zunächst weiterhin noch im Verband der Allgemeinchirurgie, was in weiten Bereichen eine starke Belastung war. Die Erreichung der Selbstständigkeit bedurfte großer Anstrengungen auf einem Weg, auf dem auch manche Rückschläge zu verkraften waren. Eingebettet in die Allgemeinchirurgie in einer Zeit, in der die Klinikvorstände absolutistische Vollmachten besaßen und die „Einheit der Chirurgie“ als oberstes Prinzip vertreten und verteidigt haben, war es sehr schwierig, die Selbstständigkeit der Neurochirurgie zu erreichen.

Die Neurochirurgen der damaligen Zeit sind meist selbst im Ausland – England, Deutschland, USA, Frankreich – gewesen und haben dann auch ihren Assistenten jeweils für einige Zeit an bekannten ausländischen, neurochirurgischen Zentren einen Aufenthalt ermöglicht. Bis zur Errichtung neurochirurgischer Abteilungen bzw. neurochirurgischer Universitätskliniken war es ein sehr steiniger und beschwerlicher Weg.

■ Bad Ischl, Kaiserkrone, 1943–1968: Wilhelm Tönnis – Dietrich W. Krüger – Albrecht Gund (siehe Linz)

Die erste selbstständige neurochirurgische Abteilung in Österreich befand sich nicht in einem Krankenhaus, sondern im Hotel Kaiserkrone in Bad Ischl. An den Universitätskliniken bestanden damals bestenfalls neurochirurgische Stationen.

1943 – es war eine schlimme Zeit für beide Seiten – mitten im 2. Weltkrieg, wo unsere heutigen Freunde die Zivilbevölkerung und auch die Lazarette bombardiert haben, war es not-

wendig, Lazarette aus den Großstädten auf das Land zu verlegen. So wurde 1943 das Luftwaffenonderlazarett 9/XVII für Schädelhirnverletzte mit Wilhelm Tönnis als Chef und Generalarzt von Berlin nach Bad Ischl verlegt. 1951 wurde die Abteilung dem Bundesministerium für soziale Verwaltung zugeteilt (eine bemerkenswerte Konstruktion) und am 01.01.1964 als Sonderkrankenanstalt für Neurochirurgie, bis zur Schließung am 31.12.1968, geführt. Wilhelm Tönnis kehrte nach dem Krieg nach Westfalen zurück und war für kurze Zeit wieder Allgemeinchirurg im Knappschaftskrankenhaus Langendreer. In weiterer Folge war er dann Ordinarius der neurochirurgischen Universitätsklinik Köln, zuletzt Rektor der Universität Köln. Die Abteilung in Bad Ischl wurde von seinem Oberarzt, Dietrich W. Krüger, von 1945 bis 1965 weitergeführt. Sein Nachfolger war Albrecht Gund, bis zur Schließung der Abteilung am 31.12.1968.

In Friedenszeiten gehört eine neurochirurgische Klinik selbstverständlich in die Landeshauptstadt, sodass die neurochirurgische Abteilung in Bad Ischl geschlossen worden ist. Einige Mitarbeiter übersiedelten nach Linz, andere nach Salzburg.

Die ersten neurochirurgischen Tagungen – „neurochirurgische Kolloquien“ genannt – fanden in der Cafe-Konditorei Zauner in Bad Ischl im ersten Stock statt. Dort versammelte sich der kleine Kreis der damaligen Neurochirurgen mit Interessenten anderer Fachrichtungen. Es war ein familiäres Treffen, zunächst mit 12 bis 20 Teilnehmern, bei dem Erfahrungen mit neuen Operationsmethoden etc. mitgeteilt worden sind. Der Verfasser erinnert sich noch besonders an eine dieser Sitzungen, am 6. Dezember 1956, wo über die ersten Erfahrungen mit der Pudenz-Drainage aus Wien und Graz berichtet worden ist.

In die Zeit dieser Kolloquien fällt auch die Gründung unserer Gesellschaft, die sich zunächst „Arbeitsgemeinschaft“ genannt hat. Der Gründungspräsident war Fritz Heppner. Die weiteren Präsidenten sind in Tabelle 1 ersichtlich.

■ Wien (1938), 1961: Herbert Kraus – Wolfgang Theodor Koos – suppl. Karl Ungersböck (1998–2002) – Engelbert Knosp

In Wien war es Herbert Kraus, der in Fortführung der Tradition Leopold Schönbauers weitblickend und energisch die Neurochirurgie aufgebaut hat. Er besaß großes internationales Ansehen und wurde von unserer Gesellschaft durch die Herbert-Kraus-Medaille (siehe Beitrag Prof. Mühlbauer, Liste der Medaillenträger) in gebührender Form geehrt. Die Anfänge der Wiener Neurochirurgie liegen im Operationsbunker aus dem 2. Weltkrieg unter der Erde (wegen der Bombardierung).

Bis zur Übersiedlung in den Neubau wurde dann noch in den Räumen der Allgemeinchirurgie operiert. Schließlich erfolgte 1964 die Übersiedlung in den Neubau der Neurochirurgie, ein besonderes Verdienst von Koos.

■ **Graz (1950), 1960: Fritz Heppner – Gerhard Pendl – suppl. Hans Tritthart (2002–2006) – Alain Barth – Michael Mokry**

In Graz war es Fritz Heppner, der seine neurochirurgische Ausbildung bzw. Erfahrung bei Herbert Olivecrona in Stockholm und bei Sir Wylie McKissock in London erhalten hatte. Schritt für Schritt erkämpfte er die Selbständigkeit der Neurochirurgie, wobei ihm sein großes internationales Ansehen sehr geholfen hat. Die Gründung der neurochirurgischen Abteilung erfolgte 1960 und die der Universitätsklinik am 01.10.1971. Damals war auch die Zeit der funktionellen Neurochirurgie, wobei unter anderem in Graz die erste stereotaktische Operation in Österreich am 19.06.1962 durchgeführt worden ist. In Wien hat Ganglberger die Stereotaxie hervorragend betreut. Beide, Diemath und Ganglberger, waren zusammen in Freiburg im Breisgau gewesen, wo Mundinger und Riechert damals das größte europäische Stereotaxiezentrum geführt haben.

■ **Innsbruck, 1951: Karl Kloss (aus Wien) – Vinzent Grunert – Klaus Twerdy – Klaus Thomé**

In Innsbruck bestand die gleiche Situation wie an den Universitätskliniken Wien und Graz, dass die Abnabelung der Neurochirurgie große personelle und bauliche Schwierigkeiten brachte. Das hat sich dann glücklicherweise mit dem Neubau weitestgehend geändert. Am Beginn stand der allseits hochgeschätzte Kollege Karl Kloss, der aus Wien kam und es von allen 3 Universitätskliniken am Anfang am schwersten hatte. Er musste die Neurochirurgie unter sehr schwierigen Umständen erkämpfen. 1951 kam er nach Innsbruck, die Selbständigkeit erreichte er am 01.08.1976 als Extraordinariat. Er führte die Neurochirurgie mit großer Umsicht und war vor allem wegen seiner hohen kunstgeschichtlichen Kenntnisse geschätzt und angesehen. Dies galt nicht nur für die historischen Belange Innsbrucks, sondern er hat auch bei den Kongressen in Salzburg historisch hochinteressante Stadtführungen durchgeführt.

■ **Salzburg, 1966: Hans Erich Diemath (aus Graz) – suppl. Wolfgang P. Piotrowski – Bernd Richling – Peter Alois Winkler**

Von den in den 1960er-Jahren neu gegründeten neurochirurgischen Abteilungen waren Salzburg und Linz die ersten, die sich nicht mit den Allgemeinchirurgen auseinandersetzen mussten, sondern ein eigenes Umfeld gehabt haben. 1966 wurde Diemath nach Salzburg berufen, in einer Zeit, wo die zu errichtende Neurochirurgie erst im Rohbau vorhanden war. Das hat sich aber als sehr günstig erwiesen, weil entsprechende Änderungen angebracht werden mussten, so beispielsweise ein Turm über dem stereotaktischen Operationssaal, damit man möglichst parallele Röntgenstrahlen erhalten hat – damals eine Notwendigkeit, da die stereotaktischen Operationen

Tabelle 1: Bisherige Präsidenten der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie

1965–1966	Fritz Heppner, Graz
1967–1968	Karl Kloss, Innsbruck
1969–1970	Hans Erich Diemath, Salzburg
1971–1972	Herbert Kraus, Wien †
1973–1974	Fritz Heppner, Graz
1975–1976	Karl Kloss, Innsbruck †

Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie

1977–1978	Hans Erich Diemath, Salzburg
1979–1980	Wolfgang Koos, Wien
1981–1982	Fritz Heppner, Graz †
1983–1984	Heinrich Brenner, Wien †
1985–1986	Hans Erich Diemath, Salzburg
1987–1988	Vinzent Grunert, Innsbruck
1989–1990	Wolfgang Koos, Wien †
1991–1992	Günther Lanner, Klagenfurt
1993–1994	Johannes Fischer, Linz
1995–1996	Hans Erich Diemath, Salzburg
1997–1998	Klaus Twerdy, Innsbruck
1999–2000	Gerhard Pendl, Graz
2001–2002	Friedrich Böck, Wien
2003–2004	Bernd Richling, Salzburg
2005–2006	Alfred Witzmann, Feldkirch
2007–2008	Engelbert Knosp, Wien
2009–2010	Karl Ungersböck, St. Pölten
2011–2012	Günther Kleinpeter, Wien
2013–2014	Manfred Mühlbauer, Wien

ohne Computer und ohne CT durchgeführt werden mussten. Das einzige damalige „Handwerkzeug“ waren ein Lineal und ein Rechenschieber.

In Salzburg wurde ebenso wie in Linz das Konzept eines Neurozentrums verfolgt, wo alle Disziplinen des zentralen Nervensystems – Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, Psychiatrie, Neurogeriatrie, EEG, Neurophysiologie, Neuropathologie etc. – in einem Bereich vereint waren. Zweifellos für Patienten eine glückliche Lösung, die aber nun oft aus Kostengründen (Zentral-OPs etc.) heute versucht wird, rückgängig zu machen.

■ **Klagenfurt, 1967: Walter Bischof (aus Köln und Innsbruck) – Günther Lanner (aus Graz) – Eberhard Uhl – Giles Vince**

In Klagenfurt holte der allgemeinchirurgische Primar Prof. Fritz Judmaier in Erkennung der Notwendigkeit 1967 Walter Bischof, der von Köln über Innsbruck nach Klagenfurt kam. 1968 erhielt Walter Bischof ein eigenes neurochirurgisches Primariat.

Unter seinem Nachfolger Günther Lanner (aus Graz) nahm die neurochirurgische Abteilung einen großen und allgemein anerkannten Aufschwung, sodass das Einzugsgebiet das Länderdreieck Österreich – Slowenien – Italien und auch Osttirol umfasste. Bei dem großen Neubau wurde Lanner durch seinen Oberarzt, Martin C. Spendel, tatkräftig unterstützt, der auch die Abteilung zwei Mal supplierend geführt hat. Die Abteilung war mit allen modernen diagnostischen und operati-

Tabelle 2: Korrespondierende und Ehrenmitglieder (in alphabetischer Reihenfolge)**Korrespondierende Mitglieder**

Alvaro Cordoba, Montevideo, Uruguay
 Rudolf Fahlbusch, Hannover, Deutschland
 Ernst Heinrich Grote, Tübingen, Deutschland
 Matej Lipovšek, Maribor, Slowenien
 Salvatore Mingrino, Padova, Italien
 Ladislaus Steiner, Charlottesville, Virginia, USA
 Lindsay Symon, London, UK
 Kay C. de Villiers, Cape Town, Südafrika
 R. H. Klaus von Wild, Münster, Deutschland

Ehrenmitglieder

Michael L. Apuzzo, Los Angeles, USA
 Raymond van den Bergh, Leuven, Belgien
 Lius Gonzales Fera, Tenerife, Spanien
 John F. Gillingham, Edinburgh, UK
 Gerhard Lausberg, Bochum, Deutschland
 Donlin M. Long, Baltimore, USA
 Alexander A. Potapov, Moskau, Russland
 Friedrich Schürmann, Mainz, Deutschland
 Robert F. Spetzler, Phoenix, Arizona, USA

ven Einrichtungen ausgerüstet und erfreute sich großer Anerkennung. Unvergesslich bleiben die von Lanner organisierten Kongresse in Velden, die stets Höhepunkte für Fort- und Weiterbildung waren.

■ Linz, 1969: Albrecht Gund – Johannes Fischer (aus Innsbruck) – Gabriele Wurm – suppl. Olschowski

Die Übersiedlung von Bad Ischl nach Linz erfolgte in das Wagner-Jauregg-Krankenhaus. Damit entfiel auch hier die Auseinandersetzung mit der Allgemeinchirurgie. Im Juni 2002 übersiedelte die Neurochirurgie in den Neubau, der mit den modernsten operativen und diagnostischen Einrichtungen ausgestattet war, zweifellos jeweils das Verdienst der Klinikführung.

Somit konnte der gesamte neurochirurgische Aufgabenbereich bestens versorgt werden, sodass die Versorgung über das Bundesland hinausreichte. Erwähnenswert ist auch das Forschungslabor, das in der Fachwelt auf großes Interesse stieß.

Damit war in den 1960er-Jahren Österreich neurochirurgisch gut aufgestellt und die weiteren Fortschritte und Entwicklungen sind im Beitrag von Prof. Mühlbauer dargestellt.

Zusammenfassend haben in der Gründungszeit alle drei neurochirurgischen Universitätskliniken – Wien, Graz und Innsbruck – unter der Abnabelung von der Allgemeinchirurgie schwer gelitten. Unsere neurochirurgischen Kollegen waren im Ausland hochgeschätzt und anerkannt und eingebunden in das internationale Geschehen. Viele von ihnen waren und sind

Ehrenmitglieder, Ehrenvorsitzende und Ehrenpräsidenten nationaler und internationaler Neurochirurgischer Gesellschaften. In der Heimat allerdings mussten sie in den Anfangszeiten bittere Grabenkämpfe führen.

Die internationale Verbundenheit zeigt sich auch in den korrespondierenden und Ehrenmitgliedern unserer Gesellschaft: In den vergangenen 49 Jahren sind neun korrespondierende Mitglieder und neun Ehrenmitglieder gewählt worden (Tab. 2).

■ Facharzt für Neurochirurgie

Ein Paukenschlag für die Neurochirurgie in Österreich erfolgte am 14.12.1976. An diesem Tag wurde der Facharzt für Neurochirurgie geschaffen (BGBl Nr. 192 vom 14.12.1976). Bis zu diesem Zeitpunkt waren alle neurochirurgisch tätigen Kollegen als Allgemeinchirurgen geführt und die Schaffung eines Facharztes für Neurochirurgie schien zunächst aussichtslos. Es bestand nämlich ein einstimmiger Ministerratsbeschluss, dass weitere Fachärzte nicht mehr geschaffen werden. Für die Neurochirurgie ergab sich jedoch damals eine gute Konstellation. Diemath war damals Vizepräsident der Ärztekammer in Salzburg und konnte über die Österreichische Ärztekammer und das Ministerium – trotz des Ministerratsbeschlusses – eine Ausnahme erreichen. Das war nun für die weitere Entwicklung der Neurochirurgie außerordentlich wichtig, weil wir damit eine gesetzliche Grundlage für unsere weiteren Pläne und Wünsche gehabt haben. Bei der Jahrestagung auf Schloss Korb hat es dann noch ein Geplänkel gegeben. Diemath hat als Dank für die Unterstützung durch die Ärztekammer den seinerzeitigen Präsidenten Franjo Grieser (praktischer Arzt) zum Ehrenmitglied vorgeschlagen. Brenner hat aber darauf hingewiesen, dass dies nach den Statuten nicht möglich sei. Es entwickelte sich eine heftige, emotional geführte Diskussion, die Twerdy als Tagungspräsident in hervorragender Weise gehandhabt hat.

1977 gab es 15 Fachärzte für Neurochirurgie, jetzt sind es 213.

Ende der 1960er-Jahre war die Neurochirurgie in Österreich durch drei Universitätskliniken und drei Abteilungen (davon zwei jetzt auch Universitätskliniken – Salzburg und Linz) vertreten. Die weitere Entwicklung und großartige Erfolgsgeschichte ist im Beitrag von M. Mühlbauer aufgezeigt.

Korrespondenzadresse:

Hofrat Medizinalrat Universitätsprofessor
 Dr. med. Dr. med. h. c. Hans Erich Diemath
 Gerichtssachverständiger
 em. Direktor der Landesnervenklinik Salzburg, nun Christian-Doppler-Klinik und Universitätsklinik für Neurochirurgie
 A-5020 Salzburg, Maxglaner Hauptstraße 6
 E-Mail: diemath@inode.at

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**

Qualitative und Quantitative 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 (siehe Ab-

schnitt 5.1 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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 1 ml langen Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingekleb-

ten 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, 389079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2014.

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/14/0022

50 Jahre Neurochirurgische Universitätsklinik Wien

Struktur, Aufgaben und Tätigkeit der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

M. Mühlbauer

Die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie wurde 1965 als „Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie“ ins Leben gerufen (Gründungspräsident Fritz Heppner) und 1977 schließlich als „Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie“ formal gegründet (Gründungspräsident Hans Erich Diemath). 2007 wurden die Statuten der Gesellschaft überarbeitet und den aktuellen vereinsrechtlichen Erfordernissen angepasst. Heute vereint diese Gesellschaft 175 ordentliche Mitglieder (Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie) aus dem In- und Ausland.

Ziel der Gesellschaft ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung und der Fortbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Neurochirurgie. Die Gesellschaft fördert die Zusammenarbeit in Europa und international mit Ärzten, Wissenschaftlern und mit neurochirurgischen Gesellschaften. Die Gesellschaft nimmt aber auch die Belange des Faches in der neurochirurgischen Berufsausbildung und neurochirurgischen Fortbildung wahr und sichert den Qualitätsstandard. Sie vertritt das Sonderfach Neurochirurgie auf nationaler und internationaler Ebene. Als offizielle, mit der Ärztekammer assoziierte Fachgesellschaft ist die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie daher auch in wesentliche fachpolitische Entscheidungen eingebunden; insbesondere betrifft dies die Gestaltung der Ausbildungsinhalte zur Facharztzubereitung für Neurochirurgie. Die Neuerstellung der Rasterzeugnisse für die künftige Ausbildungsordnung war einer der wesentlichen fachpolitischen Schwerpunkte der Gesellschaft in den letzten 3 Jahren; dies geschah stets in hervorragendem Einvernehmen mit der Bundesfachgruppe Neurochirurgie, die das fachpolitische Gremium der Ärztekammer verkörpert.

In ihrer Zuständigkeit für Ausbildungsbelange wurde der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie auch die Gestaltung und Durchführung der Facharztprüfung für Neurochirurgie überantwortet. Dabei werden die Prüfungsfragen für diese strukturierte mündliche Prüfung regelmäßig durch einen eigenen Arbeitskreis der Gesellschaft, in den Vertreter aus allen Österreichischen Neurochirurgischen Kliniken und Abteilungen entsandt werden, erstellt und gewartet. Besonders hervorzuheben ist, dass die neurochirurgische Facharztprüfung in Österreich auf einem international höchst anerkannten Qualitätsniveau durchgeführt wird, sodass eine in Österreich bestandene Facharztprüfung für Neurochirurgie von der UEMS (Europäische Ärztekammer) europaweit anerkannt wird.

Zur Förderung der Wissenschaft lädt die Gesellschaft jährlich im Herbst zu ihrer Jahrestagung. Während in den Siebziger- und auch noch frühen Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts diese Zusammenkunft eher den Charakter eines einfachen Zirkels zum familiären neurochirurgischen Erfahrungsaustausch hatte, wuchs die Jahrestagung bald zu einer 2-tä-

gigen Veranstaltung mit internationaler Beteiligung heran. Geblieben ist aber der familiäre Geist, wo oft auch in hitzigen Diskussionen ein sehr offener und kritischer, aber stets respektvoller und schließlich sehr produktiver Erfahrungsaustausch auf hohem Niveau möglich ist.

Das Fach Neurochirurgie ist relativ jung, umfasst aber heute ein sehr weites klinisches Spektrum und ist kompetent sowohl in der Diagnostik als auch in der konservativen und operativen Behandlung von zerebralen Pathologien, wie etwa Tumoren, Blutungen, Gefäßmissbildungen und Liquorzirkulationsstörungen, und ebenso in der Behandlung spinaler Erkrankungen, sowohl bei degenerativen Pathologien wie Bandscheibenvorfällen und Wirbelkanalengen, mehr und mehr aber auch bei spinalen Tumorerkrankungen, die ein sehr komplexes operatives Vorgehen einschließlich aufwendiger Rekonstruktionen erfordern. Dazu kommen das breite Feld der pädiatrischen Neurochirurgie, die periphere Nerven Chirurgie und eine Vielzahl von Schmerzbehandlungen wie etwa bei der Trigeminusneuralgie. Zunehmenden Stellenwert nimmt auch die funktionelle Neurochirurgie ein, etwa in der Behandlung von extrapyramidal motorischen Bewegungsstörungen oder von Epilepsien.

Die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie hat auf diese Entwicklung in den letzten Jahren reagiert und sowohl zum Zwecke der Förderung der Wissenschaft als auch zur Sicherung eines hohen Qualitätsstandards in der Aus- und Weiterbildung eine Reihe von Arbeitsgruppen unter dem Dach der Gesellschaft implementiert, die sich schwerpunktmäßig auf diese Themen konzentrieren (Tab. 1). Einige Beispiele für die Tätigkeiten dieser Arbeitsgruppen dürfen hier angeführt werden: Die Arbeitsgruppe **Neurotraumatologie** veranstaltet regelmäßig Operationskurse am anatomischen Präparat für junge Neurochirurgen, ist aber ebenso involviert in der Erstellung von Leitlinien zum Management von Schädel-Hirn-Traumen, insbesondere zur Gestaltung der organisatorischen Prozesse für eine adäquate Versorgung polytraumatisierter Patienten mit Schädel-Hirn-Beteiligung oder auch spinalen Traumen

Tabelle 1: Die Arbeitsgruppen der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie und ihre derzeitigen Leiter

AG Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Gerhard Bavinski
AG Facharztprüfung	Johannes Fischer
AG Informationstechnologie	Camillo Sherif
AG Intensivmedizin	Andreas Gruber
AG Neurochirurgische Onkologie	Georg Widhalm
AG Neurochirurgische Schmerztherapie & Funktionelle Neurochirurgie (Stereotaxie, Monitoring, Epilepsiechirurgie)	Wilhelm Eisner
AG Neuroendoskopie	Michael Mokry
AG Neurotraumatologie	Franz Marhold
AG Wirbelsäulenchirurgie	Johannes Burtscher



Abbildung 1: Verleihung der Herbert-Kraus-Medaille an emer. Univ.-Prof. Dr. Klaus Twerdy im Rahmen der Jahrestagung der ÖGNC im Herbst 2013 in Innsbruck. V.l.n.r.: Manfred Mühlbauer (Präsident ÖGNC), Johannes Fischer (Laudator), Claudius Thomé (Kongresspräsident), Klaus Twerdy (Träger der Herbert-Kraus-Medaille).

Tabelle 2: Träger der Herbert-Kraus-Medaille

1993	Fritz Heppner, Graz
1995	Heinrich Brenner, Wien
1998	Vinzenz Grunert, Innsbruck
2000	Hans Erich Diemath, Salzburg
2003	Gerhard Pendl, Graz
2009	Axel Perneczky, Mainz (posthum)
2013	Klaus Twerdy, Innsbruck

Tabelle 3: Die Präsidenten der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie 1995 bis 2015

2015–2016	Michael Mokry, Graz
2013–2014	Manfred Mühlbauer, Wien
2011–2012	Günther Kleinpeter, Wien
2009–2010	Karl Ungersböck, St. Pölten
2007–2008	Engelbert Knosp, Wien
2005–2006	Alfred Witzmann, Feldkirch
2003–2004	Bernd Richling, Salzburg
2001–2002	Friedrich Böck, Wien
1999–2000	Gerhard Pendl, Graz
1997–1998	Klaus Twerdy, Innsbruck
1995–1996	Hans Erich Diemath, Salzburg

mit Rückenmarks-/Caudaverletzung in künftigen interdisziplinären Traumazentren.

