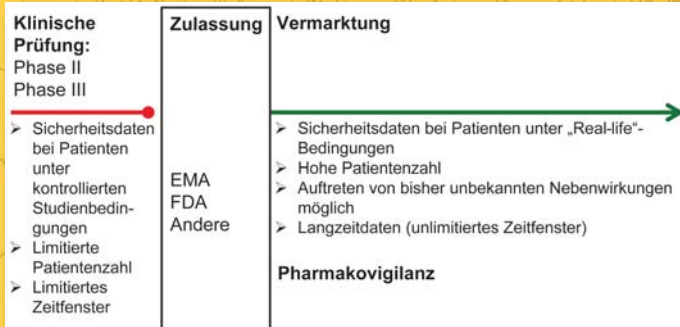


Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Multiple Sklerose – Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen

R. Weißert

NEUROCHIRURGIE

Dekompressive Kraniektomie in der Neurotraumatologie

J.-V. Anton, P. A. Winkler

PSYCHIATRIE

Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung

M. Rainer, C. Krüger-Rainer

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Terminkalender

Für Sie gelesen

Pharma-News

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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



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. IXINS1014

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Schuselkagasse 8, 1150 Wien, T +43 (0)1 982 33 99, office@germania.at, www.germania.at, www.ixel.at

 **GERMANIA**
PHARMAZEUTIKA

Inhalt

NEUROLOGIE

- Multiple Sklerose – Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen** 95
R. Weißert

NEUROCHIRURGIE

- Dekompressive Kraniektomie in der Neurotraumatologie** 103
J.-V. Anton, P