Die Arbeitsgruppe **Neurochirurgische Onkologie** veranstaltet regelmäßig hochkarätig besetzte Fortbildungsveranstaltungen mit Betonung des interdisziplinären Zuganges zu diesem Thema und konnte dies zuletzt im Med-Austron-Zentrum bei Wiener Neustadt, das künftig eine maßgebliche Rolle in der interdisziplinären Behandlung von Gehirntumormpatienten spielen wird, durchführen.

Die Arbeitsgruppe **Vaskuläre Neurochirurgie** hat in ihrer interdisziplinären Zusammenarbeit mit den jeweiligen wissenschaftlichen neurologischen Gesellschaften Leitlinien zur Indikation und Kontraindikation der Kraniektomie beim malignen Mediainfarkt erarbeitet und richtet auf hohem Niveau Fortbildungsveranstaltungen zur Sicherung der Qualitätsstandards sowohl in der offenen vaskulären als auch in der endovaskulären Neurochirurgie aus.

Die sehr aktive Arbeitsgruppe für **Spinale Neurochirurgie** veranstaltet ebenfalls regelmäßig Operationstrainingskurse am anatomischen Präparat, beleuchtet kritisch Sinn und Nutzen neuer Wirbelsäulenimplantate und hat als besonderen Anreiz für junge Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie Mittel akquiriert, die als Stipendien für junge Neurochirurgen für Hospitationen bzw. Fellowships an renommierten Spezialabteilungen und Kliniken für spinale Neurochirurgie zur Verfügung stehen.

Neu ins Leben gerufen wurde eine Arbeitsgruppe für **Neurointensivmedizin**, die einerseits einen engen interdisziplinären Erfahrungsaustausch mit allen in dieser Disziplin involvierten Fächern erlaubt, andererseits aber auch fachpolitisch eine wesentliche Rolle spielt, um die historisch verankerte Kompetenz der Neurochirurgie in der Intensivmedizin zu betonen.

Für überragende Leistungen auf dem Gebiet der Neurochirurgie kann die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie als besondere Anerkennung die **Herbert-Kraus-Medaille** verleihen (Abb. 1). Herbert Kraus (1910–1975) war ein Schüler Schönbauers, leitete zunächst unter dem Dach der chirurgischen Universitätsklinik des AKH Wien die Subdivision Neurochirurgie und wurde 1964 Vorstand der neu gegründeten eigenständigen Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien. Der Name Herbert Kraus war und ist untrennbar verbunden mit herausragenden Erinnerungen an eine großartige Persönlichkeit als Arzt, Wissenschaftler und Mensch und verleiht damit auch den Trägern der Herbert-Kraus-Medaille höchste Anerkennung für ihre Verdienste um das Fach Neurochirurgie (Tab. 2).

Trotz des starren Korsetts durch Statuten und faktische Notwendigkeiten einer wissenschaftlichen Gesellschaft war die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie stets „eine große Familie“ und auch bei hitzigen wissenschaftlichen Diskussionen in der Gesellschaft war und ist stets ein positiver Geist und der Wunsch nach Konsens spürbar. Dies ist allen Mitgliedern der Gesellschaft, insbesondere aber dem erweiterten Vorstand der Gesellschaft zu verdanken, der den jeweiligen Präsidenten konstruktiv und ehrlich mit Rat und Tat unterstützt und damit auch heikle und arbeitsintensive Themen wie etwa die neue Ausbildungsordnung rasch und produktiv abwickelt.

Im Jänner 2015 wird die Präsidenschaft von Prof. Dr. Michael Mokry, Neurochirurgische Universitätsklinik Graz, übernommen (Tab. 3). Mokry wird als künftiger Präsident ohne Zweifel die Traditionen der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie hervorragend fortsetzen und wird auch ein Garant dafür sein, dass alle wichtigen Aufgaben der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie nicht nur auf höchstem Qualitätsniveau, sondern auch mit Toleranz und großem gegenseitigem Respekt wahrgenommen werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie
Donauspital SMZ-Ost
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: manfred.muehlbauer@wienkav.at

50 Jahre Neurochirurgische Universitätsklinik Wien

Habilitationen an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Wien*

A. Gruber

■ Francois Alesch, 1997: Die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und anderer Bewegungsstörungen

Die Habilitationsarbeit beschäftigt sich sowohl mit den klinischen als auch den technischen Aspekten der tiefen Hirnstimulation. Die damals neue Methode basierte auf den Beobachtungen von Benabid, dass niederfrequente Stimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami den Tremor verstärkt, während höhere Frequenzen ihn unterdrücken. Die Methode stand in Konkurrenz zur damals üblichen ablativen Behandlung wie z. B. der Thalamotomie und der Pallidotomie. Entscheidender Vorteil der tiefen Hirnstimulation war deren Reversibilität und die Möglichkeit einer bedarfsgerechten Anpassung der Stimulationswerte an den Tremor. Im Rahmen der Arbeit wurde die Methode dann auch auf andere Symptome wie den Rigor und die Akinesie ausgedehnt. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der technischen Seite, wo versucht wurde, moderne Bildgebung mit computergestützten Atlanten zu kombinieren, um so den operativen Eingriff sicherer und auch präziser zu machen. Mittlerweile ist die tiefe Hirnstimulation zu einem etablierten Routineverfahren geworden.

■ Gerhard Bavinzski, 2000: Klinische, humanpathologische und experimentelle Beiträge zur intravaskulären Behandlung von Hirnarterienaneurysmen mittels elektrolytisch absetzbarer Platinspiralen

Das Habilitationsthema umfasste 4 Beiträge zum Thema der klinischen Resultate und der Pathomorphologie nach endovaskulärem Verschluss zerebraler Aneurysmen mittels kontrolliert absetzbarer Platinspiralen, die 1991 in Los Angeles entwickelt und 1992 erstmals in Österreich an der Wiener Neurochirurgischen Klinik als Alternative zur offenen chirurgischen Technik eingesetzt wurden. Die erste Arbeit stellt die Wiener Erfahrungen in der Behandlung von 45 Patienten mit Basilariskopfaneurysmen zusammen, die bis dahin offen-chirurgisch nur mit höheren Komplikationsraten zu behandeln waren als jene, die in der vorderen Zirkulation lokalisiert waren. Die erste Arbeit, die die Ergebnisse nach Aneurysmaverschluss mittels Platinspiralen („Coils“) von 1992–1998 zusammenfasste, kam zum Ergebnis, dass in der Mehrzahl der Patienten exzellente klinische und angiographische Resultate erreicht werden können, jedoch Langzeitkontrollen notwendig sind, um einen endgültigen Vergleich zur Chirurgie zu erlauben.

Die zweite Arbeit analysiert die histopathologischen Merkmale und Veränderungen, die bei Menschen, die an Hirnarterien-

aneurysmen erkrankt waren und mit der neuen Coil-Technik behandelt wurden, auftraten. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es in der Literatur nur 7 Einzelbeobachtungen, die keinen eindeutigen Beweis lieferten, ob eine vollständige Heilung nach endovaskulärer Behandlung des Aneurysmas im Sinne einer kompletten Fibrosierung des ehemaligen Lumens und einer vollständigen Endothelialisierung des Aneurysmaeinganges überhaupt möglich ist. Unsere Analyse von 17 humanen Aneurysmen war zum Zeitpunkt der Publikation die größte bislang publizierte Serie. Es gelang uns, einerseits einen stadienhaften Abheilungsprozess – vergleichbar etwa mit der klassischen Wundheilung – darzustellen und andererseits die Erstbeschreibung eines Falles und damit der morphologische Beweis, dass eine vollständige Abheilung des Aneurysmas nach Coiling möglich ist.

Die dritte Arbeit beschäftigte sich mit der Weiterentwicklung eines experimentellen Modells eines Bifurkationsaneurysmas beim Kaninchen, das ein dem Menschen vergleichbares Koagulationsprofil aufweist und damit für endovaskulär orientierte Studien geeignet ist. Durch End-zu-Seit-Anastomosierung der linken A. carotis communis (ACC) zur rechten ACC wird zuerst eine künstliche arterielle Bifurkation erzeugt. Das Aneurysma wird danach mikrochirurgisch durch Einnähen eines von der Vena jugularis externa stammenden Venensackes in die neu entstandene arterielle Bifurkation am Hals des Tieres hergestellt. Durch geringe Variationen in der operativen Technik können Aneurysmen unterschiedlichster Architektur und Größe mikrochirurgisch entsprechend der endovaskulären Fragestellung hergestellt werden.

Die vierte Arbeit beschäftigte sich mit dem Verschluss experimenteller Aneurysmen mittels herkömmlich erhältlicher Coils im Vergleich zu gerinnungsaktiven Platinspiralen, die von uns modifiziert wurden und *in vitro* den Koagulationsprozess deutlich beschleunigten. Neben einer unbehandelten Kontrollgruppe wurden 2 Gruppen unterschiedlich behandelter Tiere gegenüber gestellt. Obwohl ähnlich wie beim Menschen ein stadienhafter Abheilungsprozess nach Aneurysma-Coiling beschrieben werden konnte, war ein statistischer Unterschied im morphologischen Ergebnis zwischen den Gruppen nicht nachweisbar und ein Vorteil der Behandlung von experimentellen Aneurysmen mit Coils, die aktiv das Gerinnungssystem beeinflussen, nicht beweisbar.

■ Alexander Bertalanffy, 2006: Die neurochirurgische Behandlung des zentralen Neurozytoms

Die Habilitationsschrift umfasst zwei Arbeiten, die sich mit einer ausgesprochen seltenen Tumorentität befasst: dem zentralen Neurozytom. Dabei handelt es sich um einen meist gut-

* Reihung alphabetisch nach Autor

artigen Hirntumor, der vor allem im Ventrikelsystem auftritt. Anhand der Daten konnte beschrieben werden, dass diese Tumoren postoperativ eine höhere Rezidivhäufigkeit aufweisen können als bisher angenommen. Die Rezidive können nach einem jahrelangen rezidivfreien Intervall auftreten, sowohl nach Total- als auch nach Teilresektion. Daher sind regelmäßige radiologische Verlaufskontrollen über viele Jahre erforderlich, um Rezidive rechtzeitig zu erkennen. Kommt es zu Rezidiven, dann hat sich die Gamma-Knife-Radiochirurgie als ausgesprochen wirksame Therapieoption in deren Behandlung dargestellt.

■ Friedrich Böck, 1984: Arteriovenöse Kurzschlüsse bei Hirntumoren, ihre Abhängigkeit von der Histologie und vom perifokalen Ödem

An 66 Patienten mit zerebralen raumfordernden Prozessen wurde eine angioszintigraphische Untersuchung des Gehirns und eine AV-Shuntmessung durchgeführt. Shuntwerte über 10 % fanden sich nur bei malignen Gliomen (Grad III bis IV) und bei Metastasen. Shuntwerte zwischen 5 und 10 % des Carotis-Flows zeigten zwar vornehmlich maligne Gliome und Metastasen, allerdings auch manche Meningeome und zwar jene mit beträchtlicher peritumoraler Ödembildung und schwerer klinischer Symptomatik. Dies könnte als experimenteller Beleg für die sekundären vaskulären Effekte bei Hirntumoren angesehen werden und für die hypoxämischen Folgen (Malazie etc.) des schweren Hirnödems. Es wird diskutiert, ob das hohe Shuntvolumen im perifokalen Ödem und bei beginnender Malazie durch Öffnung von präformierten, sonst stillliegenden AV-Kurzschlüssen zustande kommt. Shuntwerte unter 3 % fanden sich vornehmlich bei gutartigen Geschwülsten.

■ Heinrich Brenner, 1967: Studie zur Reproduktion und quantitativen Erfassung eines experimentellen Hirnödems

Im Rahmen dieser Forschungen wurden im Kaninchenmodell durch Kälteeinwirkung Hirnödeme unterschiedlicher Schwere erzeugt und deren Ausmaß mit den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren diagnostischen Techniken, welche großteils auf dem Einsatz radioaktiver Isotope beruhten, quantitativ gemessen. In weiteren Untersuchungen wurde der reproduzierbare Einfluss verschiedener, zu diesem Zeitpunkt gebräuchlicher Medikamente auf die Schwere und den Verlauf des Hirnödems im Kaninchenmodell analysiert.

■ Thomas Czech, 2004: Neurochirurgische Aspekte der pädiatrischen Neuroonkologie

Hirntumoren des Kindes- und Jugendalters unterscheiden sich von Tumoren bei Erwachsenen sowohl hinsichtlich ihrer histologischen Subtypen als auch in ihrer Lokalisationsverteilung. Die als Habilitationsschrift vorgelegten Arbeiten behandeln erstens Aspekte des klinischen Verlaufs und potenzieller histologischer prognostischer Parameter (Mib1- und DNA-Topoisomerase II α) bei niedriggradigen Gliomen der Seh-

bahn, welche weiterhin ein therapeutisches Dilemma darstellen. Zweitens wird eine originär konzipierte Technik zur Optimierung der intraventrikulären Chemotherapie beschrieben („reversible occlusion valve“, „on-off-device“), die bei Hirntumorpatienten mit shuntpflichtigem Hydrocephalus die Therapiemöglichkeit entscheidend verbessert. Auch die erfolgreiche klinische Anwendbarkeit dieser Technik an einer Serie kindlicher Hirntumorpatienten wird beschrieben.

■ Josef Ganglberger, 1970: Stereotaktische Operationen und neuere Hirnforschung – Übersicht und Ergebnisse

Die 1970 im Verlag Hollinek Wien publizierte und Prof. Kraus zum 60. Geburtstag gewidmete Monographie ist gedacht als „... eine ausführliche Orientierung für Mediziner, Physiologen und Psychologen über das Wesen der gezielten Eingriffe im menschlichen Gehirn und deren Nutzung für die neueste Hirnforschung am Menschen mit Hilfe moderner elektronischer Datenverarbeitungsanlagen“. Die publizierten Studien erfolgten zum Teil mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (bis 1964) und durch den österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (ab 1965). Die Monographie beinhaltet Abhandlungen zur Pathophysiologie des Ruhetremors und des Rigors, zu diencephalen Reizeffekten, zu elektrophysiologischen Phänomenen bei stereotaktischen Eingriffen, zu kortikalen Antworten auf elektrische Tiefenreizung, zu evozierten Potenzialen von verschiedenen kortikalen und subkortikalen Lokalisationen, zu Mikroableitungen aus subkortikalen Strukturen und zu langsamen Potenzialänderungen in Verbindung mit Erwartung, Aufmerksamkeit, Bereitschaft, Entscheidung und Intention.

■ Andreas Gruber, 2001: Klinische und pathophysiologische Aspekte der zerebralen und extrazerebralen Organdysfunktion nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Schwere aneurysmatische Subarachnoidalblutungen können neben sekundären Hirnschäden wie Hydrocephalus, Nachblutung, Vasospasmus und ischämischen Schlaganfällen auch erhebliche extrazerebrale Organdysfunktionen wie Lungenversagen und Multiorganversagen („systemic inflammatory response syndrome“ [SIRS] und „multiple organ dysfunction syndrome“ [MODS]) zur Folge haben. Vergleichende Studien zwischen in der Akutphase nach Aneurysmaruptur operierten und embolisierten Patienten konnten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Schwere des posthämorrhagischen Vasospasmus und Häufigkeit des chronischen, shuntpflichtigen Hydrocephalus zeigen. Untersuchungen im intensivmedizinischen Umfeld zeigten, dass das klinisch neurologische Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung neben der Schwere der Blutung wesentlich von der Schwere der extrazerebralen Organdysfunktionen, insbesondere des Lungenversagens („severe acute lung injury“ [ALI]) und des septischen Multiorganversagens, abhängen. Für die bessere Beschreibung dieser Abläufe in neurochirurgischen Patienten wurde der seit den 1990er-Jahren etablierte „Multiple Organ Dysfunction Score“ (MODS) modifiziert (modified MODS, mMODS).

■ Vinzent Grunert, 1971: Die Behandlung der Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel

Ende der 1960er-Jahre wurde auf der neurochirurgischen Klinik des AKH eine neue Methode zum endovaskulären Verschluss von traumatischen Sinus-cavernosus-Fisteln entwickelt. Dieses Projekt wurde vom damaligen Oberarzt Dr. Vinzent Grunert ins Leben gerufen und erfolgte in Zusammenarbeit mit den Neurochirurgen Dr. Valencak und Dr. Mostbeck. Intrakavernöse AV-Fisteln waren operativ nur durch offenen Fistel-Verschluss zu behandeln. Dies war allerdings ein sehr invasiver Eingriff mit bedeutender intraoperativer Morbidität. In den frühen 1960er-Jahren wurden daher weniger invasive Behandlungsmethoden entwickelt, welche das Ziel hatten, den arteriellen Blutzufluss proximal der Fistel zu unterbinden. Dies erfolgte entweder durch intra- oder extrakranielle Ligatur der Arteria carotis interna oder durch endovaskuläre Embolisation mittels Muskelgewebe. Der Nachteil beider Methoden war jedoch das nicht vorhandene Rekanalisierungspotenzial bei insuffizientem Cross-Flow. Durch den Verschluss entstandene Minderperfusionen im Carotis-Stromgebiet waren nicht reversibel. Um dem entgegenzuwirken, entwickelte Dr. Grunert eine neue endovaskuläre Verschlussmethode mittels Fogarty-Katheter. Dieser ermöglicht einen gezielten Ballonverschluss der Arteria carotis interna auf Höhe des Fistelabgangs, welcher jedoch durch Druckablass des Ballons reversibel war. Der Eingriff erfolgte in Vollnarkose. Nach einer Punktion der Arteria carotis communis wurde der Fogarty-Katheter unter Bildwandlerkontrolle bis zum intrakavernösen Anteil der Arteria carotis interna vorgeschoben. Daraufhin wurde der Ballon aufgefüllt und unter Zugabe von Kontrastmittel konnte der vollständige Gefäßverschluss am Bildwandler dargestellt werden. Der suffiziente Fistelverschluss wurde intraoperativ auskultatorisch durch das Sistieren des Shunt-Geräusches verifiziert. Dr. Grunert reichte diese neue Methode als Habilitationsschrift ein und publizierte sie erstmals 1971 in der *Wiener Medizinischen Wochenschrift* mit dem Titel „Carotid-cavernous sinus fistula and its surgical treatment.“ Im gleichen Jahr erschien die Arbeit „Surgical treatment of carotid cavernosus fistulae“ in der *Acta Neurochirurgica Wien*. Diese Publikation beschreibt auch den erfolgreichen Rückgang der typischen ophthalmologischen Symptomatik der behandelten Patienten.

■ Alfred Horaczek, 1989: Reversible Eröffnung der Bluthirnschranke

Die Habilitation beschäftigt sich mit dem Einfluss von unterschiedlich hoch dosiertem Kortison auf die reversible Eröffnung der Bluthirnschranke, da unklar war, ob hoch dosiertes Kortison eine bereits geöffnete Bluthirnschranke wieder verschließen könnte – was insbesondere bei schweren Schädelhirntraumen bedeutsam sein würde. Die Untersuchungen am Rattenmodell konnten konklusiv zeigen, dass ein solcher Effekt nicht vorliegt. In weiteren Studien wurde die reversible Öffnung der Bluthirnschranke durch intraarterielle Gabe von 25 % Mannit an Glioblastompatienten untersucht.

■ Gerhard Kletter, 1978: Die extra-intrakranielle Bypass-Operation für die Prävention und Behandlung von Schlaganfällen

In einer im Springer-Verlag 1979 publizierten Monographie wurden chirurgisch-technische und klinische Aspekte der Behandlung ischämischer Hirngefäßerkrankungen durch die Anlage von Externa-Interna-Anastomosen, d. h. arteriellen Low-flow-Bypässen zwischen Ästen der Arteria temporalis superficialis und kortikalen Ästen der Arteria cerebri media, dargestellt.

■ Engelbert Knosp, 1989: Neurochirurgische Zugänge zum Clivus

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse wurden in einem im Springer-Verlag 1992 publizierten Werk [Samii M, Knosp E. Approaches to the Clivus] zusammengefasst und publiziert. Der Clivus stellt anatomisch gesehen das Zentrum der Schädelbasis dar und umfasst deshalb den am schwierigsten zu erreichenden Teil der Schädelbasis. In dieser Monographie werden die wichtigsten Zugangswege systematisch dargestellt und der kombinierte supra-infratemporale Zugang wie transoral, transzervikal, transsphenoidal, transdorsal, laterobasal, temporal, lateral-subokzipital, dorsolateral beschrieben. Beginnend mit einem historischen Überblick des jeweiligen Zuganges wurde die für den Zugang relevante Anatomie beschrieben und anatomisch präpariert. Gefolgt von einem Teil der angewandten chirurgischen Techniken und einem repräsentativen Fall werden die häufigsten Pathologien, die mit dem jeweiligen Zugang erreichbar sind, beschrieben. Den Abschluss des Kapitels bildet die Diskussion mit dem Abwägen von Vor- und Nachteilen des jeweiligen Zuganges, graphisch schematisiert, gefolgt von Darstellung mit Indikation, Vor- und Nachteile sowie Limits. Nachdem die Schädelbasischirurgie von einer interdisziplinären Zusammenarbeit lebt, sind auch spezifische OP-Techniken der Hals-, Nasen- und Ohren- sowie Kieferchirurgie und Neurochirurgie beschrieben. Diese Arbeit erklärt das Bekenntnis zur intraoperativen, interdisziplinären Arbeit.

■ Wolfgang Koos, 1965: Subdurale Ergüsse der Säuglinge

Die Untersuchungsergebnisse wurden in einem Lehrbuch der pädiatrischen Neurochirurgie im Georg-Thieme-Verlag unter dem Titel „Pädiatrische Neurochirurgie“ der Autoren Gerlach, Jensen, Koos und Kraus veröffentlicht. Im Kapitel „Subduraler Erguss“ wird eine Population von 210 Kindern mit frühkindlichen subduralen Ergüssen dargestellt. Die Ursache des subduralen Ergusses waren Meningitiden (104 Fälle), Traumen (69 Fälle) sowie andere, darunter Koagulopathie, Pneumonie, Durchfallsleiden, Stoffwechselstörung, Fehlbildungen des Zentralnervensystems, Hirnvenen- und Sinusthrombose, Hydrocephalus und Hirnabszess. In 49 Fällen (22 %) erfolgte die Behandlung durch Subduralpunktion ohne weitere Operation, in 161 Fällen (78 %) wurden eine Kraniotomie und Membranresektion durchgeführt. Die Gesamtzahl der operativen Eingriffe wird mit 278 angegeben. Neben der Behandlungsmethode – ausschließliche Subduralpunktion oder Punktionsbehandlung plus Membranresektion – erwies sich auch

das Erkrankungsalter der Kinder für die Prognose von großer Bedeutung. Je jünger die Kinder zum Zeitpunkt der Erkrankung waren, „... umso katastrophaler wirkte sich die Fesselung des wachsenden Gehirns durch die subduralen Membranen aus und umso geringgradiger war die funktionelle Erholung“. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Patienten mit frühkindlichen subduralen Ergüssen bei Meningitis gewidmet. Die Häufigkeit postmeningitischer subduraler Ergüsse und ihre Verteilung auf die einzelnen Meningitisarten wurde anhand der von Koos et al. im Children's Hospital of Washington D.C. in den Jahren 1952 bis 1959 dokumentierten Fälle beschrieben. Es fand sich eine Gesamtzahl von 525 Meningitiden in einer Population von unter 2-jährigen Kindern, wobei der Krankheitsverlauf bei 79 Kindern (15 %) durch das Auftreten subduraler Ergüsse kompliziert wurde. Die Häufigkeit subduraler Ergüsse lag bei eitrigen Meningitiden bei 23,5 % (79/336), bei Influenzameningitis bei 40 % (35/87).

■ Christian Matula, 1996: Der Einsatz von Endoskopen im endokraniellen Raum: Grundlagen und klinische Erfahrungen, sowie erste klinische Ergebnisse

Seit dem Aufkommen der ersten Endoskope (Nitze 1887, Wien) waren auch namhafte Neurochirurgen der jeweiligen Epochen bestrebt, diese damals mangels Verfügbarkeit anderer optischer Medien im endokraniellen Raum einzusetzen (1910 L'Espinasse, Chicago, 1922 Dandy, Washington) – leider mit mitunter katastrophalen klinischen Ergebnissen. Durch das Aufkommen der Operationsmikroskope und mangels technischer Ausreifung in den 1950er-Jahren etwas in den Hintergrund gekommen, erlebt das Endoskop in der Neurochirurgie vor allem mit der Entwicklung entsprechender Linsensysteme (1960 Hopkins, Reading) zu Beginn der 1990er-Jahre wieder eine Renaissance. Die Wiener Neurochirurgische Klinik war dabei maßgeblich an der nationalen wie auch internationalen Etablierung dieser Techniken beteiligt. Die Habilitationsschrift umfasst 4 verschiedene, inhaltlich zusammenhängende Arbeiten zum Thema, basierend auf den im damals neuen neurochirurgischen, mikroanatomischen Labor erarbeiteten Grundlagen und Operationstechniken sowie in diesem Zeitraum an der Klinik behandelten und endoskopisch operierten Patienten. Drei der Arbeiten richten dabei den zentralen Fokus auf den damals vollkommen neuen Einsatz der Endoskope in den basalen Zisternen. Die erste Arbeit [Neuroanatomical Details under Endoscopic View – Relevant for Radiosurgery; Acta Neurochir 1995] widmet sich den neuroanatomischen Grundlagen unter endoskopischer Sicht und einer möglichen Relevanz für die ebenfalls neu aufgekommene Radiochirurgie mittels Gamma-Knife. Die zweite Arbeit [Endoscopically Assisted Microneurosurgery; Acta Neurochir 1995] ist eine der ersten Arbeiten weltweit zu diesem Thema überhaupt und berichtet über erste klinische Erfahrungen und Ergebnisse. Die dritte Arbeit [The Retrosigmoid Approach to Acoustic Neurinomas: Technical, Strategic and Future Concepts; Acta Neurochir 1995] hat eine spezifische Region und Pathologie als Basis und beschäftigt sich mit dem möglichen Benefit, der durch den Einsatz eines Endoskops während eines mikrochirurgischen Zuganges besteht. Die vierte Arbeit der Habilitationsschrift [„Navigated“ Neuroendoscopy MIN 1996]

beschäftigt sich mit zukünftigen Entwicklungen und Optionen, welche sich durch die Implementierung der ebenfalls damals neu aufgekommenen Neuronavigation ergeben.

■ Gerhard Pendl, 1985: Mikrotopographische Untersuchungen über die operativen Zugänge zur Pinealisregion

Die Untersuchungsergebnisse wurde in einer Monographie im Springer-Verlag Wien unter dem Titel „Pineal and midbrain lesions“ im Jahr 1985 publiziert. Die mikroanatomischen Studien wurden an 6 formalinfixierten menschlichen Gehirnen und an 26 frischen Präparaten durchgeführt. Die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse wurden im ersten Teil des Buches im Kapitel „Topography and microanatomy of the pineal and midbrain region“ unter besonderer Berücksichtigung der Topographie, der Zisternen und der Gefäße der Mittelhirnregion dargestellt. Im zweiten Teil des Buches wurden im Kapitel „The pathology of pineal region lesions“ die Erfahrungen aus 40 operativen Fällen, die zwischen 1973 und 1984 behandelt worden waren, anhand detaillierter Kasuistiken und Erläuterungen der einzelfallabhängigen Operationsplanungen dargestellt. Unter den beschriebenen 40 Fällen fanden sich 25 Pathologien der Pinealisregion (3 Germinome, 1 Pineocytom, 4 Pinealoblastome, 4 Gliome, 1 Epidermoid, 3 Meningeome, 1 Hämangiopericytom, 4 Pinealiszysten, 3 Metastasen und eine Vena Galeni Malformation) und 15 Mittelhirnpathologien (10 gliale Tumoren, 2 Hamartome, 1 Metastase, 1 Hämatom und 1 Mikroangioma).

■ Axel Perneczky, 1981: Arteria cerebelli inferior anterior. Anatomie – klinische Aspekte und Mikroneurochirurgie

Die Arteria cerebelli inferior anterior (AICA) ist das wichtigste Gefäß des Kleinhirnbrückenwinkels. Es entspringt aus dem kaudalen Drittel der Arteria basilaris, verläuft in Richtung Meatus acusticus internus, kommt dort in Nahebeziehung zu Nervus facialis und Nervus vestibulocochlearis und verläuft dann über die Kleinhirnoberfläche. An der AICA können aufgrund ihrer Topographie und ihres Ramifikationsmusters vier Abschnitte unterschieden werden. Die AICA versorgt die pontomedulläre Junktion lateral, das Innenohr durch die Arteria labyrinthi und Abschnitte des zerebellären Kortex unterhalb der Fissura horizontalis cerebelli. Sie kann sich an der Versorgung der petrosalen Dura, des Plexus choroideus im Recessus lateralis des IV. Ventrikels und des mittleren Kleinhirnstiels beteiligen. Sie ist durch die Arteria labyrinthi und Arteria subarcuata fest mit dem Felsenbein verbunden, weshalb bei raumfordernden Prozessen im Kleinhirnbrückenwinkel angiographisch Gefäßverlagerungen zur Darstellung kommen. Angiographisch ist die AICA am besten in der a.p.-Projektion darstellbar, während in lateraler Projektion nur nach Subtraktion verwertbare Informationen gewonnen werden können. Die Symptome einer AICA-Läsion oder eines AICA-Verschlusses sind zumeist durch Minderdurchblutung des Hirnstamms und des Innenohrs zu erklären, da das Gebiet jener AICA-Äste, welche die Kleinhirnhemisphäre versorgen, durch arterio-arterielle Anastomosen zu den anderen Kleinhirnarterien versorgt werden können. Die AICA ist nicht in erheblichem Ausmaß an der arteriellen Versorgung von Akustikusneurinomen

beteiligt, da diese Tumoren epirachnoidal wachsen und deshalb prädominant von Duragefäßen versorgt werden. Dieser Umstand kann erklären, weshalb die AICA auch bei radikaler Exstirpation von Akustikusneurinomen erhalten werden kann.

■ **Bernd Richling, 1982: Homologes Fibrin von kontrollierter Viskosität zur endovaskulären Embolisation**

Auf der Suche nach einem idealen flüssigen Embolisationsmaterial für die zerebrale Gefäßstrombahn wurde ein Zweikomponentenkleber (homologes Fibrin und Thrombin) verwendet, um eine Embolisierungssubstanz mit kontrollierbaren Koagulations- und damit Aushärtungseigenschaften zu entwickeln. Nach Mischung mit der röntgendichten Substanz Metrizamid erfüllte die Substanz die für ein ideales flüssiges Embolisationsmaterial postulierten Eigenschaften: variable und kontrollierbare Viskosität, Elastizität nach Aushärtung, Fehlen von toxischen Eigenschaften, Sichtbarkeit im Röntgen und adäquate Sterilisierbarkeit. Nach Aushärtung war das Fibrin-Medium eine klare, feste, jedoch elastische Substanz, welche im Röntgen auch in feinen Strukturen gut sichtbar war. In Teil II der Studie I wurde die Anwendbarkeit der Fibrinmischung anhand unterschiedlicher arterieller Katheter untersucht. In einem flussdynamischen Modell konnte gezeigt werden, dass, wenn die Embolisationsmaterialien über ein „double syringe-device“ simultan injiziert wurden, der intravasale Fluss in der Größenordnung des Blutflusses in einer angiomversorgenden Arterie unterbrochen werden konnte. In weiteren Studien wurde im Kaninchenmodell gezeigt, dass die Verteilungsmuster des Embolisationsmaterials nach Injektion in die Mesenterialarterien von der Viskosität der Substanz abhängig waren. Die Verteilungs- und Aushärtungscharakteristika der über das „double syringe-device“ simultan injizierten Embolisationsmaterialien wurden im Tiermodell an Kaninchenfemoralarterien untersucht, wobei die Verteilung des Materials im Körper der Versuchstiere szintigraphisch dokumentiert wurde. In weiteren Studien wurden das Ausmaß der Gewebnekrose und die Dauer des embolischen Gefäßverschlusses im Tierexperiment durch Embolisation der Auriculararterien des Kaninchenohres untersucht.

■ **Karl Rössler, 1998: Der Einsatz von computerassistierter Operationsplanung und Navigationssystemen in der Neurochirurgie: Grundlagen, klinische Erfahrungen und Ergebnisse**

An der Neurochirurgischen Klinik Wien wurden 11/1994 und 7/1995 zwei Navigationssysteme angeschafft. Es handelte sich einerseits um das MKM-Mikroskop von Zeiss und andererseits um das aktiv-optische infrarotbasierte Navigationssystem von Philips. Mit beiden Systemen wurden vorerst am Phantom die Genauigkeit und die Anwendungsmöglichkeiten erprobt, in weiterer Folge die klinischen Einsatzmöglichkeiten getestet. Die Publikationen spiegeln die Erfahrungen in der Anwendung und die Genauigkeit der Systeme sowie die klinischen Vor- und Nachteile sowie Komplikationsmöglichkeiten wider. Eine Arbeit beleuchtet dabei die ersten 40 Patienten, die mit dem Infrarot-Pointer-System operiert wurden

[Acta Neurochirurgica, 1997]. Die zweite Publikation spiegelt die Erfahrungen und Anwendungsmöglichkeiten im Rahmen von 78 Operationen mit dem MKM-Mikroskop wider [Surgical Neurology 1998]. Die dritte Publikation konnte durch die schon höheren Patientenzahlen (insgesamt 208 Eingriffe) die beiden Systeme Pointer-Navigation versus Läsionskonturführende Operation mittels MKM-Mikroskop und die Vor- und Nachteile der technischen Möglichkeiten der beiden Systeme, die auf verschiedener technischer Basis agierten, vergleichen [MIN, 1998]. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Pointer-basierte Navigation als auch die über das Mikroskop eingespiegelten Läsionskonturen für die verschiedenen Indikationen ihre Vorteile hatten und geeignet waren, die Eingriffe dadurch schonender zu gestalten und es so zu einer Reduktion der Komplikationen kam. Die Ergebnisse bestätigen sich heute, 20 Jahre später, insofern, als derzeit alle modernen Navigationssysteme beide technischen Möglichkeiten integriert haben.

■ **Walter Saringer, 2004: Endoskopische anteriore zervikale Foraminotomie: Anatomische und morphometrische Analyse und präliminäre klinische Erfahrungen**

Zervikale Radikulopathien werden typischerweise durch posterolaterale Bandscheibenherniationen oder spondylotische Foramenstenosen hervorgerufen, welche beide die austretende Nervenwurzel in ihrem ventralen Aspekt komprimieren können. Die Autoren untersuchten die klinische Anwendbarkeit der Technik der endoskopischen anterioren zervikalen Foraminotomie (ACFor). In einer Vorläuferstudie war die Praktikabilität dieses operativen Zuganges zur Halswirbelsäule in einem anatomischen Modell untersucht und publiziert worden. Im Rahmen der klinischen Studie wurden 16 Patienten mit unilateralen radikulären Symptomen und mit im MR dokumentierten Halsbandscheibenvorfällen und/oder unkovertibralen Osteophyten mittels ACFor behandelt. Es traten keine eingriffsassoziierten, chirurgisch-technischen Komplikationen auf, das motorische Defizit hatte sich während der Nachuntersuchungszeit in 80 % vollständig rückgebildet, die Return-to-work-Rate nach 4 Wochen lag bei 81,4 %. Die Vorteile der endoskopischen ACFor-Technik bestehen in einem minimal-invasiven chirurgischen Zugang, optimierter intraoperativer Bildgebung, direkter Dekompression der Nervenwurzel und insbesondere dem Erhalt der Halsbandscheibe und damit des zervikalen Bewegungssegmentes.

■ **Andreas Schögl, 2002: Die Bedeutung von stereotaktischer Radiochirurgie und Mikrochirurgie in der Behandlung singulärer Hirnmetastasen**

Stereotaktische Radiochirurgie (RS) und Mikrochirurgie können beide effektiv zur Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt werden. Im Rahmen dieser Studie wurden 133 Patienten, welche zwischen 1992 und 1996 mittels Radiochirurgie oder Mikrochirurgie an Hirnmetastasen behandelt worden waren, untersucht. Die mittlere Tumorgroße betrug in der Gruppe der radiochirurgisch behandelten Patienten 7800 mm³ und in

der Gruppe der mikrochirurgisch behandelten Patienten 12.500 mm³. Die mediane Tumorraddosis in der radiochirurgischen Gruppe betrug 17 Gray. Die mediane Überlebenszeit der radiochirurgisch behandelten Patienten betrug 12 Monate und das der mikrochirurgisch behandelten Patienten 9 Monate ($p = 0,19$). Im Vergleich zur mikrochirurgischen Gruppe zeigte die radiochirurgisch behandelte Gruppe eine bessere lokale Tumorkontrollrate und eine geringere Lokalrezidivrate, wofür in univariater und multivariater statistischer Analyse insbesondere das bessere Ansprechen von an sich „radioresistenten“ Metastasen auf die Radiochirurgie verantwortlich war. Den Studienergebnissen zufolge sind Radiochirurgie und Mikrochirurgie in Kombination mit externer Ganzhirnbestrahlung im Hinblick auf ihre klinischen Ergebnisse vergleichbare Methoden zur Behandlung singulärer Hirnmetastasen, wobei jedoch eine bessere lokale Tumorkontrolle, insbesondere bei „radioresistenten“ Primärtumoren, nach radiochirurgischer Behandlung beobachtet werden konnte.

■ **Herbert Schuster, 1980: Therapie der fokalen zerebralen Ischämie – Experimentelle Untersuchungen mit dem „Barbiturat-Koma“**

Barbiturate bieten dem Gehirn einen Schutz bei verschiedenen Formen der zerebralen Ischämie. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Barbiturate auf die fokale Ischämie im Tierexperiment untersucht. Nach Besprechung der morphologischen und pathophysiologischen Vorgänge bei der fokalen Ischämie wird zunächst ein Überblick über die wichtigsten Formen der kausalen Therapie der Hypoxie bzw. Ischämie anhand von experimentellen Ergebnissen aus der Literatur gegeben. Die eigenen experimentellen Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen an Katzen und Pavianen, die nach Verschluss der A. cerebri media mit Pentobarbital (Nembutal) behandelt wurden. Besondere Bedeutung wird auf die Anwendung der Barbiturate bei vorübergehender fokaler Ischämie gelegt. Diese Untersuchungen erscheinen vor dem Hintergrund einer akuten chirurgischen Therapie durch Endarteriektomie oder extra-intrakraniellen Bypass wesentlich. Es werden vergleichende Untersuchungen bei permanenter und zeitlich begrenzter (6 Std.) Ischämie sowie die unterschiedliche Wirkung der Barbiturate bei Kurz- und Langzeitdosierung besprochen. Die Ergebnisse zeigen, dass der optimale Schutz vor Nekrose der Gehirnzelle nur bei Barbiturattherapie über den gesamten Zeitraum der fokalen Minderdurchblutung und die Phase der Normalisierung des Blutflusses bei Revaskularisation gegeben ist. Die neurophysiologische Überwachung des ischämischen Gebietes während der Barbiturattherapie stellt ein großes Problem dar. Mithilfe der visuell evozierten Potenziale (VEP) konnte auch bei nahezu isoelektrischem EEG die Funktion des ischämischen Areals überprüft und die funktionelle Normalisierung nach der Revaskularisation festgehalten werden.

■ **Maximilian Sunder-Plasmann, 1974: Kann die vordere Halsbandscheibenoperation ohne Verblockung als Standardmethode empfohlen werden?**

Die vordere Halsbandscheibenoperation ohne Verblockung wurde aufgrund der einfacheren Technik gegenüber der Operation mit Verblockung favorisiert. Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeitergebnisse beider Methoden zu vergleichen. Die Nachuntersuchungen zeigten bei 75 % der Patienten ohne Verblockung starke Nacken- und Schulterschmerzen sowie keine bzw. eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit. Biomechanische Untersuchungen an der Leiche zeigten als Ursache eine anguläre Kyphose und eine Subluxation der Intervertebralgelenke. Vollkommene Schmerzfreiheit und uneingeschränkte Arbeitsfähigkeit konnte hingegen bei 63 % der mit Verblockung operierten Patienten erzielt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die alleinige vordere Diskektomie zur Behandlung zervikaler Bandscheibenvorfälle abzulehnen.

■ **Emo Valencak, 1971: Funktionelle und ultrastrukturelle Veränderungen des Gehirns bei hypoxischer und normoxischer respiratorischer Azidose**

Die Habilitationsarbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, inwieweit die Parameter der Blutgasanalyse, der quantitativen Xenon-Hirndurchblutungsmessung und des EEG einerseits und die elektronenmikroskopischen Befunde andererseits korrelieren. In einem Tierexperiment wurde an mechanisch beatmeten Tieren respiratorische Alkalose sowie hypoxische und normoxische respiratorische Azidose erzeugt. Die Hirndurchblutungsmessung wurde über einen in die A. carotis interna eingeführten Katheter vorgenommen. Pro Versuchstier wurden jeweils 4 Biopsien der Frontal- und Parieto-okzipital-Region zur elektronenmikroskopischen Untersuchung entnommen. Die EEG-Veränderungen traten bei Azidose sofort auf und waren tiefgreifend, wobei ein isoelektrisches EEG oft bereits bei noch guten Durchblutungswerten zu finden war. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den EEG-Veränderungen und dem Bestehen einer hypoxischen oder normoxischen respiratorischen Azidose. Die vorliegenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten – im Gegensatz zur respiratorischen Alkalose – bei respiratorischer Azidose rasche und massive Gewebsveränderungen in den entnommenen Biopsaten.

■ **Peter Vorkapic, 1990: Der zerebrale post-hämorrhagische Vasospasmus: Eine sequentielle In-vivo- und In-vitro-Studie an der Arteria basilaris des Kaninchens**

Eine Subarachnoidalblutung (SAB) durch multiple Injektionen von autologem Blut in die präpontine Zisterne des Kaninchens führte angiographisch zu einem Vasospasmus der A. basilaris, der am 9. Tag nach der SAB 70,7 % betrug. Der Vasospasmus erreichte am 1. Tag nach der SAB mit 53,7 % ein Maximum. Die Gefäßengung konnte in den ersten 3 Tagen nach der SAB durch Papaverin rückgängig gemacht wer-

den. Vom 4. Tag an wurde eine zunehmende Resistenz des Vasospasmus gegenüber Papaverin registriert. Die progrediente Zunahme der Papaverinresistenz *in vivo* verlief parallel mit einer Abnahme der Gefäßwandelastizität *in vitro*. Die *In-vitro*-Untersuchung der A. basilaris zeigte ab dem 4. Tag nach der SAB eine zunehmende Reduktion der Kapazität der Gefäßwand, maximalen aktiven Tonus zu entwickeln. Am 1. und 2. Tag nach der SAB traten irreguläre spontane Kontraktionen auf, die von exogener chemischer Stimulation unabhängig waren. Die tonische Kontraktion durch die Maximaldosis von Serotonin war am 1., 2. und 5. Tag erhöht, vom 6.–9. Tag reduziert. Der efferente nervöse, konstriktorische Einfluss auf den Tonus der Gefäßwand und die durch Azetylcholin ausgelöste Vasorelaxation waren vom 1. Tag nach der SAB an erheblich beeinträchtigt. Aufgrund dieser Ergebnisse muss angenommen werden, dass im Akutstadium des Vasospasmus eine pathologisch aktive Kontraktion der Gefäßwand durch vasoaktive Substanzen zustande kommt. Diese führt zu einer Schädigung der Gefäßwand, einer Entzündung und Fibrose. Im chronischen Stadium des Vasospasmus scheinen passive Faktoren zu dominieren.

■ Georg Widhalm, 2012: Die Wichtigkeit der anaplastischen Foci bei diffus infiltrierenden Gliomen: Neue Techniken zur Detektion

Diffus infiltrierende Gliome stellen die häufigsten primären Hirntumoren dar. Während der neurochirurgischen Operation von Tumoren ist es essenziell, dass die aggressivsten intratumoralen Areale („anaplastische Foci“) aufgefunden werden. Das ist die Voraussetzung für eine korrekte histologische Tumordiagnose und damit optimale weitere Behandlung von Gliompatienten. Beim Chemical-Shift-Imaging (CSI; Multi-voxel-MRT-Spektroskopie) handelt es sich um eine neuartige Methode, mit deren Hilfe anaplastische Foci navigationsgestützt bei der Operation aufgesucht werden können. Weiters konnte gezeigt werden, dass mittels der vielversprechenden 5-Aminolävulinsäure- (5-ALA-) unterstützten Fluoreszenztechnik sowohl während der Tumorentfernung als auch bei der Nadelbiopsie die korrekte Entnahmestelle der Tumorprobe aus dem anaplastischen Fokus bestätigt werden kann. Der kombinierte Einsatz von CSI und 5-ALA bei Operationen von Gliomen ist somit in der Lage, die Präzision von intraoperativen Tumorgewebeentnahmen für die korrekte histologische Tumordiagnose zu erhöhen und damit die weitere Behandlung zu optimieren.

■ Stefan Wolfsberger, 2005: Fortschritte in der präoperativen Planung und prognostischen Einschätzung von Hypophysenadenomen

Hypophysenadenome sind meist gutartige Tumore, welche bis auf das Prolaktinom, für das die medikamentöse Therapie das Mittel der Wahl ist, chirurgisch behandelt werden. Dabei wird vorwiegend der transnasale, transsphenoidale Zugang gewählt, welcher sich als effizienter und sicherer Eingriff etabliert hat: In manchen Fällen ist allerdings durch das Tumorstadium nach parasellär in die Strukturen des Sinus cavernosus nur eine inkomplette chirurgische Resektion möglich. Dann werden weitere Therapien wie Radiochirurgie, medikamentöse Behandlung und Reoperationen nötig. Um eine möglichst vollständige Resektion auch in den parasellären Arealen zu erreichen, hat sich die endoskopische Operationstechnik mit Winkeloptyken und mit der Möglichkeit des „Blickes um die Ecke“ etabliert. Dadurch besteht allerdings auch die Gefahr der Verletzung der großen, parasellär gelegenen Gefäße. Die Habilitation befasst sich mit der präoperativen Planung der Hypophysenchirurgie, wofür zunächst die Bildgebung mittels Hochfeld-MR-Darstellung verbessert wurde. Es ist gelungen, die mediale Sinus-cavernosus-Wand und ihre mögliche Infiltration durch das Adenom erstmals direkt darzustellen und so den Eingriff exakter planen zu können. Für endoskopische Eingriffe wurde ein eigener Simulator entwickelt, um die patientenspezifische Anatomie dreidimensional darzustellen und anatomische Variationen im endoskopischen Bild zu antizipieren. Um auch während des Eingriffs mittels Neuronavigation exakte Bilddaten zur Verfügung zu haben, wurde das Verfahren der Patientenregistrierung mittels anatomischen Landmarken verbessert. Schließlich wurde im Rahmen der Habilitation eine große Serie von Hypophysenadenompräparaten retrospektiv mittels Zellproliferationsmarker analysiert, um die Prognose inkompletter Resektionen bezüglich Rezidivwachstums besser einschätzen zu können und Kontrolluntersuchung entsprechend zu planen.

Michael Gaab, Karl Ungersböck und Hans Böcher-Schwarz habilitierten sich während dieses Zeitraumes an anderen Universitäten und traten erst danach in die Univ.-Klinik für Neurochirurgie Wien ein.

Günther Kleinpeter, Manfred Mühlbauer, Wolfgang Pfisterer und Camillo Sherif habilitierten sich nach ihrem Austritt aus der Univ.-Klinik für Neurochirurgie an der Universität Wien bzw. der Medizinischen Universität Wien.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: andreas.gruber@meduniwien.ac.at



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

Fachkurzinformation siehe Seite 248

* Details siehe FKI
L.AT.05.2014.0424

Ist „Geduld in der Behandlung der Depression“ noch immer unsere Maxime?

P. Hofmann

Kurzfassung: Im Hinblick auf das allgemeine Funktionsniveau und die Langzeitprognose depressiver Patienten wird in der Depressionsbehandlung das Erreichen der Remission zunehmend als primäres Behandlungsziel gefordert. Zudem belegen rezente Studien, dass eine frühzeitige (innerhalb der ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn eintretende) Therapieantwort einen prognostisch günstigen Faktor für den weiteren Behandlungsverlauf darstellt. Aktuelle Therapieempfehlungen haben sich folglich dahingehend verändert, im Falle eines mangelhaften Ansprechens auf die antidepressive Therapie nicht zu lange mit einer medikamentösen Umstellung zu warten. Während früher ein Zuwarten von 4–8 Wochen als gerechtfertigt angesehen

wurde, wird heute empfohlen, bereits nach 2 Wochen eine Therapieoptimierung durchzuführen.

Schlüsselwörter: Depression, Remission, Ansprechen, Behandlungsverlauf, Therapieempfehlung, Umstellung

Abstract: Watchful Waiting when Treating Depression: Still Our Maxim? With respect to improved daily functioning and better long-term outcome in depression, achieving symptom remission is now considered the primary goal of antidepressant therapy. Additionally, recent evidence suggests that early response to an anti-

depressant (within the first 2 weeks after initiation) is a positive prognostic factor for the subsequent outcome of therapy. Current guidelines have therefore changed recommendations concerning treatment strategy in the absence of adequate response. In contrast to the conventional belief that antidepressants should be used for 4–8 weeks before switching, it is now recommended that switching could be commenced in as early as 2 weeks to prevent undesirable outcome. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 220–3.**

Key words: depression, remission, response, course of treatment, treatment recommendation, switch

■ Einleitung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 16–20 % zählen depressive Störungen zu den weltweit häufigsten Erkrankungen [1]. Internationalen Berechnungen zufolge stellt die unipolare depressive Störung den häufigsten Grund für Erwerbsunfähigkeit sowie eine der Hauptursachen für „verlorene Lebensjahre durch schwerwiegende Behinderung oder Tod“ („disability-adjusted life years“ [DALY]) dar [2, 3]. Die konsequente und fachkundige Behandlung der Depression ist daher nicht nur aus ethischen Gründen – Stichwort Suizidprävention und Lebensqualität – zu fordern, sondern stellt auch eine gesundheitsökonomische Notwendigkeit dar.

In Anlehnung an multifaktorielle Krankheitsmodelle zur Ätiopathogenese der Depression, die eine Interaktion biologischer und psychosozialer Faktoren postulieren, basiert die Depressionsbehandlung auf multimodalen Behandlungskonzepten, welche pharmakologische sowie nichtmedikamentöse Ansätze umfassen. Die stetigen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der modernen Psychopharmakologie haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose der Depression beigetragen; darüber hinaus liegt für eine Reihe psychotherapeutischer, soziotherapeutischer sowie chronomedizinischer Behandlungsoptionen eine gute Evidenz für deren Wirksamkeit als komplementäre Behandlungsstrategie vor.

■ Medikamentöse Depressionsbehandlung

Basierend auf der Annahme eines Defizits verschiedener (insbesondere monoaminerger) Transmittersysteme beruht der

Wirkmechanismus der verfügbaren Antidepressivaklassen in einer selektiven Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin sowie der allosterische selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] Escitalopram), von Serotonin und Noradrenalin (Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran) oder von Noradrenalin (Reboxetin). Darüber hinaus stehen ein Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (Mirtazapin), ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (Bupropion), ein reversibler Monoaminoxidasehemmer (Moclobemid), ein Serotonin-Antagonist und -Wiederaufnahmehemmer (Trazodon), Trizyklika (z. B. Amitriptylin, Clomipramin), ein Tetrazyklikum (Mianserin), ein Glutamatmodulator (Tianeptin), ein Phytopharmakon (Johanniskraut) sowie ein Chronobiotikum (Agomelatin) zur Verfügung.

Individuelle Therapieentscheidungen müssen in Abhängigkeit von klinischen Variablen (Verlauf, Schweregrad und Phänotyp der Erkrankung) sowie soziodemographischen Aspekten (psychosoziale und biographische Faktoren) getroffen werden. Was die differenzielle Auswahl eines bestimmten Medikamentes anbelangt, so fließen weitere Variablen, etwa das Nebenwirkungsprofil eines Präparates, psychiatrische und/oder somatische Komorbiditäten, individuelle Verträglichkeit in Abhängigkeit von Lebensalter und Begleiterkrankungen sowie Metabolismus bzw. Interaktionspotenzial einer Substanz in die Therapieentscheidung mit ein [4]. Rezente Studien lassen vermuten, dass bei Depressionen höheren Schweregrades Medikamente mit einem dualen Wirkmechanismus (also der therapeutischen Beeinflussung sowohl des noradrenergen als auch des serotonergen Transmittersystems) gegenüber rein serotonerg wirksamen Substanzen von Vorteil sein könnten [5–7]. Auch das klinische Erscheinungsbild der Depression kann die Präparatewahl mit bestimmen. So wird beispielsweise von vielen Autoren – basierend auf der klinischen Erfahrung sowie der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz – bei depressiven Syndromen mit prominenten körperlichen bzw.

Eingelangt am 5. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 5. März 2013;
Pre-Publishing Online am 25. Juni 2013

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hofmann, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 31;
E-Mail: p.hofmann@medunigraz.at

schmerzhaften Begleitsymptomen ebenfalls ein dualer Therapieansatz, bevorzugt mit einem modernen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, favorisiert [8–11].

■ Therapiealgorithmen

In dem von der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) erstellten Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen in der medikamentösen Therapie der Depression wird empfohlen, nach Initiierung einer antidepressiven Pharmakotherapie nach einem Zeitraum von 2–3 Wochen eine erste Überprüfung des Therapieerfolges vorzunehmen. Bei vorhandener Effizienz, also klinisch adäquatem Therapieerfolg, wird die Fortführung der begonnenen antidepressiven Therapie empfohlen; bei ungenügendem oder ausbleibendem Therapieerfolg sollte eine Erhöhung der Dosis empfohlen oder aber, sofern dies nicht möglich ist, eine Kontrolle der Serumspiegel des betreffenden Antidepressivums erfolgen. Liegen die Serumspiegel im Normbereich bzw. führt eine Dosissteigerung zu keiner suffizienten Therapieantwort, wird die Umstellung („Switch“) auf ein anderes Antidepressivum, bevorzugt mit alternativem Wirkmechanismus, oder eine adjuvante Therapie mit einem atypischen Antipsychotikum (z. B. Quetiapin XR, Olanzapin oder Aripiprazol) empfohlen. Letzteres Vorgehen eignet sich insbesondere bei einer therapieresistenten Depression. Die beste Datenlage liegt derzeit für Quetiapin XR vor, welches auch als einziges Atypikum von der European Medicines Agency (EMA) eine Zulassung für diese Indikationsstellung hat. Allerdings ist die adjuvante Therapie mit einem Atypikum auch in der Regel mit einer höheren Therapieabbruchrate und mehr unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert [12].

Auch die als wichtige Entscheidungsgrundlage für die Depressionsbehandlung geltende S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sieht, verglichen mit früheren Empfehlungen, nunmehr strengere zeitliche Rahmenbedingungen für das stufenweise Vorgehen in der Depressionsbehandlung vor [13]. Empfohlen wird auch hier, spätestens 3–4 Wochen nach Beginn einer antidepressiven Therapie eine Wirkungsprüfung und Symptomerfassung durchzuführen, um zeitgerecht über Beibehaltung oder Wechsel der Behandlungsstrategie (Dosiserhöhung, Add-on-Therapie oder Präparatwechsel) zu entscheiden.

■ Primäres Behandlungsziel Remission

Üblicherweise wird in klinischen Studien zur Evaluierung des antidepressiven Effektes eine 50%ige Symptomreduktion als Ansprechen auf die Therapie („Response“) und damit als positive Reaktion auf eine Behandlung gewertet. Die meisten Experten stimmen jedoch darin überein, dass eine 50%ige Symptomverbesserung kein akzeptables Behandlungsziel darstellt, und fordern daher, den Zustand der „Remission“, also das Erreichen eines praktisch symptomfreien Zustandes (definiert als ein Wert von ≤ 7 auf der 17-teiligen Hamilton-Depressionsskala [HAMD-17]), als primäres Ziel in der Depressionsbehandlung zu definieren.

Die Notwendigkeit des Behandlungsziels „Remission“ wird auch durch Studien untermauert, die belegen, dass die Beschränkung des Therapieziels auf das Erreichen einer „Response“ mit einem erhöhten Rückfallrisiko und einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert ist [14–16]. Um den Zustand der Vollremission, also der Wiederherstellung emotionaler und körperlicher Funktionen, zu erzielen, sind in der klinischen Praxis bis heute nicht selten mehrere antidepressive Therapieversuche erforderlich [17].

■ Wie viel Geduld ist in der Depressionsbehandlung erlaubt?

Dass die Durchführung mehrerer Therapieschritte die Chance auf das Erreichen einer Remission reduziert, zeigte die international viel beachtete STAR*D-Studie („Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“). Diese Studie verglich an einer großen Patientenpopulation (3671 Patienten an 41 Zentren) das Akut- sowie Langzeit-Outcome nach jedem von insgesamt 4 aufeinanderfolgenden antidepressiven Therapieschritten und stellt damit die größte, in dieser Fragestellung jemals durchgeführte Untersuchung dar [18]. Patienten mit nicht zufriedenstellender Therapieantwort wurden auf verschiedene Folgeoptionen randomisiert, das heißt, es erfolgte ein Wechsel auf ein anderes Medikament oder auf eine kognitive Verhaltenstherapie oder eine Kombination beider Verfahren. Insgesamt erzielten 36,5 % der Patienten mit der ersten Therapie eine Remission. Innerhalb jener Patientengruppe, die keine adäquate Therapieantwort zeigte, erzielten im zweiten Versuch weitere 30,6 % eine Remission; danach sank die Wahrscheinlichkeit auf eine weitere Remission deutlich ab (13,7 % Remissionsrate im dritten Versuch; 13 % im vierten Versuch). Die kumulative Remissionsrate betrug 67 %. Allerdings stieg im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum auch das Rezidivrisiko mit jedem weiteren Behandlungsversuch an. Damit konnte erstmals in dieser Deutlichkeit gezeigt werden, dass mit jedem weiteren Behandlungsversuch die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission sinkt. Es zeigt sich hier auch das große Problem des hohen Anteils an therapieresistenter Depression.

■ Frühzeitige Therapieantwort als prognostischer Faktor

Die klinische Beobachtung, wonach eine frühzeitig im Behandlungsverlauf eintretende Therapieantwort einen prognostisch günstigen Faktor darstellt, wird durch eine Reihe repräsentativer Studien aus der jüngeren Zeit bestätigt. So stellte beispielsweise in der Untersuchung von Szegedi et al., in der die Daten von insgesamt 41 kontrollierten Antidepressivastudien ausgewertet wurden, eine frühe antidepressive Therapieantwort (definiert als Ansprechen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen) einen positiven Prädiktor für den weiteren Behandlungsverlauf dar [19]. Ein ausbleibender Therapieerfolg innerhalb der ersten beiden Wochen war hingegen mit einer geringeren Chance assoziiert, im Folgenden eine zufriedenstellende und robuste Therapieantwort oder den Zustand der Remission zu erzielen. Die naturalistische prospektive Studie von Henkel et al. mit annähernd 800 Patienten bestätigte diese Ergebnisse,

und zwar bei hospitalisierten Patienten mit schwerer Ausprägung der depressiven Symptomatik [20]. Bei einer Remissionsrate von insgesamt 48,8 % (Response: 79,6 %) war die 20%ige Reduktion des HAMD-21-Baseline-Scores (Hamilton-Depressionsskala 21-Item-Version) zu Behandlungstag 14 ein positiver Prädiktor (Sensitivität: 75 %; Spezifität: 59 %) für ein gutes Therapieansprechen im weiteren Behandlungsverlauf. Unterstützt werden diese Studien durch eine rezente Übersichtsarbeit, in welcher unterschiedliche Publikationen zur Depressionsbehandlung (Studien, Reviews und Buchbeiträge aus den Jahren 1966–2009) ausgewertet wurden [21]. Die Autoren kamen zu dem klaren Schluss, dass bei ungenügendem Therapieerfolg nach aktueller Datenlage eine klare klinische Empfehlung für einen frühzeitigen Wechsel der antidepressiven Therapie ausgesprochen werden muss. Während ältere Guidelines – unter der Annahme einer längeren Wirklatenz von Antidepressiva – ein Zuwarten von 4–8 Wochen als durchaus gerechtfertigt ansahen, wird heute empfohlen, nicht länger als 2–3 Wochen mit einer allfälligen Therapieänderung zuzuwarten. Auch Romera et al. konnten in einer randomisierten Studie (n = 840) zeigen, dass ein frühzeitiger Wechsel der antidepressiven Therapie mit höheren Remissionsraten assoziiert ist [22]. In dieser Studie wurden Patienten, die nach einer 4-wöchigen Escitalopram-Therapie (10 mg/Tag) keine ausreichende Verbesserung der depressiven Symptomatik erfahren hatten, zu unterschiedlichen Folgebehandlungen randomisiert. Es erfolgte entweder ein unmittelbarer Wechsel der Therapie (Switch auf Duloxetin 60–120 mg/Tag für eine Dauer von 12 Wochen) oder die Patienten wurden mit Escitalopram (10–20 mg/Tag) für weitere 4 Wochen weiter behandelt und – bei nach wie vor ausbleibender Therapieantwort – danach auf Duloxetin (60–120 mg/Tag für 8 Wochen) umgestellt. Während sich bezüglich der Zeitspanne bis zum Auftreten einer Response oder Remission kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Strategien zeigte, lag die Remissionsrate in der Gruppe mit früher Switch-Strategie signifikant höher (43,3 % versus 35,6 %; $p = 0,048$).

Dass auch für einen langfristigen Behandlungserfolg ein möglichst rasches Erreichen einer Response bzw. einer Remission von großer Bedeutung ist, zeigt die rezente Multicenter-Studie (n = 930) von Ciudad et al. [23]. Zwar wurde in dieser Studie eine „frühe“ Response bzw. Remission erst nach 6 Wochen erfasst (definiert als 50%ige HAMD-17-Reduktion bzw. $\text{HAMD-17} < 7$), im Vergleich zu den Patienten, die diese Ziele in dem Zeitraum nicht erreichten, wurden trotzdem deutliche Differenzen in Bezug auf das langfristige Outcome aufgezeigt. So hatten 76,1 % der Patienten mit Response sowie 81,1 % der Patienten mit Remission innerhalb der ersten 6 Wochen einen langfristigen Behandlungserfolg, d. h. sie behielten den Status einer Remission bis zum Studienende bei. Von den Patienten, die innerhalb der ersten 6 Wochen nicht auf die Therapie ansprachen, erreichten nur 43,3 % ein gutes Outcome nach einem Jahr. Zudem erzielten Patienten, die innerhalb der ersten 6 Wochen in Remission kamen, innerhalb des gleichen Zeitraums ein normales Funktionsniveau (Social and Occupational Assessment Scale ≥ 80 ; $p < 0,0001$). Patienten, bei denen keine frühe Remission erzielt wurde, benötigten 12 Monate, um ein normales Funktionsniveau zu erlangen.

■ Therapieoptimierung bei Nicht- bzw. unzureichendem Ansprechen auf SSRI

Bei Patienten, die trotz ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer nicht oder nur teilweise auf einen SSRI ansprechen, sollte folglich so früh wie möglich eine der genannten Therapieoptimierungsstrategien (Add-on oder Medikamentenwechsel) begonnen werden. Bei depressiven somatisierenden Patienten ist, wie einleitend erwähnt, ein dualer Therapieansatz, bevorzugt mit einem modernen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, zu favorisieren [8–11].

So zeigten Perahia et al. in einer 10-wöchigen offenen Studie bei Patienten mit unzureichender Therapiereponse auf einen SSRI, dass die Patienten nach Umstellung auf Duloxetin eine signifikante Verbesserung der emotionalen wie auch der schmerzhaften Symptomatik erreichten. Ob der Wechsel direkt erfolgte („Direct Switch“) oder über einen Start-Taper-Switch ging, machte dabei keinen signifikanten Unterschied [8]. Dieser klinische Vorteil wurde auch von Sagman et al. nachgewiesen [10]. In deren offener multizentrischer Studie wurden 242 Patienten, die im Rahmen ihrer Major Depression mindestens 4 Wochen mit einem SSRI oder Venlafaxin vorbehandelt waren und unter somatischen Beschwerden litten, auf Duloxetin 60 mg/d umgestellt und 4 Wochen lang behandelt. Je nach Therapieansprechen wurde diese Dosis entweder weitere 4 Wochen beibehalten oder auf 120 mg/d erhöht. Dabei zeigte sich, dass Besserungen der psychischen Kernsymptome innerhalb von 4 Wochen nach Therapieumstellung auf Duloxetin mit klinisch relevanten Verbesserungen der Beeinträchtigungen durch somatische Beschwerden einhergingen. Die Reduktion des Ausgangswertes des BPI-SF-Interferenzscores (Brief Pain Inventory – Short Form) war in den ersten 4 Wochen bei Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion in der HAMD-17-Subskala (Responder, n = 108) um 1,01 Punkte größer als in der Patientengruppe, die keine mindestens 50%ige Reduktion in der HAMD-17-Subskala (Non-Responder, n = 85) erreichte (95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,61–0,42; $p < 0,001$). Nach 8 Wochen betrug die Differenz zwischen den beiden Gruppen 0,68 Punkte (95%-CI: 0,03–1,33; $p = 0,042$). Die Responder zeigten auch deutlichere Verminderungen der Angstsymptomatik: Nach 8 Wochen betrug die mittlere Differenz der HAM-A-Ergebnisse zwischen der Responder- und Non-Responder-Gruppe 4,42 Punkte (95%-CI: 6,04–2,08; $p < 0,001$) [10].

■ Schlussfolgerungen und Relevanz für die Praxis

Die laufenden Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Psychopharmakologie haben zweifellos zu einer Verbesserung der Prognose depressiver Störungen beigetragen. Moderne Therapierichtlinien zur medikamentösen Therapie empfehlen einen stufenweisen Algorithmus, der bei Nichtansprechen der antidepressiven Therapie eine rechtzeitige Änderung der therapeutischen Strategie, sei es in Form einer Dosiserhöhung, einer Add-on-Therapie oder eines Präparatwechsels, empfiehlt. Rezente Studien belegen, dass ein frühes Therapieansprechen sowie eine frühe Remission – optimalerweise innerhalb der ersten 2–4 Wo-

chen – mit einer günstigen Langzeitprognose assoziiert sind. In diesem Sinne wird heute ein etwas „ungeduldigeres“ Vorgehen bezüglich des Zeitpunktes eines Präparatewechsels bei denjenigen favorisiert, welche zunächst gar nicht auf die Therapie ansprechen. Aktuelle Empfehlungen gehen davon aus, dass eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum (optimalerweise auf ein Präparat mit alternativem Wirkmechanismus) bei ungenügendem Therapieansprechen < 30 % innerhalb der ersten 2 Wochen (gemessen anhand z. B. der KUSTA-Skala [Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung], Short Mood/Drive Scale oder IDS-C [Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician-rated] [24–26]) erfolgen kann, weil gerade bei dieser Patientengruppe die Prognose sonst deutlich ungünstiger ist.

■ Interessenkonflikt

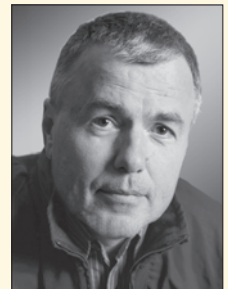
Der Autor hält Vorträge für und steht in Kooperation mit BMS, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Teva, Lannacher, GSK, Actavis.

Literatur:

1. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153–67.
2. Murray CJL, Lopez AD (eds). The global burden of disease. Summary. Harvard School of Public Health, Cambridge, MA, USA, 1996.
3. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386–92.
4. Kasper S, Lehofer M (Hrsg). Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2007. *Clinicum psy Sonderausgabe* 2007.
5. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234–41.
6. Zajecka JM, Albano D. SNRIs in the management of acute major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 17): 11–8.
7. Martinez JM, Katon W, Greist JH, et al. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 17–26.
8. Perahia DG, Quail D, Desai D, et al. Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 512–8.
9. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, et al. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1849–58.
10. Sagman D, McIntosh D, Lee MS, et al. Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 73–81.
11. Schneider E, Linden M, Weigmann H, et al. Early reduction in painful physical symptoms is associated with improvements in long-term depression outcomes in patients treated with duloxetine. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 150–9.
12. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980–91.
13. S3-Leitlinie (Nationale Versorgungsleitlinie) „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Version 1.1. 2009. http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-nvl-unipolare-depression-1f.pdf [gesehen 08.03.2013].
14. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1171–80.
15. Stahl SM. Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs recovery as the goal of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 213–4.
16. Pintor L, Gastó C, Navarro V, et al. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord* 2003; 73: 237–44.
17. Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1029–38.
18. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–17.
19. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 344–53.
20. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord* 2009; 115: 439–49.
21. Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, et al. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: A review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 259–64.
22. Romera I, Pérez V, Menchón JM, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 479–86.
23. Ciudad A, Álvarez E, Roca M, et al. Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 185–91.
24. Wendt G, Binz U, Müller AA. KUSTA (Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung): A daily self-rating scale for depressive patients. *Pharmacopsychiatry* 1985; 18: 118–22.
25. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, et al. The inventory of depressive symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996; 26: 477–86.
26. Hautzinger M, Bailer M. Das Inventar Depressiver Symptome. Universität Tübingen, Psychologisches Institut, 1999.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hofmann

Geboren 1961. Medizinstudium an der Universität Wien (Schwerpunkt Psychopharmakologie), 1987 Promotion, dann Ausbildung zum Facharzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Wien. Seit 1990 in Graz an der Universitätsklinik für Psychiatrie tätig, seit 1993 Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, 1996 Verleihung der *Venia docendi* für Psychiatrie. Seit 1997 Gerichtspsychiater.



Wenn die Sorgen und Ängste einfach nicht verschwinden wollen

Zentrale und periphere
neuropathische
Schmerzen

Generalisierte
Angststörung
(GAD)

Epilepsie
(Zusatztherapie)*

- **Effektive anxiolytische Wirksamkeit¹**
- **Verbesserung komorbider Schlafbeeinträchtigungen²**
- **Geringes Potential für pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen³**

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

Fachkurzinformation siehe Seite 238

Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevante Unterschiede?

M. Rainer

Kurzfassung: Die 3 zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz zugelassenen Cholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin haben ein bei optimaler Dosierung vergleichbares Potenzial hinsichtlich der Stabilisierung bzw. transienten Verbesserung der quantitativ erfassbaren kognitiven Parameter. Sie unterscheiden sich jedoch durchaus in ihrem Neben- und Wechselwirkungspotenzial, was sich zu einem guten Teil aus ihrem Katabolismus erklärt. Donepezil und Galantamin werden durch das hepatische Mikrosomensystem abgebaut und können durch Polymorphismen der pharmakologisch relevanten Cytochrome, insbesondere CYP 2D6, in der Stärke ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen einer erheblichen Beeinflussung unterliegen. Galantamin ist ein schwacher hERG-Kanalblocker und daher prinzipiell eher mit kardialen Reizleitungsstörungen in Verbindung zu bringen als die beiden anderen Substanzen, was jedoch in der Praxis nur in sehr großem Pharmakovilanz-Datenmaterial systematisch erkennbar ist. Rivastigmin, das bei oraler Gabe eher zu gastrointestinalen Nebenwirkungen neigt, ist vor Kurzem als 1× täglich zu wechselndes transdermales

Pflaster verfügbar geworden und zeigte in dieser neuen Darreichungsform in klinischen Vergleichsstudien dramatisch geringere Raten von Übelkeit und Erbrechen. Da solche Nebenwirkungen entscheidend für die Erreichung therapeutischer Wirkstoffdosen und die Fortsetzung der Therapie sind, haben sie in der Praxis mehr Einfluss auf den Therapieerfolg mit Cholinesterasehemmern als alle anderen Faktoren.

Schlüsselwörter: Cholinesterasehemmer, Alzheimer-Demenz, Donepezil, Galantamin, Rivastigmin

Abstract: Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease: Are There Substantial Differences? The 3 cholinesterase inhibitors approved for the therapy of Alzheimer's disease, donepezil, rivastigmine, and galantamine, do not differ significantly in terms of their potential for cognitive stabilization or transient improvement if they are optimally dosed. However, as a result of their different catabolism there are substantial differences in

their potential concerning intrinsic side effects and drug interactions. Donepezil and galantamine are metabolized by the hepatic microsomal system; their intended as well as the unintended effects are subject to polymorphisms of pharmacologically relevant cytochromes, especially CYP 2D6. Galantamine is a weak hERG channel blocker and therefore has more intrinsic potential for interfering with cardiac conduction than the other 2 agents, but this is robustly evident only in large pharmacovigilance datasets. Rivastigmine, which appears to be more prone to gastrointestinal adverse events when administered orally, has recently become available as a once-daily transdermal system. With this alternate application, rates for nausea and vomiting have been dramatically reduced. Such adverse-event characteristics determine therapy success with cholinesterase inhibitors more than any other pharmacological factor. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 224–9.**

Key words: cholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, donepezil, galantamine, rivastigmine

■ Einleitung

Die Behandlung des bei der primären degenerativen Demenz vom Alzheimer-Typ bestehenden, zentralen, cholinergen Defizits mithilfe von Cholinesterasehemmern hat, beginnend in den 1990er-Jahren, den Therapiekonzepten für demenzielle Syndrome völlig neue Perspektiven eröffnet. Nachdem das zwar bahnbrechende, aber wegen seiner Hepatotoxizität problematische Tacrin die Möglichkeiten und Grenzen des cholinergen Therapieansatzes aufgezeigt hatte, wurden 1997 der selektive und reversible Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, 1998 der pseudoirreversible duale Acetyl- und Butyrylcholinesterasehemmer Rivastigmin und 2000 der reversible, die Acetyl- gegenüber der Butyrylcholinesterase präferierende Hemmer und nikotinische Rezeptormodulator Galantamin verfügbar. Nach den durchwegs für die Therapie von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz erfolgten Erstzulassungen wurden – nur teilweise erfolgreiche – Versuche zur Ausdehnung der Indikation auf andere Demenz-

formen, Begleitsymptomen des psychiatrischen Formenkreises sowie auf das „Mild Cognitive Impairment“ als eine potenzielle kognitive Frühsymptomatik des Alzheimer-Syndroms unternommen.

Diese 3 Cholinesterasehemmer, für die inzwischen durchwegs Generika erhältlich sind, stellen (zusammen mit dem seit 2002 breit verfügbaren und vor allem für die schwereren Stadien der Erkrankung geeigneten unkompetitiven NMDA-Rezeptorblocker Memantin) auch im Jahr 2014 den pharmakologischen Therapiestandard für die Alzheimer'sche Krankheit dar. Da sämtliche Kandidatensubstanzen, die alternative kausale Therapieansätze (vor allem die Vermeidung der Bildung von Amyloid-Plaques oder neuronalen Tau-Aggregaten) repräsentieren, entweder in den Spätphasen der klinischen Erprobung gescheitert oder in ihrer Entwicklung noch nicht so weit gediehen sind, wird diese Situation auch in den kommenden Jahren bestehen bleiben. Somit kommt der Frage nach klinisch relevanten Unterschieden zwischen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin erhebliche praktische Bedeutung zu.

■ Beschränkte symptomatische Wirksamkeit der Wirkstoffklasse

Es ist eine seit Langem anerkannte Tatsache, dass sich die kognitiven Effekte der Therapie mit Cholinesterasehemmern bei Alzheimer-Patienten in leichten oder mittelgradigen Stadien der Erkrankung – gutes Ansprechen vorausgesetzt – vor

Eingelangt am 16. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 19. Februar 2013; Pre-Publishing Online am 1. März 2013

Aus der Memory Clinic und dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Michael Rainer, Memory-Clinic und Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: michael.rainer@wienkav.at

Tabelle 1: Pharmakologische Eckdaten von Cholinesterasehemmern für die Alzheimer-Therapie.

Eigenschaft	Rivastigmin	Donepezil	Galantamin
Cholinerge Mechanismen	Hemmung von AChE und BuChE	Weitgehend selektive AChE-Hemmung	Relativ selektive AChE-Hemmung, Modulation der AChE-Ausschüttung über nikotinische Rezeptoren
Bindung an Wirkmoleküle	Pseudoirreversibel (kovalente Bindung)	Reversibel	Reversibel
Metabolismus	Langsame Hydrolyse am Wirkort durch Zielenzyme	Hepatisch-mikrosomal (Cytochrome P450 3A4, 2D6)	Hepatisch-mikrosomal (Cytochrom P450 2D6)
Ausscheidung	Urin	Faeces	Urin und Faeces
Potenzial für Verlängerung des QT _c -Intervalls durch hERG-Kanalblockade	Nicht nachgewiesen	Nicht nachgewiesen	Gering

AChE: Acetylcholinesterase; BuChE: Butyrylcholinesterase

allem in einer Rechtsverschiebung der mittels ADAS-Cog- oder „Mini-Mental State Exam“- (MMSE-) Scores gemessenen kognitiven Verfallskurven manifestieren. Klinisch äußert sich dies im günstigsten Fall in einer kognitiven Stabilisierung oder sogar kurzfristigen leichten Verbesserung und daraus resultierend in einer Verzögerung der Progredienz im Ausmaß von 1–3 Jahren [1]. Jedoch wird weder das Eintreten der Spätstadien verhindert noch die Überlebensdauer verlängert. Dies hat sich im Verlauf der letzten Dekade immer wieder bestätigt. Dies ist offenbar eine Klassencharakteristik der Cholinesterasehemmer. Eine 2011 publizierte, 3-jährige Beobachtungsstudie an 843 Patienten unter realitätsnahen Bedingungen [2] fand über die ersten 6 Therapiemonate keine klaren Unterschiede in der kognitiven Effizienz der 3 Wirkstoffe, jedoch eine deutliche Abhängigkeit des kognitiven Verfalls von der Dosis des jeweiligen Inhibitors.

Auch eine Zusammenschau der übrigen publizierten Informationen ergibt kein schlüssiges Bild hinsichtlich durchgängiger Unterschiede in der kognitiven Wirksamkeit der 3 Substanzen. Eine aktuelle Metaanalyse mit pharmakoökonomischem Schwerpunkt [3] erweiterte das bestehende Datenmaterial durch Einbeziehung von 11 seit 2004 publizierten Einzelwirkstoffstudien von bis zu 6 Monaten Dauer mit Placebo als Referenz (5 Studien mit Donepezil [n = 234]; 3 mit Galantamin [n = 1386]; 5 mit Rivastigmin [n = 1995]) sowie 3 Vergleichsstudien der Wirkstoffe untereinander. Die Zusammenschau bestätigte, dass Cholinesterasehemmer als Klasse mit einer Wahrscheinlichkeit von > 99 % einen Kostenvorteil gegenüber „Best Supportive Care“ ohne spezifische Therapie bewirken. Die Autoren weisen jedoch auf hohe Unsicherheiten in der klinischen Bewertung hin, die aus variablen Qualitäten des publizierten Materials, mangelhafter Vergleichbarkeit der Patienten, unterschiedlicher Parameterwahl und den geringen Unterschieden der 3 Wirkstoffe sowohl untereinander als auch im Vergleich zu Placebo bzw. „Best Supportive Care“ resultieren.

■ Wirkprinzipien, Metabolismus und Darreichungsformen der Cholinesterasehemmer

Bereits eine oberflächliche Betrachtung der pharmakologischen Daten zeigt, dass Rivastigmin einerseits und Donepezil und Galantamin andererseits 2 verschiedene Klassen von Cholinesterasehemmern mit grundlegend verschiedenen

Interaktionspotenzialen repräsentieren (Tab. 1). Rivastigmin, das als freies Molekül nur eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 2 Stunden aufweist, bildet ein kovalentes Addukt sowohl mit Acetyl- als auch mit Butyrylcholinesterase und hemmt beide Enzyme mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Stunden in einer Weise, die zwar im „steady state“ direkt mit dem Plasmaspiegel des freien Inhibitors korreliert, aber prinzipiell von der langsamen Hydrolyse der kovalenten Bindung an die Enzyme bestimmt wird. Die Ausscheidung seiner Metaboliten erfolgt praktisch ausschließlich renal.

Im Gegensatz dazu sind Donepezil und Galantamin klassische reversible Inhibitoren vor allem der Acetylcholinesterase und werden – ebenso wie viele andere wichtige Arzneimittel – über die Lebercytochrome CYP 2D6 (bzw. im Fall von Donepezil geringfügig auch über CYP 3A4) metabolisiert. Dies beinhaltet natürlich ein größeres Wechselwirkungspotenzial sowie, bedingt durch die unterschiedlich effektiv arbeitenden Polymorphismen dieser Cytochrome, auch eine größere Variabilität der Wirkstoffspiegel bei Patienten, welche entsprechende genetische Varianten aufweisen.

Als einziger der 3 Wirkstoffe ist Rivastigmin nicht nur in oralen Darreichungsformen, sondern auch als ein täglich zu applizierendes transdermales Pflaster (10 cm² aktive Fläche) verfügbar. Gerade bei dem hepatisch nicht metabolisierten Rivastigmin spielt zwar einer der Hauptvorteile transdermaler Systeme – Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Vermeidung eines First-pass-Abbaus in der Leber – gerade keine Rolle; die im Vergleich zur oralen Gabe stark retardierte Freisetzungskinetik führt jedoch zu einer gleichmäßigeren Anflutung und zu einer lange andauernden Abgabe des Wirkstoffs aus dem sich bildenden Unterhautdepot.

■ Das Nebenwirkungsspektrum als Schlüsselfaktor für Compliance und Therapieerfolg

Prinzipiell handelt es sich auch bei den unerwünschten Wirkungen der 3 Cholinesterasehemmer um Klasseneffekte, die unmittelbar auf die Erhöhung des peripheren und zentralen cholinergen Tonus zurückzuführen sind. In erster Linie sind dies gastrointestinale Phänomene (Magen- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und daraus resultierend Dehydratation und Störung der Ionenbalance), kardiale Reiz-

Tabelle 2: Vergleich der an das Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee gemeldeten Arzneimittelzwischenfälle mit Cholinesterasehemmern (bis 31. Mai 2007), bezogen auf 100.000 Verschreibungen unter dem Pharmaceutical Benefits Scheme. Erstellt nach Daten aus [4].

Zwischenfall	Donepezil	Rivastigmin (oral)	Galantamin
n	1.173.553	148.958	212.309
Bradykardie	2,21	4,02	6,12
Arrhythmie, Schenkelblock, atrioventrikulärer Block	1,27	1,34	2,82
Myokardinfarkt, Herzstillstand	0,59	0,67	0,47
Hypotonie, Kreislaufkollaps, Synkope	1,69	6,71	6,58
Schwindel	0,59	4,69	4,71
Übelkeit, Erbrechen	4,26	18,79	8,94
Durchfälle	1,27	3,35	3,76
Verwirrung, Erregung, Delirium	4,77	14,09	8,47
Todesfälle	0,93	2,01	2,35

leitungsstörungen (Bradykardie, Verlängerungen des QT-Intervalls), Vertigo und Schlafstörungen (Insomnie, Alpträume).

Diese Nebenwirkungen korrelieren mit dem Grad der erzielten Cholinesterasehemmung, treten nicht bei allen Patienten gleich stark auf und gehen typischerweise ab der 3. Woche nach Therapiebeginn bzw. Dosiserhöhung zurück. Das Auftreten und die Schwere der Nebenwirkungen stellen einen wesentlichen Faktor für die Fortsetzung der Therapie mit der für einen kognitiven Effekt ausreichenden Dosis – und damit die Grundlage für einen möglichen Therapieerfolg – dar.

Genau hier kann man jedoch deutlichere Unterschiede zwischen den 3 Wirkstoffen erwarten als bei einem bloßen Vergleich kognitiver Parameter bei äquivalenten Dosen in Bezug auf die (in der klinischen Praxis ohnehin nicht fassbare) Hemmung von Cholinesterasen im Zentralnervensystem.

Donepezil, Rivastigmin und Galantamin weisen durchaus verschiedene pharmakokinetische und -dynamische Charakteristika auf und unterscheiden sich auch in der Art und Dauer ihrer inhibitorischen Wirkung. Es ist insbesondere davon auszugehen, dass die peripheren Nebenwirkungen, die von der Anflutung der Wirkstoffe sowie ihrer Metabolisierung und Exkretion entscheidend beeinflusst werden, Unterschiede von klinischer Relevanz bewirken können. Die bei Demenzpatienten in der Regel bestehende Multimorbidität mit der daraus resultierenden mehrfachen Komedikation kann aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen solche Effekte nur verschärfen.

■ Drei-Wege-Vergleiche

Nur wenige retrospektive Analysen ermöglichen einen einigermaßen direkten Vergleich der 3 Wirkstoffe hinsichtlich der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen im praktischen Einsatz. Eine systematische Darstellung bietet die Pharmakovigilanz-Statistik der bis Ende Mai 2007 an das Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC) gemeldeten Arzneimittelzwischenfälle, für die Cholinesterasehemmer als kausal betrachtet wurden [4]. Hier wurden pro 100.000 Verschreibungen für Donepezil, orales Rivastigmin und Galantamin 25,90, 57,06 und 52,28 Berichte verzeichnet.

Auch in den einzelnen Teilkategorien stellt sich hier Donepezil praktisch durchgängig am günstigsten dar, wogegen bei oral gegebenem Rivastigmin eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Störungen und bei Galantamin ein verstärktes Auftreten kardialer Reizleitungsstörungen zu vermerken ist (Tab. 2). Eine auf Arzneimittelwechselwirkungen konzentrierte Statistik, die allerdings keine ähnlich gut differenzierte und stratifizierte Darstellung bietet, ist für Frankreich verfügbar [5].

Freilich ist bei solchen retrospektiven registerbasierten Studien von einem ausgeprägten „Reporting Bias“ auszugehen: Potenziell lebensbedrohliche Zwischenfälle kardiogener Natur und Todesfälle werden zweifellos weit vollständiger in solchen, größtenteils auf spontanen Berichten beruhenden Statistiken vertreten sein als (auch schwerere) Störungen des Magen-Darm-Traktes. Prospektiv angelegte Anwendungsbeobachtungen zeigen keine derartig markant verschiedenen Nebenwirkungsmuster zwischen den 3 Wirkstoffen. So fand z. B. eine offene Studie an 171 italienischen Alzheimer-Patienten, die ein Jahr lang mit Donepezil (n = 92), Rivastigmin (n = 46) oder Galantamin (n = 33) behandelt worden waren, keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit oder in der Ansprechrates. Zwar wiesen kognitive Nonresponder eine höhere Häufigkeit mutierter Allele für Cytochrom 2D6 und Butyrylcholinesterase auf, jedoch nicht in einem Ausmaß, das klinische Prognosen ermöglicht hätte [6] – auch nicht für Donepezil, für das ein deutlicher metabolischer Einfluss eines bestimmten CYP-2D6-Polymorphismus belegt ist [7, 8].

In der Folge werden die bei klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen erhobenen Daten für jeden der 3 Wirkstoffe besprochen, wobei nur neuere Publikationen (ab dem Jahr 2005) berücksichtigt wurden.

Donepezil

Die Dosierung von Donepezil beginnt mit 5 mg 1× täglich und wird in der Regel auf 10 mg 1× täglich erhöht. Unter diesen Dosierungsbedingungen zeigte eine Studie mit 127 Alzheimer-Patienten nach 6 Monaten eine kognitive Ansprechrate von 60 %, wobei Träger des G-Allels des Cytochrom-2D6-Polymorphismus rs1080985 eine deutlich verringerte Ansprechwahrscheinlichkeit aufwiesen. Die Häufigkeit von

Tabelle 3: Gastrointestinale Nebenwirkungsraten in einer 24-wöchigen doppelblinden Vergleichsstudie zwischen oralem und transdermalem Rivastigmin in 1195 Alzheimer-Patienten. Erstellt nach Daten aus [13].

Nebenwirkung	Targetdosis 9,5 mg/d transdermal (%)	Targetdosis 12 mg/d oral (%)	Placebo (%)
Übelkeit	7	23	5
Erbrechen	6	17	3
Diarrhoe	6	5	3
Targetdosis erreicht	95,9	64,4	–

rs 1080985 wurde in dieser Studie gemessen: 58,3 % der Patienten (n = 74) waren C/C-Wildtype, 33,9 % waren C/G-Heterozygote (n = 43) und 7,9 % waren G/G-Homozygote (n = 10) [7]. Dies wurde jüngst an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt [8]. CYP-3A4- und CYP-3A5-Polymorphismen beeinflussen dagegen die Plasmakonzentrationen von Donepezil nicht in nachweisbarer Weise [9]. Die gleichzeitige Einnahme des potenten CYP-3A4-Hemmers Clarithromycin bewirkte keinen signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Nebenwirkungen [10].

Eine Tagesdosis von 23 mg als Einmalgabe (für die in den USA 2010 eine Retardtablette zur Verwendung bei Alzheimer-Patienten mit mittel- und höhergradigen Beeinträchtigungen zugelassen wurde, die aber in Europa nicht empfohlen wird) erhöht insbesondere die gastrointestinale Nebenwirkungsrate deutlich: Die Raten der 3 häufigsten schweren Nebenwirkungen (Übelkeit, Schwindel und Erbrechen) betrugen für 10 mg/d und 23 mg/d 0,2 %/0,9 %, 0,2 %/0,7 % und 0,0 %/0,6 % [11]. Dem steht keine proportionale Verstärkung der kognitiven Wirksamkeit gegenüber.

Ein nur 1× wöchentlich zu wechselndes Donepezil-Pflaster befindet sich in klinischer Entwicklung, wird jedoch – da die U. S. Food and Drug Administration den Zulassungsantrag 2011 abgelehnt hat – zumindest vorerst nur den japanischen Markt erreichen [12].

Rivastigmin

Für diesen Wirkstoff lag der Schwerpunkt der Publikationstätigkeit der vergangenen Jahre eindeutig auf der Einführung des transdermalen Pflasters (9,5 mg Wirkstoffabgabe in 24 h) und dessen Vergleich mit den etablierten oralen Darreichungsformen.

In einer 24-wöchigen Doppelblindstudie erzielten die mit aktivem Pflaster behandelten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz systemische Rivastigmin-Expositionen, die denjenigen der oralen Kapseln (12 mg/d) entsprachen. Auch bei Verwendung des Pflasters waren die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinaler Art. Übelkeit und Erbrechen (nicht aber Diarrhö) waren aber verglichen mit der äquivalenten oralen Verabreichung um rund $\frac{2}{3}$ reduziert, was eine Erreichung der empfohlenen Therapiedosis durch fast alle mit Pflastern behandelten Patienten zur Folge hatte (Tab. 3) [13].

Für bisher mit Donepezil therapierte Patienten, die mit oralem oder transdermalem Rivastigmin weiter behandelt wurden, ergab sich ein noch ausgeprägteres Bild: Von denjenigen, die

Nebenwirkungen meldeten (70,5 % bzw. 83,4 % der mit Pflastern bzw. Kapseln Behandelten), meldeten nur 3,8 % der „Pflasterpatienten“, aber 32,9 % der „Kapselpatienten“ Episoden von Übelkeit, die bei 4,2 % bzw. 24,1 % zu Erbrechen führten. Obwohl die Differenz der nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchraten nicht annähernd ein ähnliches Ausmaß erreichte (14,6 % bzw. 19,3 %), unterschieden sich die Gründe für solche Abbrüche erheblich: Während Übelkeit und Erbrechen die häufigste Ursache bei oraler Einnahme darstellten, waren es bei transdermal therapierten Patienten lokale Hautreaktionen [14]. Diese sind jedoch durch regelmäßigen Wechsel der Applikationsstellen und eventuell topische Kortikosteroide gut beherrschbar [15].

Es ist mit höchster Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die im Vergleich mit den Kapseln weit langsamere Rivastigmin-Anflutung im Kreislauf ($T_{\max}$ im Plasma 8,1 h statt nur 1,4 h) verbunden mit erheblich geringeren Spitzenwerten der Konzentration ($C_{\max}$ 8,7 ng/ml statt 21,6 ng/ml) bei vergleichbarer systemischer Gesamtexposition [16] für dieses benigne gastrointestinale Profil verantwortlich ist.

Galantamin

Die optimale Galantamin-Dosis für die Frühstadien der Alzheimer-Demenz beträgt 16 mg/d; mittelgradig betroffene Patienten können kognitiv von einer Dosiserhöhung auf 24 mg/d profitieren [17].

Galantamin ist ein schwacher hERG-Kanalblocker [18], was eine Erklärung für das in [4] statistisch dokumentierte und wiederholt anekdotisch berichtete Auftreten von verlängerten QT-Intervallen und die daraus resultierenden kardialen Komplikationen unter Galantamin-Therapie darstellen dürfte. In aktuellen klinischen Studien äußerte sich dies jedoch nicht in einer erhöhten Frequenz von EKG-Abnormitäten im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe [19].

Obwohl der Wirkstoff über CYP 2D6 (nicht aber über CYP 3A4 [20]) metabolisiert wird, zeigte sich in einer Studie mit 43 entsprechend genotypisierten Patienten keine Abhängigkeit des Metabolismus oder der nachhaltigen kognitiven Ansprechrate vom Genotyp oder von der gleichzeitigen Einnahme anderer, über CYP 2D6 metabolisierter Arzneimittel [21].

Die 1× täglich einzunehmende Retardkapsel hat in klinischen Studien einen leichten Rückgang der gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber der ursprünglichen Filmtablette gezeigt. Allerdings stellt sich die Auswirkung dieser oralen Retardierung nicht annähernd so stark dar wie im Vergleich zwischen Rivastigmin-Tablette und -Pflaster [22] (Tab. 4).

Tabelle 4: Nebenwirkungsraten mit oralem Galantamin bei Auf titration auf die individuell höchste verträgliche Dosis (16 oder 24 mg/d) in einer 6-monatigen klinischen Doppelblindstudie. Erstellt nach Daten aus [22].

Nebenwirkung	Filmtabletten		Retardkapseln		Placebo
	Prävalenz total (%)	Tagesprävalenz (%)	Prävalenz total (%)	Tagesprävalenz (%)	Prävalenz total (%)
Übelkeit	13,8	5,2 ± 22,1	16,9	3,1 ± 13,4	5,0
Erbrechen	8,6	1,6 ± 14,5	6,6	0,6 ± 4,1	2,2

Der Gebrauch von Antiemetika, bezogen auf die Patienten mit Übelkeit oder Erbrechen, unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch statistisch signifikant (33,3 % vs. 53,4 %; $p = 0,028$), was den Schluss zulässt, dass die entsprechenden Episoden unter Therapie mit der Retardkapsel weniger intensiv waren bzw. als schwächer empfunden wurden.

■ Zusammenfassung

Unter den gegebenen Umständen der nicht konsistent unterscheidbaren und insgesamt beschränkten kognitiven Wirksamkeit von Donepezil, Rivastigmin und Galantamin bei der Alzheimer-Erkrankung gewinnt das Nebenwirkungsprofil verstärkten Stellenwert, da es den entscheidenden Faktor für das Erreichen der kognitiv optimalen Dosis bzw. für die Fortsetzung der Therapie überhaupt darstellt.

Etwa 15 % der kaukasischen Alzheimer-Patienten sind Träger eines Polymorphismus des für Cytochrom P450 2D6 kodierenden Gens [23], was sich in einem sehr schnellen Metabolismus von Donepezil und Galantamin (und daher geringerer kognitiver Wirksamkeit bei Standard Dosen) äußern kann, jedoch auch als verlangsamter Abbau dieser Wirkstoffe in der Leber und somit in einem durch ungewöhnlich hohe Plasmaspiegel bewirkten Nebenwirkungspotenzial. Dazu kommt noch ein Wechselwirkungspotenzial mit anderen, von CYP 2D6 metabolisierten Wirkstoffen (z. B. Metoprolol, Chinidin, Fluoxetin oder Paroxetin). Eine Genotypisierung der Patienten zur etwa erforderlichen Dosisanpassung von Donepezil und Galantamin könnte die Ansprechrate der identifizierten Polymorphismusträger für diese Wirkstoffe wohl erhöhen und die Häufigkeit und/oder Schwere von Nebenwirkungen mindern. Angesichts der damit verbundenen logistischen und finanziellen Zusatzbelastung wird aber in der Praxis der Dosisanpassung im Rahmen der Therapieinitiation der Vorzug gegeben.

Rivastigmin ist aufgrund der fehlenden Beteiligung des Cytochromsystems an seinem Abbau diesen Variablen nicht unterworfen. Sein Wechselwirkungspotenzial mit so gut wie allen in der Geriatrie häufig verschriebenen Medikamenten ist sehr gering, wenngleich natürlich angesichts der rein renalen Exkretion Nierenfunktionsstörungen als *Caveat* zu sehen sind. Diesem Vorteil von Rivastigmin steht bei oraler Therapie eine erhöhte Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen gegenüber, die jedoch, wie aus Tabelle 3 klar hervorgeht, durch die Einführung des transdermalen Wirkstoffpflasters nachhaltig behoben wurde. Ein Vergleich der Tabellen 3 und 4 deutet auch an, dass die Inzidenz der Übelkeit (wenn auch nicht des Erbrechens) möglicherweise durch Verwendung des Pflasters deutlich unter die mit Galantamin beobachtete Rate reduziert werden kann.

Die neuesten publizierten Daten zu den marktzugelassenen Cholinesterasehemmern und ihren Formulierungen unterstreichen somit eher ihre klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums, als diese zu verwischen. Wenngleich nach wie vor keine Veranlassung besteht, einen gut eingestellten Alzheimer-Patienten bei guter Verträglichkeit der Medikation auf ein anderes Präparat umzustellen, scheint aufgrund der derzeitigen Datenlage das Rivastigmin-Pflaster als Ersttherapie jedenfalls gut argumentierbar und nur durch das Auftreten massiver dermalen Unverträglichkeiten eingeschränkt.

■ Relevanz für die Praxis

Cholinesterasehemmer werden auch in den nächsten Jahren den pharmakologischen Therapiestandard darstellen. Symptomatische Verbesserungen und eine verzögerte Progredienz um 1–3 Jahre sind eine Klassencharakteristik. Zwischen den 3 Cholinesterasehemmern gibt es keine klaren Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Effizienz.

Pharmaökonomische Analysen bestätigen, dass Cholinesterasehemmer mit einer 99%igen Wahrscheinlichkeit einen Kostenvorteil gegenüber „Best Supportive Care“ ohne spezifische Therapie bewirken.

Die Nebenwirkungsrate ist der Schlüsselfaktor für Compliance und Therapieerfolg. Durch Einführung des Rivastigmin-Pflasters mit einem benigneren gastrointestinalen Profil ist es gelungen, eine höhere Compliance und Therapieansprechen zu erzielen.

Die Entscheidung für oder gegen einen der 3 Cholinesterasehemmer richtet sich primär nach der Komorbidität, relevanten Risikofaktoren und der Ko-Medikation.

■ Interessenkonflikt

„National speaker board“ der Firmen Janssen, Novartis und Pfizer.

Literatur:

1. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 677–85.
2. Wattmo C, Wallin AK, Londo E, et al. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 23.
3. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1–470.
4. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 278–83.
5. Pariente A, Sanctus DJ, Miremont-Salamé G, et al. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. *CNS Drugs* 2010; 24: 55–63.
6. Chianella C, Gragnaniello D, Maisano Delser P, et al. BCHE and CYP2D6 genetic variation in Alzheimer's disease patients

treated with cholinesterase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 1147–57.

7. Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, et al. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Neurology 2009; 73: 761–7.

8. Albani D, Martinelli Boneschi F, Biella G, et al. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis 2012; 30: 745–9.

9. Magliulo L, Dahl ML, Lombardi G, et al. Do CYP3A and ABCB1 genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 47–54.

10. Hutson JR, Fischer HD, Wang X, et al. Use of clarithromycin and adverse cardiovascular events among older patients receiving donepezil: a population-based, nested case-control study. Drugs Aging 2012; 29: 205–11.

11. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. Clin Ther 2010; 32: 1234–51.

12. Sozio P, Ceresa LS, Marinelli L, et al. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treatment 2012; 9: 361–8.

13. Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2010; 64: 651–60.

14. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, et al. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. Int J Clin Pract 2010; 64: 188–93.

15. Seibert J, Tracik F, Articus K, et al. Effectiveness and tolerability of transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's dis-

ease in daily practice. Neuropsychiatr Dis Treat 2012; 8: 141–7.

16. Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. Int J Clin Pract 2009; 63: 799–805.

17. Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, et al. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drugs Aging 2009; 26: 231–9.

18. Vigneault P, Bourgault S, Kaddar N, et al. Galantamine (reminyl) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. Eur J Pharmacol 2012; 681: 68–74.

19. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet Neurol 2009; 8: 39–47.

20. McNulty J, Nair JJ, Singh M, et al. Selective cytochrome P450 3A4 inhibitory activity of Amaryllidaceae alkaloids. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19: 3233–7.

21. Clarke JA, Cutler M, Gong I, et al. Cytochrome P450 2D6 phenotyping in an elderly population with dementia and response to galantamine in dementia: a pilot study. Am J Geriatr Pharmacother 2011; 9: 224–33.

22. Dunbar F, Zhu Y, Brashear HR. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. Clin Ther 2006; 28: 365–72.

23. Cacabelos R, Llovo R, Fraile C, et al. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. Curr Alzheimer Res 2007; 4: 479–500.

PD Dr. med. Michael Rainer

Geboren 1956. 1975–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1985–1992 Psychiatrische, neurologische und interne Ausbildung. 1987–1997 Kuratorium für Psychosoziale Dienste in Wien, 1992–1996 stationsführende Oberarzt an der VI. Psychiatrischen Abteilung, Krankenhaus Baumgartner Höhe. Seit 1996 stationsführende Oberarzt an der Psychiatrischen Abteilung im SMZ-Ost, Donauespital, sowie Gründung und Leitung der Memory-Clinic. Seit 1996 stationsführende 1. Oberarzt. 2007 Habilitation – Verleihung der Venia docendi für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und Leitung des Karl-Landsteiner-Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung im SMZ-Ost. 2013 Additivfach Diplom der ÖÄK für Geriatrie.



Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

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



Established Products

1. Fachkurzinformation siehe Seite 242

1.) Steiner TJ et al., Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. 2003, Cephalalgia 23:942-952
2.) Goadsby PJ et al., Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Neurology 2000;54: p1516.

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Safety of Thrombolysis in Stroke Mimics: Results from a Multicenter Cohort Study

Zinkstok SM, et al. *Stroke* 2013; 44: 1080–4.

Abstract

Background and Purpose: Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke is beneficial within 4.5 hours of symptom onset, but the effect rapidly decreases over time, necessitating quick diagnostic in-hospital work-up. Initial time strain occasionally results in treatment of patients with an alternate diagnosis (stroke mimics). We investigated whether intravenous thrombolysis is safe in these patients.

Methods: In this multicenter observational cohort study containing 5581 consecutive patients treated with intravenous thrombolysis, we determined the frequency and the clinical characteristics of stroke mimics. For safety, we compared the symptomatic intracranial hemorrhage (European Cooperative Acute Stroke Study II [ECASS-II] definition) rate of stroke mimics with ischemic strokes.

Results: One hundred stroke mimics were identified, resulting in a frequency of 1.8 % (95%-CI: 1.5–2.2). Patients with a stroke mimic were younger, more often female, and had fewer risk factors except smoking and previous stroke or transient ischemic attack. The symptomatic intracranial hemorrhage rate in stroke mimics was 1.0 % (95%-CI: 0.0–5.0) compared with 7.9 % (95%-CI: 7.2–8.7) in ischemic strokes.

Conclusions: In experienced stroke centers, among patients treated with intravenous thrombolysis, only a few had a final diagnosis other than stroke. The complication rate in these stroke mimics was low.

In der vorliegenden Arbeit [1] wurde in einer multizentrischen Studie die Sicherheit der intravenösen Thrombolyse bei akuten neurologischen Ausfällen, die einen Schlaganfall imitieren, den so genannten „Stroke Mimics“, untersucht. Grundlage der Arbeit war eine retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten Daten unterschiedlicher Schlaganfallregister. Eingeschlossen wurden 5581 konsekutive Patienten, die einer i.v. Thrombolyse zugeführt wurden. Von diesen hatten anhand der Registerdaten 100 Patienten (1,8 %) keinen Schlaganfall. Diese Patienten waren jünger, öfter weiblich und hatten weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren (außer Rauchen, einen früheren ischämischen Schlaganfall oder eine TIA). Anhand der Registerdaten wurden retrospektiv bei den „Stroke Mimics“ folgende Diagnosen angegeben: Epileptischer Anfall (81 %), psychogene Störung (41 %), Migräne (12 %), Enzephalitis (2 %), Hirntumor (2 %).

Die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen lag bei den „Stroke Mimics“ bei 1 % (1 Patient) und bei den ischämischen Schlaganfällen bei 7,9 %. Bei jenem Patienten mit symptomatischer intrakranieller Blutung handelte es sich um

einen 76-jährigen Mann, bei dem letztlich die Diagnose eines epileptischen Anfalls gestellt wurde. Es kam zu einer Hemianopsie mit guter funktioneller Erholung nach 3 Monaten. Die Mortalität nach 3 Monaten war mit 2 % bei den „Stroke Mimics“ niedriger als bei den Patienten mit ischämischem Schlaganfall (14,4 %). Es wurde bei den „Stroke Mimics“ keine Kausalität zwischen Thrombolyse und Mortalität gefunden (Ein Patient hatte einen epileptischen Anfall mit plötzlichem Tod knapp vor der 3-Monats-Visite, der andere verstarb an einem Hirntumor).

Kommentar

Die Häufigkeit der „Stroke Mimics“ ist in dieser Arbeit etwas niedriger als in früheren Studien. Die Diagnosen in den Stroke-Registern der genannten Arbeit wurden z. T. retrospektiv anhand neuer klinischer Information, wie etwa der Beobachtung eines epileptischen Anfalls, gestellt. Wenn die Anamnese bei den „Stroke Mimics“ typisch für eine zerebrale Ischämie war, wurde ein unauffälliges Schädel-MRT für die Diagnose eines „Stroke Mimics“ gefordert. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine multimodale CCT-Untersuchung (Anmerkung: Kontrastmittel; Perfusion, CT-Angiographie) sensitiver ist als ein natives CCT.

Relevanz für die Praxis

Anhand dieser Daten erscheint die i.v. Thrombolyse auch bei den „Stroke Mimics“ sicher. Eine sorgfältige Diagnose ist dennoch unerlässlich, wobei eine multimodale CCT hier hilfreich ist. Es soll auch angemerkt werden, dass die Lyse-rate bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Migräne mit Aura in der Anamnese niedriger ist, da Ärzte und Patienten die Ausfälle auf die Migräne zurückführen [2].



■ Aggressive Medical Treatment with or without Stenting in High-Risk Patients with Intracranial Artery Stenosis (SAMMPRIS): the Final Results of a Randomised Trial

Derdeyn CP, et al. *Lancet* 2014; 383: 333–41.

Abstract

Background: Early results of the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis trial showed that, by 30 days, 33 (14.7 %) of 224 patients in the stenting group and 13 (5.8 %) of 227 patients in the medical group had died or had a stroke (percentages are product limit estimates), but provided insufficient data to establish whether stenting offered any longer-term benefit. Here we report the long-term outcome of patients in this trial.

Methods: We randomly assigned (1:1, stratified by centre with randomly permuted block sizes) 451 patients with recent transient ischaemic attack or stroke related to 70–99 % stenosis of a major intracranial artery to aggressive medical management (antiplatelet therapy, intensive management of vascular risk factors, and a lifestyle-modification programme) or aggressive medical management plus stenting with the Wingspan stent. The primary endpoint was any of the following: stroke or death within 30 days after enrolment, ischaemic stroke in the territory of the qualifying artery beyond 30 days of enrolment, or stroke or death within 30 days after a revascularisation procedure of the qualifying lesion during follow-up. Primary endpoint analysis of between-group differences with log-rank test was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT 00576693.

Findings: During a median follow-up of 32.4 months, 34 (15 %) of 227 patients in the medical group and 52 (23 %) of 224 patients in the stenting group had a primary endpoint event. The cumulative probability of the primary endpoints was smaller in the medical group versus the percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS) group ($p = 0.0252$). Beyond 30 days, 21 (10 %) of 210 patients in the medical group and 19 (10 %) of 191 patients in the stenting group had a primary endpoint. The absolute differences in the primary endpoint rates between the two groups were 7.1 % at year 1 (95 %-CI: 0.2–13.8 %; $p = 0.0428$), 6.5 % at year 2 (–0.5–13.5 %; $p = 0.07$) and 9.0 % at year

3 (1.5–16.5 %; $p = 0.0193$). The occurrence of the following adverse events was higher in the PTAS group than in the medical group: any stroke (59 [26 %] of 224 patients vs 42 [19 %] of 227 patients; $p = 0.0468$) and major haemorrhage (29 [13 %] of 224 patients vs 10 [4 %] of 227 patients; $p = 0.0009$).

Interpretation: The early benefit of aggressive medical management over stenting with the Wingspan stent for high-risk patients with intracranial stenosis persists over extended follow-up. Our findings lend support to the use of aggressive medical management rather than PTAS with the Wingspan system in high-risk patients with atherosclerotic intracranial arterial stenosis.

In der SAMMPRIS-Studie [3] wurde untersucht, ob die Versorgung einer symptomatischen 70–99 % atherosklerotischen intrakraniellen Stenose mit perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) mit einem Stent (Wingspan-Stent) effektiver als eine optimierte konservative Therapie ist. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zur Sekundärprophylaxe, in die Patienten mit TIA oder leichterem Schlaganfall eingeschlossen wurden. Beide Gruppen erhielten eine optimierte konservative Therapie („aggressive medical management“), bestehend aus ASS 325 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d für 90 Tage, sowie ein Management der Risikofaktoren mit einem systolischen RR < 140 mmHg und < 130 mmHg bei Diabetikern und einem LDL-Cholesterin < 181 mmol/l (70 mg/dl). Zudem wurden beide Gruppen in ein Programm zur Lebens-

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Durchschlafen. Durchstarten.^{1, 2, 3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

stilmodifikation eingeschlossen. Die Studie begann im November 2008 und wurde im April 2011 gestoppt, da es in der Interventionsgruppe nach 30 Tagen signifikant häufiger zu einem primären Endpunkt wie Tod oder Schlaganfall kam.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Endergebnisse der Studie nach einem Median von 32 Monaten berichtet. In der Interventionsgruppe erlitten mit 23 % insgesamt signifikant mehr Patienten einen primären Endpunkt als in der konservativen Gruppe (15 %). Auch 30 Tage nach der Intervention zeigte sich kein Vorteil der Intervention (in beiden Gruppen hatten 10 % einen primären Endpunkt in der verbleibenden Studiendauer). Es gab auch keine Subgruppe (wie etwa Basilarisstenose), welche von der Intervention profitierte.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Die Prognose in der konservativen Gruppe war in dieser Studie besser als erwartet. Der Nachteil für die Interventionsgruppe entstand vor allem durch Komplikationen in Zusammenhang mit der Intervention. Der Vorteil für die konservative Gruppe blieb im Beobachtungszeitraum erhalten. Eine optimierte konservative Therapie ist also derselben Therapie plus Versorgung mit Wingspan-Stent überlegen. Ein Behandlungsregime mit doppelter Thrombozy-

ten-Aggregationshemmung für 3 Monate, eine optimierte Behandlung der vaskulären Risikofaktoren sowie Lebensstilmodifikation können also ein Anhaltspunkt für das klinische Vorgehen im Alltag sein.

Literatur:

1. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 1080–4.
2. Wolf ME, Szabo K, Griebel M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76: 1911–7.
3. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333–41.

Korrespondenzadresse:

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



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Associated QTc Prolongation

Beach SR, et al. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 441–9.

Abstract

Objective: To evaluate the association between selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and corrected QT interval (QTc) prolongation via meta-analysis of prospective studies.

Data Sources: PubMed/MEDLINE database (January 1, 1975–August 15, 2012), with additional reports identified using hand searches of reference lists of relevant articles. Key words searched were QT, torsades de pointes, and sudden cardiac death, combined with antidepressants, citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, and fluvoxamine. English-, Spanish-, and German-language articles were included.

Study Selection: Two reviewers independently identified prospective controlled studies in adults that reported data related to QTc intervals prior to and following treatment with SSRIs.

Data Extraction and Synthesis: Three reviewers independently extracted study-level data including population characteristics, method of QTc measurement and treatment and outcome data. Two independent reviewers critiqued study quality. Publication bias was assessed visually using a funnel plot and quantitatively. Heterogeneity was measured using Cochran Q statistic.

Results: Sixteen articles (with 25 distinct data subsets) involving 4,292 patients were included. SSRIs were associated with a dose-dependent increase in QTc interval compared to placebo (+6.10 milliseconds; 95%-CI: 3.47–8.73; $p < 0.001$). Tricyclic antidepressants (TCAs) were associated with a significantly greater QTc increase than SSRIs (TCA prolongation, 7.05 milliseconds; 95%-CI: 3.84–10.27 greater than SSRIs; $p < 0.001$). With respect to specific SSRI agents, citalopram was associated with significantly greater QTc prolongation than sertraline, paroxetine, and fluvoxamine.

Conclusions: SSRIs were associated with a modest but statistically significant increase in the QTc interval, although to a lesser extent than TCAs; this finding was not limited to any single study. Citalopram was associated with more QTc prolongation than most other SSRIs.

Ziel: Das Ziel war es, den Zusammenhang zwischen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und korrigierter QT-Intervall- (QTc-) Verlängerung über die Metaanalyse von prospektiven Studien zu evaluieren.

Datenquellen: Die Daten stammen aus der PubMed/Medline-Datenbank (1. Januar 1975–15. August 2012), zusätzliche Berichte wurden durch händische Durchsuchung von Re-

ferenzlisten der relevanten Artikel identifiziert. Mit folgenden Schlüsselwörtern wurde gesucht: QT, Torsade de Pointes und plötzlicher Herztod kombiniert mit Antidepressiva, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Fluvoxamin. Englisch-, spanisch- und deutschsprachige Artikel wurden eingeschlossen.

Studienauswahl: Zwei unabhängige Gutachter identifizierten prospektiv kontrollierte Studien bei Erwachsenen, die Daten über den Zusammenhang von QTc-Intervallen vor und nach der Behandlung mit SSRIs berichteten.

Datenextraktion und -synthese: Drei Gutachter extrahierten unabhängig voneinander Studien-Level-Daten einschließlich Bevölkerungsmerkmale, Methode der QTc-Messung, Behandlung und Outcome-Daten. Zwei unabhängige Gutachter beurteilten die Studienqualität. Der Publikationsbias wurde visuell (mithilfe eines „Funnel Plots“) und quantitativ bewertet. Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik von Cochran gemessen.

Ergebnisse: 16 Artikel (mit 25 verschiedenen Datenteilmengen) mit 4292 Patienten wurden eingeschlossen. SSRIs sind mit einem dosisabhängigen Anstieg des QTc-Intervalls im Vergleich zu Placebo assoziiert (6,10 Millisekunden; 95%-CI: 3,47–8,73; $p < 0,001$). Trizyklische Antidepressiva (TCA) sind mit einem signifikant größeren Anstieg der QTc als SSRIs assoziiert (TCA-Verlängerung 7,05 Millisekunden; 95%-CI: 3,84–10,27 größer als SSRIs; $p < 0,001$). Im Bezug auf SSRI ist Citalopram mit deutlich größerer QTc-Verlängerung als Sertralin, Paroxetin und Fluvoxamin verbunden.

Fazit: SSRIs wurden mit einem bescheidenen, aber statistisch signifikanten Anstieg des QTc-Intervalls assoziiert, wenn auch in geringerem Ausmaß als TCA. Dieses Ergebnis ist nicht auf eine einzelne Studie beschränkt. Citalopram ist mit einer verstärkten QTc-Verlängerung als die meisten anderen SSRIs verbunden.



■ [QTc Prolongation Induced by Intravenous Sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam]

Scharfetter J, Fischer P. *Neuropsychiatr* 2014; 28: 1–5.

Abstract

Objective: Specific sedation of acute psychotic patients with iv Haloperidol has been repeatedly criticized due to its cardiac risk on the basis of QTc prolongation, cumulating in the fact that iv application is no longer recommended according to the producer. Since Haloperidol still provides the only iv formulation of a high potency neuroleptic medi-

cation, and iv application offers some crucial advantages over other forms of application, we wanted to objectify QTc prolongation of Haloperidol iv as well as QTc prolongation of Prothipendyl iv, a low potency neuroleptic medication for unspecific sedation.

Methods: In our department all treatments with Haloperidol and Prothipendyl iv are ECG monitored and documented following an appointed guideline. Over 3 years all treatments according to this scheme and additionally treatments with Lorazepam iv have been analyzed regarding QTc prolongation. Non-parametric tests have been applied due to missing normal distribution of the data.

Results: 99 patients have been included in the survey. According to the iv medication applied patients have been divided into different subgroups. A significant QTc prolongation compared to the Lorazepam control group could be seen in the Haloperidol/Prothipendyl combination group as well as in the Prothipendyl monotherapy group, but not in the haloperidol monotherapy group. When patients were included, who additionally had received Lorazepam, results did not differ essentially with the exception that the Haloperidol/Prothipendyl combination had a significant greater prolongation than the Haloperidol group.

Conclusions: Our data proves the well known fact that Haloperidol iv causes a pronounced QTc prolongation. However, QTc prolongation by iv Prothipendyl is still more pronounced according to our data. Most potent in producing a QTc prolongation proved a combination of Prothipendyl and Haloperidol, a fact that most likely depicts a dose effect. Since we assume, that there will be continuing need for iv medication with Haloperidol and Prothipendyl in the future, due to lack of arguable alternatives, we recommend safety measures like ECG monitoring not only for Haloperidol, but too for unspecific sedation with iv Prothipendyl.

Die spezifische Sedierung von akut psychotischen Patienten mittels i.v. Gabe von Haloperidol wird aufgrund der kardialen Nebenwirkungen, die auf der QTc-verlängernden Eigenschaft des Medikaments basieren, kritisch gesehen. Diese Entwicklung kumuliert in der Tatsache, dass der Hersteller die i.v. Gabe von Haloperidol nicht mehr empfiehlt. Da Haloperidol weiterhin die einzige i.v.-Formulierung eines hochpotenten Neuroleptikums ist und die i.v.-Gabe in der Akutsituation große Vorteile aufweist, soll die Untersuchung die QTc-Verlängerung von Haloperidol i.v., aber auch von Prothipendyl i.v., einem niedrigpotenten Neuroleptikum zur unspezifischen Sedierung, im Vergleich zu Lorazepam i.v. unter naturalistischen Bedingungen objektivieren.

Alle akuten spezifischen i.v. Sedierungen werden nach einem festgelegten Schema mittels EKG monitiert und dokumentiert. Über einen Zeitraum von 3 Jahren wurden bei jeder nach diesem Schema durchgeführten Intervention die QTc-Zeiten sowie Herzfrequenzen in den EKG-Ausdrucken händisch nachgemessen und die QTc-Zeiten nach der Formel von Bazett berechnet. Da keine Normalverteilung der Stichproben angenommen werden konnte (kleine Stichprobengrößen, schiefe Verteilungen, Ausreißer), wurden verteilungsfreie (nichtparametrische) Tests gerechnet.

99 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Je nach verabreichter i.v.-Medikation wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt. Eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit gegenüber der Lorazepam-Kontrollgruppe zeigte einerseits die Gruppe der Patienten, die sowohl Haloperidol als auch Prothipendyl erhielten, andererseits die Patienten, die nur Prothipendyl i.v. erhielten, nicht aber die Haloperidol-Patienten. Wurden auch die Patienten in die Gruppen mit eingeschlossen, die zusätzlich zur Haloperidol/Prothipendyl-Kombination sowie Haloperidol- und Prothipendyl-Monotherapie auch Lorazepam i.v. erhalten hatten, zeigten sich vergleichbare Signifikanzen, wobei hier auch die QTc-Verlängerung der Haloperidol/Prothipendyl-Kombination gegenüber der Haloperidol-Monotherapie signifikant war.

Die Zahlen zeichnen die bekannte Tatsache der QTc-Verlängerung durch Haloperidol i.v. nach, wobei diese Verlängerung sich allerdings für Prothipendyl i.v. deutlich ausgeprägter zeigt. Eine Kombination aus Haloperidol und Prothipendyl verlängert die QTc-Zeit am stärksten, was vermutlich als Dosisseffekt gewertet werden kann. Aus dieser Sicht ist bei einem Festhalten an der i.v.-Gabe von Haloperidol, wofür es durchaus klinische Gründe gibt, jedenfalls ein EKG-Monitoring angezeigt, welches auch bei einer unspezifischen Sedierung mit Prothipendyl notwendig erscheint.

Relevanz für die Praxis

Die Relevanz der QTc-Zeit-Verlängerungen wurde in den letzten Jahren immer deutlicher herausgearbeitet. Die 2 hier präsentierten Arbeiten tragen zu diesem Themenbereich bei. Ist die korrigierte QT-Zeit (QTc) bei Frauen > 470 ms und bei Männern > 450 ms, spricht man von einem erworbenen Long-QT-Syndrom (klinisch relevante QT-Zeit-Verlängerung). Nicht nur Psychopharmaka sind mit QTc-Zeit-Verlängerungen assoziiert, sondern auch eine Reihe anderer Medikamentengruppen oder auch Elektrolytverschiebungen (z. B. Hypokaliämie) können zu QTc-Zeit-Verlängerungen führen. Es gibt auch angeborene QT-Syndrome.

Da Psychopharmaka wie Antidepressiva, Antipsychotika und Phasenprophylaktika über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, ist es von besonderer Bedeutung, allfällige QTc-Zeit-Verlängerungen mittels EKG zu erfassen, die Patienten aufzuklären und bei Notwendigkeit für zusätzliche pharmakologische Interventionen besonders auf die QTc-Zeit Rücksicht zu nehmen. Im Rahmen der Psychopharmakotherapie ist es von besonderer Bedeutung, die unterschiedlichen Effekte der jeweiligen Präparate auf die QTc-Zeit zu wissen, um eine optimale individuelle Therapie anbieten zu können.

In der aktuellen Metaanalyse von Beach et al. (2014) zeigt sich bei den trizyklischen Antidepressiva (TCA) und den selektiven Serotonin-Antidepressiva (SSRI) eine signifikante QTc-Zeit-Verlängerung, die bei den TCA stärker ausgeprägt ist. Unter den SSRI gibt es ebenfalls Unterschiede: So fand sich bei Citalopram gegenüber anderen SSRI eine stärkere Ausprägung der QTc-Zeit-Verlängerung. In der Aufarbeitung klinischer Daten fanden Scharfetter und Fischer (2014) bei Prothipendyl i.v. eine

stärkere Ausprägung der QTc-Zeit-Verlängerung gegenüber Haloperidol i.v. Eine Kombination beider Präparate führt noch einmal zu einer stärker ausgeprägten QTc-Zeit-Verlängerung. Die Autoren empfehlen hier ein EKG-Monitoring bei i.v.-Gabe. Bei den Antipsychotika gibt es ebenfalls einen breit gefächerten Einfluss auf die QTc-Zeit-Verlängerung, siehe dazu: Aigner M. News-Screen Psychiatrie, J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 42–4; <http://www.kup.at/kup/pdf/12180.pdf>

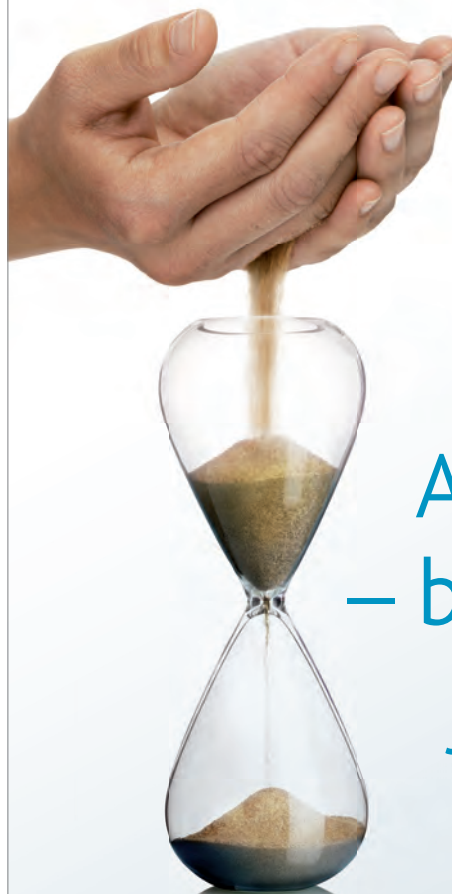
Korrespondenzadresse:

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

Für Ihre Parkinson-Patienten ist die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat

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.



Fachfilm zu Morbus Parkinson mit
Priv. Doz. Dr. Katzenschlager und Univ. Prof. Dr. Poewe

Per QR-Scan oder über vielgesundheit.at
gelangen Sie zum Fachfilm.



Fachkurzinformation nebenstehend

AZILECT® 1 x täglich
rasagilin

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Therapeutic Effects of the Selective Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor Milnacipran on Depressive Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease

Mizukami K, et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 349–52.

Einleitung

Eine besondere Herausforderung in der Behandlung der Depression alter Menschen ist das gleichzeitige Vorliegen einer Alzheimer-Demenz (AD-MD). Rund ein Viertel der Patienten mit AD-MD leidet auch an depressiven Episoden, die eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen. Aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung ist der Einsatz klassischer Trizyklika bei Demenzpatienten sehr kritisch zu sehen. Die Datenlage zur Effektivität von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bei Demenzpatienten mit Depressionen ist inkonsistent. Darüber hinaus verursachen SSRIs trotz ihres sonst günstigen Nebenwirkungsprofils bei alten Patienten oft Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Da SSRIs über das Cytochrom P450 (CYP450) metabolisiert werden, ist auch ein Risiko für Medikamenteninteraktionen gegeben.

Bei Milnacipran handelt es sich um einen selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), der keinerlei postsynaptische Aktivität aufweist. Milnacipran inhibiert kein CYP450-Isoenzym, weshalb das Risiko für Medikamenteninteraktionen im Vergleich zu SSRIs deutlich reduziert ist. Noch liegen kaum Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von SNRIs in der Behandlung von Depressionen bei Alzheimer-Patienten vor. In dieser Pilotstudie sollte einerseits das klinische Profil der Depression bei AD-MD-Patienten und andererseits die Wirkung von Milnacipran auf diese Symptome geklärt werden.

Methode

14 konsekutive AD-MD-Patienten mit einem HAM-D17- („Hamilton Depression Rating Scale“-) Wert > 12 wurden in diese Studie eingeschlossen. Um das Symptomprofil beurteilen zu können, wurden 22 Patienten derselben Altersgruppe mit Depressionen, jedoch ohne Demenz (MDD) ebenfalls inkludiert. Die antidepressive Medikation bestand aus 15 mg oder 30 mg Milnacipran täglich. Bei Nichtansprechen konnte die Milnacipran-Dosis alle 2 Wochen um 15 mg erhöht werden. 10 Patienten aus der AD-MD-Gruppe erhielten eine antidementive Therapie, die während der Studie unverändert fortgesetzt wurde.

Primäre Endpunkte waren die Veränderungen im HAM-D17-, dem MMSE- („Mini-Mental State Examination“-) sowie im GAF- („Global Assessment of Functioning“-) Score.

Ergebnisse

Der durchschnittliche HAM-D17-, MMSE- bzw. GAF-Score bei Studieneingang lag bei 18,0, 19,3 bzw. 34,1 Punkten. Dabei zeigte sich, dass das gesamte HAM-D-Profil bei AD-MD- und MDD-Patienten vergleichbar ist. In beiden Gruppen waren depressive Verstimmung, Interessenverlust und Angst die dominierenden Symptome. Allerdings war der Score für psychomotorische Retardierung in der AD-MD-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt.

In der AD-MD-Gruppe lag die durchschnittliche Maximaldosis von Milnacipran bei 40,4 mg (Range 15–75 mg, diese international gesehen doch eher geringe Dosierung ist dem besonderen Stoffwechsel japanischer Patienten geschuldet). Die mittleren Scores des HAM-D17 und GAF betrugen 5,7 bzw. 54,1 Punkte, was einer signifikanten Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten entspricht ($p = 0,0001$). 11 der 14 AD-MD-Patienten hatten zu Studienende einen HAM-D17-Score von < 7 Punkten. Das bedeutet eine Remissionsrate von 78,6 %. Im Bezug auf den MMSE zeigte sich durch die antidepressive Medikation keine Veränderung.

Durch die Behandlung mit Milnacipran konnten die HAM-D-Domänen depressive Verstimmung, Suizidalität, Interessenverlust, psychomotorische Retardierung, gastrointestinale Symptome, allgemeine somatische Symptome sowie Hypochondrie deutlich verbessert werden. Bei 4 Patienten wurden unerwünschte Wirkungen beobachtet (Tagesmüdigkeit, milde Hypomanie), die jedoch nach Dosisreduktion bzw. Therapieabbruch rasch verschwanden.

Konklusion

Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, dass das Profil der Depression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz vergleichbar jenem von depressiven Patienten ohne Demenzerkrankung ist. Die Daten zeigen weiters, dass Milnacipran die depressive Symptomatik sowie die Funktionalität im Alltag bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und komorbider Depression hochsignifikant verbessert, ohne die antidementive Medikation zu beeinflussen.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Pregabalin Long-Term Treatment and Assessment of Discontinuation in Patients with Generalized Anxiety Disorder

Kasper S, et al. *Int J Neuropsychopharm* 2014; 17: 685–95.

Einleitung

Die generalisierte Angststörung (GAD) ist eine chronische und behinderungsträchtige Erkrankung mit einer geschätzten 12-monatigen Prävalenz von ca. 2 % in Europa [1] und ca. 3 % in den USA [2]. Die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Genesung liegt unter 40 % und bei Patienten mit remittierenden Symptomen gibt es eine hohe Rekurrenz-Wahrscheinlichkeit [3]. Die funktionellen Beeinträchtigungen sind vergleichbar mit jenen bei depressiven Störungen und anderen affektiven Störungen. Bei erfolgloser Behandlung ist die Behinderung ähnlich wie bei chronischen medizinischen Erkrankungen [4].

Es existiert eine Reihe von Therapieoptionen bei GAD, welche selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva umfasst [5]. Eine andere Option in Europa und einigen anderen Ländern ist Pregabalin, das für die Behandlung von GAD bei Erwachsenen zugelassen und als First-Line-Behandlungsoption in den WFSBP-Guidelines inkludiert ist [6]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin bei der GAD-Behandlung wurde in klinischen Kurzzeitstudien (4–8 Wochen) verschiedentlich bewiesen [7, 8]. Aufgrund der Chronizität von GAD sind Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeit-Pharmakotherapie von speziellem Interesse. Während Kurzzeitstudien den Grad der frühen Behandlungsresponse und der initialen Toleranz bewerten, evaluieren Langzeitstudien die Qualifikation von anxiolytischen Behandlungen hinsichtlich der Erhaltung der initialen Response und der Erlangung einer symptomatischen Remission. Weitere wichtige Ziele umfassen die Evaluierung der optimalen Behandlungsdauer und inwieweit der Behandlungsabbruch mit Symptom- und/oder Ängstlichkeitsrekurrenz verbunden ist. Wird Pregabalin abgesetzt, sollte mindestens 1 Woche ausschleichend dosiert werden, um mögliche Entzugssymptome zu minimieren.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der Häufigkeit und der Schwere von Entzugs- und Reboundssymptomen in Verbindung mit Kurz- (12 Wochen) und Langzeitbehandlung (24 Wochen) mit 2 verschiedenen Pregabalin-Dosierungen bei Patienten mit moderater bis schwerer GAD, welche auf eine 6-wöchige akute Behandlung ansprachen.

Methoden und Ergebnisse

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine 24-wöchige Placebo- und Lorazepam-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie zur Evaluierung der Entzugssymptome bei Pregabalin bei der Behandlung von GAD. Das Studiendesign bestand aus einem initialen Screening sowie

einem Baseline-Assessment mit 2 darauf folgenden 12-wöchigen Behandlungsperioden. Geeignete Patienten wurden an der Baseline einer der folgenden Behandlungssequenzen randomisiert zugeteilt: (a) Pregabalin hochdosiert (PHD) gefolgt von PHD, (b) PHD gefolgt von Placebo, (c) Pregabalin niedrig dosiert (PND) gefolgt von PND, (d) PND gefolgt von Placebo, (e) Lorazepam (LOR) gefolgt von LOR oder (f) LOR gefolgt von Placebo. Die Patienten erhielten zuerst 6 Wochen lang eine flexible Dosis von (a) 450–600 mg/d Pregabalin (PHD), (b) 150–300 mg/d Pregabalin (PND) oder (c) 3–4 mg/d LOR. Responder erhielten für weitere 6 Wochen eine Therapie mit einer fixierten Dosierung. Patienten, welche in Periode 2 aufgenommen wurden, erhielten entweder die gleiche fixe Dosierung oder sie wechselten zu Placebo. Nach den beiden Behandlungsperioden gab es jeweils eine Ausschleichwoche sowie 2 Assessments nach der Beendigung der Behandlung: eines unmittelbar nach der Ausschleichwoche und eines 1 Woche nach dem Ausschleichen.

615 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert zugeteilt. 463 Patienten (75,3 %) beendeten Periode 1 und 366 Patienten (59,5 %) Periode 2. Die Patienten waren ca. 42 Jahre alt (Range: 18–65), 60,8 % waren weiblich und 82,4 % weiß. Das durchschnittliche erste Auftreten der GAD-Symptome lag ca. 2,3 Jahre zurück (Range: 0–36,6).

Die Auswirkungen des Therapieabbruchs wurden anhand der Physician Withdrawal Checklist (PWC) evaluiert, welche Auskunft über im Zusammenhang mit dem Therapieabbruch auftretende Symptome gibt. Der Ängstlichkeits-Rebound wurde mittels der Hamilton Anxiety Rating Scale ermittelt. Die Studie war aber nicht ausreichend gepowert, um in diesem Punkt Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Die GAD-Symptome verbesserten sich bei allen Behandlungen und die Verbesserungen blieben über 12 und 24 Wochen aufrecht. Niedrige Level an Entzugserscheinungen waren in allen Behandlungsgruppen evident. In der Subgruppe, bei der die aktive Medikation nach der Periode 1 abgesetzt worden war, traten bei 36,2 % der Patienten unter PHD, bei 32,7 % unter PND und bei 32,7 % unter LOR Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) auf. Bei Patienten, welche eine aktive Behandlung über beide Perioden erhielten, erhöhte sich der PWC-Gesamtscore vom letzten Assessment während der aktiven Behandlung bis zum zweiten Assessment nach Behandlungsende durchschnittlich (95 %-CI) unter (a) 450–600 mg/d Pregabalin um 2,8 (1,6–3,9), (b) 150–300 mg/d Pregabalin um 1,7 (0,7–2,8) und (c) 3–4 mg/d LOR um 2,2 (1,0–3,5). Die Raten des Ängstlichkeits-Rebounds waren bei den Wochen 12 und 24 ebenfalls niedrig (0–6 %).

Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, welche Entzugssymptome nach einer Langzeitbehandlung von GAD mit Pregabalin mit einem prospektiven, randomisierten, doppelblinden, ak-

tiv- und placebokontrollierten Design mit Evaluierungen nach 12 und 24 Wochen untersucht. Die Ergebnisse indizieren, dass es sowohl bei hoch als auch bei niedrig dosierten Respondern, welche die Behandlung über 12 bzw. 24 Wochen fortsetzten, eine niedrige Inzidenz von Entzugssymptomen während einer 2-wöchigen Evaluierung nach jeder Behandlungsperiode gab. Das Fehlen von klinisch bedeutsamen Entzugssymptomen oder Ängstlichkeits-Rebounds bei Pregabalin nach einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung unterstützt eine 1-wöchige Ausschleichphase, um den Potenzialen von Entzugssymptomen oder Ängstlichkeits-Rebounds vorzubeugen.

In der vorliegenden Studie zeigten nicht nur die aktiv behandelten Gruppen ein Beibehalten der Verbesserungen: Auch Patienten, welche nach 12 Wochen zu Placebo wechselten (nach einer Ausschleichphase), zeigten das Beibehalten der Verbesserungen bei einer Evaluierung nach 24 Wochen. Die Möglichkeit, dass Patienten mit einer weniger chronischen GAD-Historie die Verbesserungen durch eine Kurzzeittherapie (12 Wochen) beibehalten, hat bedeutende klinische Implikationen und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine Pregabalin-Behandlung über 12 oder 24 Wochen mit einer darauf folgenden 1-wöchigen Ausschleichphase nicht mit klinisch bedeutsamen Entzugssymptomen oder Ängstlichkeits-Rebounds assoziiert war.

Literatur:

1. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 445–52.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617–27.
3. Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, et al. Characteristics and predictors of full and partial recovery from generalized anxiety disorder in primary care patients. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194: 91–7.
4. Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25: 72–90.
5. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised

anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1199.

6. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 248–312.
7. Kasper S, Herman B, Nivoli G, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 87–96.
8. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771–82.

Fachkurzinformation untenstehend.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Beitrag und zum Inserat auf Seite 223

1) Montgomery SA. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 2139–54.

2) Kasper S, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 87–96.

3) Lyrica® Fachinformation, Stand: Juli 2014

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. 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(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.**

EMG-SEMINAR

im Rahmen des Ausbildungscurriculums
der Österr. Gesellschaft für klinische Neurophysiologie

13.–14. März 2015, Wien

Veranstaltungsort:

Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Rosenhügelstraße 192a

Hauptthemen:

Pathologisches NLG/neuropathisches EMG
Motorneuronenerkrankung und ihre Differenzialdiagnose

Organisation:

OA Dr. Marcus Erdler,
Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Riedelgasse 5

Information:

Gabriele Schneider
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
Tel.: 01/88 000 266
E-Mail: gabriele.schneider@wienkav.at

**Zur Schlaganfallprophylaxe
bei Patienten mit Vorhofflimmern***

**ELIQUIS®
VERBINDET BEIDES**

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion
von Schlaganfällen/systemischen Embolien
und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}

ÜBERLEGENHEIT

bei
Schlaganfällen/
systemischen
Embolien
vs. Warfarin¹

Eliquis®
Apixaban

ÜBERLEGENHEIT

bei
schweren
Blutungen
vs. Warfarin^{1†}

ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).²

* Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

† Schwere Blutungen und Gesamtmortalität waren die wichtigsten sekundären Endpunkte in der ARISTOTLE-Studie und sind entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet worden, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. 432AT14PR06430-02, 10/2014; EU-061-14/1/19.08.2014

Fachkurzinformation siehe Seite 243



Bristol-Myers Squibb



Rasagilin (Azilect®): Behandlungsoptionen bei M. Parkinson

H. Leitner

■ Einleitung

Mit L-Dopa, Dopaminagonisten, COMT-Hemmern und MAO-B-Hemmern steht eine breite Palette an Arzneimitteln zur Behandlung des M. Parkinson zur Verfügung. Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft (ÖPG) vom 16.–18. Oktober 2014 referierten Experten über die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien sowie den Stellenwert von Rasagilin in frühen und späten Stadien des M. Parkinson.

Der M. Parkinson ist eine progredient verlaufende Erkrankung. Fortgeschrittene Stadien sind gekennzeichnet durch das Auftreten von motorischen Komplikationen, Freezing und von Stürzen. „Die fortgeschrittene Parkinson-Krankheit ist aber mindestens so stark durch nichtmotorische Komplikationen wie Demenz, Psychosen, Schlafstörungen oder Dysautonomie belastet“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck. Er führte aus, dass laut randomisierten kontrollierten Studien 16 % der Patienten unter initialer L-Dopa-Therapie nach 9 Monaten und zwischen 30 und 40 % der Patienten nach 2 Jahren motorische Fluktuationen und Dyskinesien entwickeln. Etablierte Risikofaktoren sind frühzeitiger Erkrankungsbeginn, hohe Dosen von L-Dopa sowie lange Behandlungsdauer. Eine rezente Untersuchung kam jedoch zu dem Schluss, dass weniger die Dauer der L-Dopa-Behandlung als die Erkrankungsdauer für das Entstehen motorischer Komplikationen von Bedeutung ist [1].

Während für die pharmakologische Behandlung motorischer Fluktuationen unter L-Dopa mit Dopaminagonisten, L-Dopa enteral oder oral als lösliche Tabletten, COMT-Hemmern und MAO-B-Hemmern eine ganze Reihe von Optionen zur Verfügung steht, gibt es hinsichtlich der Behandlung von Dyskinesien nur für Amantadin klinische Evidenz [2]. Sowohl mittels Dopaminagonisten, COMT-Hemmer als auch MAO-B-Hemmer lassen sich die täglichen OFF-Zeiten deutlich reduzieren. Die kontinuierliche Medikamentenzufuhr, wie etwa durch intestinale L-Dopa- oder subkutane Apomorphin-Infusion, stellt laut Poewe eine weitere Eskalation der Therapie motorischer Fluktuationen dar. Nichtinvasiv ist die kontinuierliche Abgabe von Rotigotin mittels transdermalem Pflaster.

■ Nichtmotorische Symptome

„Wesentlich für die Prognose und das Gesamtausmaß der Behinderung sind die nichtmotorischen Komplikationen, wie beispielsweise die Demenz, die der wichtigste Grund für Pflegeheimweisungen und Mortalität ist. Leider verfügen wir nur über geringe Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien als Basis für Behandlungsentscheidungen“, so Poewe.

Wirksame Therapien nichtmotorischer Symptome laut eines Reviews der MDS (Movement Disorder Society) [3] sind:

- Depression: Pramipexol, Nortriptylin, Desipramin, Venlafaxin
- Demenz: Rivastigmin
- Psychose: Clozapin
- Obstipation: Macrogol
- Siallorrhoe: Glycopyrrrolat, Botulinumtoxin A und B

Für die Behandlung orthostatischer Hypotonie, neurogener Blasenstörung, erektiler Dysfunktion, Fatigue und Insomnie liegt nur ungenügende Evidenz vor. „In diesen Fällen sind komplexe, pragmatische Therapien und die individuelle Kunst der Parkinson-Therapeuten gefragt“, schließt Poewe.

■ MAO-B-Hemmung

Rasagilin ist ein irreversibler MAO-B-Hemmer. „Er ist bei frühem M. Parkinson als Monotherapie wirksam, gut verträglich und mit 1 mg 1× täglich einfach zu dosieren. Bei fortgeschrittener Erkrankung führt er bei Patienten mit Fluktuationen, unabhängig von einer bereits etablierten Therapie mit Entacapon oder einem Dopaminagonisten, zu einer Verkürzung der OFF-Dauer“, fasst Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, die wesentlichsten Eigenschaften von Rasagilin zusammen.

Die Monoaminoxidase-B (MAO-B) ist ein Dopamin abbauendes Enzym, das insbesondere in jenen Regionen des Striatums wirksam ist, in denen dopaminerge Degeneration im Rahmen eines M. Parkinson stattfindet. „Rasagilin bindet kovalent an MAO-B, was bedeutet, dass die Aktivität des gebundenen Rasagilin-Moleküls erst dann verloren geht, wenn das MAO-B-Molekül abgebaut wird. Daraus ergibt sich eine sehr lange Wirkdauer“, erklärt Pirker. Metabolisiert wird Rasagilin zu R-Aminoindan, eine Substanz, für die neuroprotektive Effekte diskutiert werden.

■ Therapie des frühen M. Parkinson

Die erste große Studie, in der die Wirkung einer Monotherapie mit Rasagilin bei frühem M. Parkinson untersucht wurde, war die TEMPO-Studie [4]. Nach 6 Monaten führte die Therapie mit Rasagilin im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung der Motorik um 3–4 Punkte im gesamten UPDRS-Motorscore. Patienten, die während der ersten 6 Monate in der Placebogruppe waren, erhielten während des 2. Halbjahres der Studie ebenfalls Rasagilin, konnten den Vorteil der Patienten, die während der gesamten Studiendauer das Verum erhalten hatten, jedoch nicht aufholen. Dies war ein Hinweis auf eine neuromodulierende Wirkung des MAO-B-Hemmers.

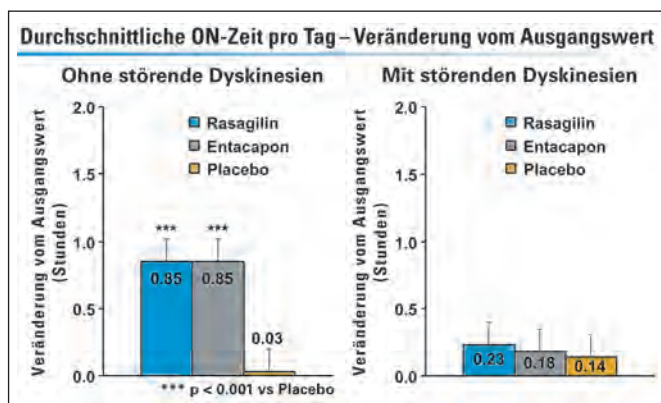


Abbildung 1: Rasagilin und Entacapone erhöhen die tägliche ON-Zeit [9]. © Lundbeck

Rasagilin bei motorischen Fluktuationen

In den beiden Studien PRESTO [5] und LARGO [6] wurde Rasagilin bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson unter L-Dopa-Therapie mit motorischen Fluktuationen untersucht. Rasagilin 1 mg führte dabei im Vergleich zu Placebo zu signifikanten Verlängerungen der täglichen ON-Zeiten um etwa 1 Stunde, die in der LARGO-Studie vergleichbar mit jenen unter Entacapone-Therapie waren (Abb. 1). Darüber hinaus konnte unter Rasagilin auch eine signifikante Verbesserung der Motorik im ON beobachtet werden.

Post-hoc-Analysen der Daten dieser beiden Studien haben auch gezeigt, dass die Wirkung von Rasagilin auf die Fluktuationen völlig unabhängig davon ist, ob der Patient gleichzeitig mit einem COMT-Hemmer oder einem Dopaminagonisten behandelt wird [7].

Rezent wurden die Ergebnisse der ANDANTE-Studie publiziert, in der die Wirksamkeit von Rasagilin als Add-on bei Patienten mit frühem M. Parkinson nach initialer Monotherapie mit einem Dopaminagonisten evaluiert wurde [8]. „Es konnte dabei eindeutig belegt werden, dass Rasagilin zusätzlich zu einem Dopaminagonisten zu einer Verbesserung der gesamten Parkinson-Symptomatik führt, sowohl die Motorik als auch die Aktivitäten des täglichen Lebens betreffend“, fasst Pirker die ANDANTE-Resultate zusammen.

Praktische Therapieaspekte

Ein Problem der unspezifischen MAO-Hemmung bzw. der irreversiblen MAO-A-Hemmung ist der so genannte „Cheese-Effekt“. Bei gleichzeitiger Einnahme eines irreversiblen

MAO-A-Hemmers und des Amins Tyramin, das in verschiedenen Nahrungsmitteln, wie etwa in fermentiertem Käse, enthalten ist, kommt es zu einer massiven Freisetzung von Noradrenalin und damit zu einem Anstieg des Blutdrucks, der bis zur hypertensiven Krise führen kann. „Es konnte in Studien jedoch ganz klar gezeigt werden, dass MAO-B-Hemmer keinen ‚Cheese-Effekt‘ auslösen [9]. Es gibt überhaupt keine Diätrestriktionen bei der Einnahme von Rasagilin“, beruhigt Pirker.

Nicht kombiniert werden sollte Rasagilin mit anderen MAO-Hemmern, mit Johanniskrautpräparaten und Pethidin. Kombinationen mit Fluoxetin und Fluvoxamin sollten vermieden werden und auch bei der Kombination mit anderen Antidepressiva ist Vorsicht geboten. Grund für die Meidung der Kombination mit Antidepressiva ist das Risiko für ein Serotonin-Syndrom. Pirker macht jedoch darauf aufmerksam, dass das Risiko für ein Serotonin-Syndrom extrem gering ist. Dessen Therapie besteht im Absetzen der Medikation.

Quelle:

Satellitensymposium von Lundbeck Austria GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft, 17. Oktober 2014, Baden bei Wien.

Literatur:

1. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014; 137: 2731–42.
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. 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.
4. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937–43.
5. 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.
6. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, 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.
7. 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.
8. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, et al. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1028–34.
9. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 295–309.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

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

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

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

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

Weitere Informationen:

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



Fachkurzinformation zu obenstehendem Beitrag und zum Inserat auf Seite 229

REL PAX® 20 mg – Filmtabletten/REL PAX® 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:** REL PAX wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** REL PAX 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: NO2C 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.**

Apixaban: Ja, zweimal täglich!*

Bericht: Dr. Anita Kreilhuber

Therapieadhärenz ist unabdingbare Voraussetzung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten. Dosisschemata mit zweimal täglicher Verabreichung scheinen Einnahmefehler eher zu verzeihen als solche mit einmal täglicher Gabe.

Direkte, nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (DOAKs) haben die Insultprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) wesentlich vereinfacht. Ohne regelmäßige Laborkontrollen und ohne Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel ist mit einer guten Wirkung und einem kalkulierbaren Blutungsrisiko zu rechnen. Doch was, wenn der Patient auf die eine oder andere Tablette vergisst, zusätzliche Dosen einnimmt oder gar ein paar Tage „Drug-Holidays“ macht? „Bei manchen Medikamenten macht dies wenig aus, bei anderen sehr viel“, betonte **Univ.-Prof. Dr. Bernhard Vrijens**, Wissenschaftlicher Leiter MWV Healthcare und Biostatistiker an der Universität

Liège, Belgien, im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung[#]. „Wie bei Vitamin-K-Antagonisten (VKA) kann auch bei DOAKs die inkorrekte Einnahme eine erhöhte Blutungsgefahr beziehungsweise ein erhöhtes Insultrisiko nach sich ziehen.“

Entsprechende Aufklärung und Information sind daher wichtig; ebenso ein möglichst einfaches Therapieschema. Prof. Vrijens verwies auf Studienergebnisse, wonach die Therapieadhärenz indirekt mit der Einnahmefrequenz korreliert [1, 2]. Doch selbst bei Präparaten, die täglich nur einmal eingenommen werden müssen, passieren Fehler, und zwar sogar dann, wenn die Patienten absolut kooperativ sind. Therapieadhärenz dürfe daher nicht nur bewusste Fehleinnahmen berücksichtigen, sondern auch die Auswirkungen, die unabsichtliche Einnahmefehler auf die Pharmakokinetik und -dynamik des Wirkstoffs haben [3]. Präparate mit einmal täglicher Gabe haben zwar bezüglich der Persistenz (Beibehalten einer Therapie) leicht die Nase vorne, bezüglich der klinischen Auswirkungen einer inkorrekten Einnahme könnten freilich – bei kurzer Halbwertszeit – Präparate mit zweimal täglicher Einnahme zuverlässiger sein

[3]. Prof. Vrijens: „Wird bei ein und demselben Präparat die Tagesdosis auf einmal eingenommen, so hat der Ausfall einer einzigen Dosis ähnliche Auswirkungen auf den Wirkspiegel, wie sie bei Aufteilung der Tagesdosis auf 2 Einzeldosen erst nach dem konsekutiven Ausfall von 2–3 Dosen auftreten würden. Die zweimal tägliche Einnahme scheint also Einnahmefehler eher zu verzeihen.“

Literatur:

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296–310.
2. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. Am J Manag Care 2012; 18: 139–46.
3. Comté L, Vrijens B, Tousset E, et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 549–58.

Weitere Informationen:

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

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

* Auszug aus Cardio News Austria 5/2014

[#] „Direkte orale Antikoagulation – eine interdisziplinäre Betrachtung“, Satellitensymposium der Firmen Pfizer/BMSlässlich der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, 28.–31. Mai 2014, Salzburg

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 239

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.

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis® 2,5 mg und Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. : Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2014. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Pram[®] hat jetzt eine Schwester: Pramulex[®]

Das Markengenerikum Pramulex[®] reiht sich ab 01.11.2014 neben Pram[®] – Österreichs Citalopram Nr. 1 [1] – in das breite Antidepressiva-Portfolio von Gerot Lannach ein [2].

Wussten Sie, dass Arzneimittel mit Markennamen von Patienten als wirksamer eingestuft werden als markenlose Generika [3]? Besonders Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigen eine schlechte Compliance, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls wesentlich erhöht wird. Ausschlaggebend für die Therapietreue ist neben der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung auch das Vertrauen in die Behandlung [4, 5].

Neue Therapieoptionen

Mit insgesamt 4 Wirkstärken (5, 10, 15 und 20 mg) in der Grünen Box bietet das Markengenerikum Pramulex[®] vielfältige Behandlungsmöglichkeiten für Ihre Patienten [2]:

- Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg Escitalopram für alle Anwendungsgebiete (Depression, Panikstörung, soziale Angststörung, generalisierte Angststörung und Zwangsstörung). Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann eine Erhöhung der Tagesdosis notwendig sein: Mit Pramulex[®] 15 und 20 mg Filmtabletten stehen 2 neue Wirkstärken in der Grünen Box für die 1× tägliche Einnahme von höheren Dosierungen zur Verfügung [6].



Pramulex[®]

Escitalopram

- Die Teilbarkeit der Pramulex[®] 15 mg Filmtablette ergibt eine weitere neue Wirkstärke von 7,5 mg. Diese Zwischendosierung ermöglicht das Auftreten in kleinen Dosisstufen und bietet eine weitere Behandlungsoption in der Erhaltungstherapie (besonders für Patienten > 65 Jahre oder Personen mit eingeschränkter Leberfunktion) [6].

Bioäquivalent, ökonomisch, verträglich

Die laktosefreien Pramulex[®] Filmtabletten stehen ab 01.11.2014 in der Grünen Box als bioäquivalente Alternative zum Erstanbieter in **2 bewährten (5 und 10 mg) und 2 neuen (15 und 20 mg) Wirkstärken** zur Verfügung (je 14 und 30 Stk.). Die Teilbarkeit in dosisgleiche Hälften (10, 15 und 20 mg) bietet eine **zusätzliche Zwischenstärke (7,5 mg)** und die Möglichkeit einer **besonders ökonomischen Verordnung** [2, 6].

Literatur:

1. IMS DPMÖ Citalopram, 06/2014.
2. Geplante Veröffentlichung im WVZ 11/2014.
3. Hoefert HW. Psychologie in der Arztpraxis. Hogrefe Verlag GmbH & Co KG, 2010.
4. Kasper S, Lehofer M, Doering S, et al. Depression – Medikamentöse Therapie. ClinCum Neuropsych; Sonderausgabe November 2012.
5. Höflich A, et al. DFP-Literatur: Unipolare Depression, Diagnose und Therapie. Neuropsych 2013; 4: 14–20.
6. Fachinformation Pramulex[®] Filmtabletten, 07/2014.

Fachkurzinformation siehe Seite 249.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. (FH) Heidrun Valencak

Tel.: 03136 / 825 77 - 211

E-Mail:

heidrun.valencak@gl-pharma.at

Calmolan® retard: Den Alltag unter Kontrolle

Bioäquivalent und ökonomisch:
Seit 01.02.2014 steht mit Calmolan® retard Pramipexol in retardierter Form als Markengenerikum zur Verfügung – bioäquivalent zum Erstanbieter 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 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



Calmolan® retard

Pramipexol

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!

Literatur:

1. WVZ 10/2014.
2. Fachinformation Calmolan® retard (Stand 08/2013) bzw. Calmolan® (Stand 09/2013).

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. (FH) Heidrun Valencak

Tel.: 03136 / 825 77-211

E-Mail:

heidrun.valencak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Beitrag

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 Vorichtsmaßnahmen 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 Vorichtsmaßnahmen 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

Die Einsatzmöglichkeiten moderner Depot-Antipsychotika: Abilify Maintena® erweitert Österreichs Therapielandschaft

Anlässlich des Launches des neuen Depot-Antipsychotikums Abilify Maintena® trafen sich Österreichs führende Experten auf dem Gebiet der Depotmedikation zu einem Gespräch über die Einsatzmöglichkeiten des neuen Depot-Antipsychotikums Abilify Maintena®.

Die Veranstaltung begann mit einer Begrüßung des Gastgebers **DI Harald Bichler**, Geschäftsführer von Lundbeck Austria: „Wir freuen uns sehr, dass wir mit Abilify Maintena® ein sehr gut verträgliches und wirksames Depot-Antipsychotikum anbieten können und dass dieses Präparat in der Grünen Box ist. Depot-Antipsychotika haben enorme Vorteile für den Arzt und den Patienten, denn sie stellen sicher, dass der Patient konstant mit dem Wirkstoff versorgt wird und somit das Risiko für Rezidive oder Re-Hospitalisierungen verringert wird.“

Experten zeigen Relevanz der Depotverabreichung auf

Univ.-Prof. Dr. W. Wolfgang Fleischhacker von der Univ.-Klinik für Biologische Psychiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck empfindet die Einführung des neuen Depotpräparats als wichtige neue Option in der Langzeitbehandlung der Schizophrenie: „Es ist sehr hilfreich, dass wir mit Abilify Maintena® den gut etablierten Wirkstoff Aripiprazol jetzt auch als Depot verabreichen können. Das Verträglichkeitsprofil ist vergleichbar mit der oralen Darreichungsform von Abilify® und zeigt gute Wirksamkeit in der Akut- und Langzeitbehandlung der Schizophrenie.“

Univ.-Prof. Dr. W. Wolfgang Fleischhacker präsentierte als Principal Investigator der europäischen Zulassungsstudie dem anwesenden Fachpublikum genauere Daten zur Wirksamkeit und guten Verträglichkeit von Abilify Maintena® und plädierte in seinem Vortrag für den vermehrten Einsatz moderner Depot-Antipsychotika.

Aspekte aus der Praxis

Nach dem Einführungsvortrag von Univ.-Prof. Dr. Fleischhacker widmete



Abbildung 1: (v.l.n.r.) Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Fleischhacker, MR Dr. Albert Wuschitz, DI Harald Bichler (Geschäftsführer Lundbeck Austria), Prim. Dr. Robert Stetter, Prim. Dr. Georg Psota.

sich eine Podiumsdiskussion den Vor- und Nachteilen der Depotbehandlung.

MR Dr. Albert Wuschitz, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie aus Wien, hob hervor, dass es sich bei der Verabreichung von Depot-Antipsychotika um eine medizinische Tätigkeit handelt, die zu den klassischen psychiatrischen Behandlungen zählt: „Die Psychiaterinnen und Psychiater sollen sich nicht von der Psychiatrie als medizinische Disziplin verabschieden. Die Verabreichung von Depotinjektionen stellt eine medizinische Behandlung dar.“

Prim. Dr. Robert Stetter, Leiter der Psychiatrischen Abteilung für Forensische Psychiatrie des Landesklinikums Mauer/Amstetten, erweiterte die Diskussion um Aspekte der Anwendung in der forensischen Psychiatrie: „Die Forensische Abteilung wird erst dann gerufen, wenn vorher etwas in der Therapie nicht bestmöglich verlaufen ist und dies letztendlich zu einem Fortschreiten der psychischen Erkrankung einhergehend mit aggressivem Verhalten, führte. Wir sehen dann die langen Krankengeschichten und alles, was dazu geführt hat, dass die Medikation nicht optimal angewendet wurde, wodurch es zu einer Verschlechterung des Zustandes des Patienten kam. Wenn in der Praxis Depots schon früher und häufiger angewendet würden, dann hätten wir in der Forensik weitaus weniger Patienten. Dies würde ich im Sinne der Patienten absolut begrüßen.“

Prim. Dr. Georg Psota, Chefarzt der Psychosozialen Dienste Wien, ist schon

seit Beginn seiner psychiatrischen Laufbahn ein großer Verfechter der Depot-Medikation: „In den 80er- und 90er-Jahren habe ich im Psychosozialen Dienst zahlreiche Patienten mit Depot-Medikation behandelt. Damals war ich jemand, der immer auch die Alternative der oralen Medikation ansprach; heute scheint es mir umgekehrt notwendig, die alternative Möglichkeit der neuen Depotmedikationen explizit anzusprechen. Ich bin der Meinung, dass Abilify Maintena® für eine ganze Reihe von Patienten eine wirklich große Chance ist. Eine Depotverabreichung führt nicht nur dazu, dass die Misstrauensfrage ‚Haben Sie Ihre Medikamente genommen?‘ nicht mehr länger das Arzt-Patienten-Verhältnis belastet, sondern das Misstrauen auch im familiären Setting wegfällt. Allein dies erleichtert das Leben der Angehörigen und der Betroffenen enorm.“

Die anwesenden Ärzte waren sich einig, dass Abilify Maintena® als Depotmedikation eine sehr gute Erweiterung der Therapieoptionen bei Schizophrenie ist und besonders die signifikante Reduktion von Rezidiven und Re-Hospitalisierungen eine Stärke der Substanz Aripiprazol ist [1, 2]. Auch die Notwendigkeit eines frühen Einsatzes von Abilify Maintena® wurde betont. Prim. Dr. Georg Psota erklärte: „Der Einsatz von Abilify Maintena® ist für mich vor allem bei frühen Diagnosen sinnvoll, da jede Psychose das soziale Funktionsniveau negativ beeinträchtigt. Möglichst früh therapeutisch zu intervenieren, kann für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend sein.“

Über Abilify Maintena®

Abilify Maintena® sollte 1× monatlich angewendet werden. Das Depot wird vom Arzt intramuskulär injiziert – abwechselnd in beide Glutealmuskeln. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis für Abilify Maintena® beträgt 400 mg, eine Dosistitration ist nicht erforderlich. Nach der 1. Injektion sollte die Behandlung mit 10–20 mg oralem Aripiprazol für 14 aufeinanderfolgende Tage fortgesetzt werden, um die therapeutische Konzentration zu Beginn der Therapie aufrechtzuerhalten. Bei Patienten, die noch nie Aripiprazol erhalten haben, muss vor Beginn der Behandlung die Verträglichkeit von oralem Aripiprazol gegeben sein.

Abilify Maintena® ist seit 1. September 2014 in der Grünen Box.

Über Abilify®

Der Wirkstoff von Abilify®, Aripiprazol, ist ein Dopamin-Serotonin-System-Modulator mit partiell agonistischer Wirkung am Dopamin-D2-Rezeptor und

Serotonin-5-HT1A-Rezeptor und antagonistischer Wirkung am Serotonin-5-HT2A-Rezeptor. Die orale Darreichungsform von Abilify® ist EU-weit seit 2004 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen.

Über Lundbeck

Lundbeck ist ein internationales Pharmaunternehmen. Der Sitz der Zentrale befindet sich in Kopenhagen. Lundbeck ist die einzige forschende Pharmafirma, die sich ausschließlich auf den Bereich Psychiatrie spezialisiert hat. Lundbeck beschäftigt weltweit ca. 5300 Mitarbeiter. 75 % der Lundbeck-Aktien befinden sich im Besitz der Lundbeck-Stiftung, deren Stiftungszweck die Förderung der medizinischen Forschungsaktivitäten ist. 20 % des Gesamtumsatzes werden in die klinische Forschung investiert.

Lundbeck und Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Lundbeck und Otsuka haben mit einer Kooperationsvereinbarung ihre weltweite Zusammenarbeit in den Bereichen

Forschung und Entwicklung sowie Vermarktung verstärkt. Dies wird in Zukunft neue Therapieoptionen für psychische Erkrankungen ermöglichen.

Literatur:

1. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *B J Psychiatry* 2014; 205: 135–44.
2. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *J Med Econ* 2013; 16: 917–25.

Weitere Informationen:

Lundbeck Austria GmbH
Mag. Sylvia Schiner
Tel.: 0664 8000 741
E-Mail: syku@lundbeck.com

Die Kombi bringt's!

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

Inwiefern profitieren Patienten von einer Kombinationstherapie mit Azilect®?

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

Auch die tägliche On-Zeit ohne Dyskinesien wird durch eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Azilect® signi-



fikant 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. Thébaud JJ, Guillaume M, Levy R, 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, Brooks DJ, Melamed E, 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
Tel.: 0664 8000 741
E-Mail: syku@lundbeck.com

▼ 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:** Kapselhülle: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid × 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 × 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

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-HT_{1D}-Agonisten (Sumatriptan ...); in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Dieses Medikament darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden: in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern; bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. **Warnhinweis:** Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. **Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte 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.

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** **Wirkstoff:** 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen 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 Nierenfunktions Einschränkung (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 Thrombolysen oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, 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.

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

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

Pramulex 5/10/15/20 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 5/10/15/20 mg Escitalopram (als Oxalat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E470b); Tablettenfilm: Hypromellose (E464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie), Behandlung von generalisierter Angststörung, Behandlung von Zwangsstörungen. Pramulex wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. Eine Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms. Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem langen QT-Syndrom kontraindiziert. Die Kombination von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. **ATC-Code:** N06AB10. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 14 und 30 Tabletten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 07/2014

Pram 10 mg-Filmtabletten. Pram 20 mg-Filmtabletten. Pram 40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 10/20/40 mg Citalopram als Hydrobromid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol, mikrokristalline Zellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** Depressive Störungen und Zustände verschiedenen Schweregrades, verschiedener Ätiologie und Symptomatologie auch im höheren Lebensalter (Altersdepression) sowie die Vermeidung von Rückfällen/Reziden; depressive Verstimmungen bei dementiellen Störungen; Angst- und Panikstörungen, Phobien, Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie; Zwangsstörungen (OCD = Obsessive Compulsive Disorder). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Citalopram oder einen der sonstigen Bestandteile; Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer) – in einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Pram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA) z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Pram begonnen werden; Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks; Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert; Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern; Kombination mit Pimozid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer; **ATC-Code:** N06AB04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 14 und 28 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: 11.2012

Pramulex®

Escitalopram

Pram® hat jetzt eine Schwester

Österreichs günstigstes Escitalopram!¹
Sie sparen bis zu € 38,-/Monat!²

Mehr als 4 Pramulex®-Einstellungen
zum Preis einer Cipralext®-Einstellung²



Neu: Alle Wirkstärken
(5, 10, 15, 20 mg)
in der **Grünen Box**

Pram® (Citalopram)
Schon bisher die
Nr. 1 in Österreich!³

Servus Österreich!

GEROT LANNACH

Fachkurzinformation siehe Seite 249

01/11.2014

¹ WVZ 11/2014, Preisvergleich (KP) auf Tablettenbasis aller erhältlichen Escitalopram-Präparate in der Grünen Box (5/10/15/20 mg) ² WVZ 11/2014, Preisvergleich (KP) auf Tablettenbasis: Cipralext® 20 mg (28 Stk., NoBox) vs. Pramulex® 20 mg (30 Stk.) ³ IMS DPMÖ Citalopram, meistverkauftes Citalopram MAT 07/2014 (in EI)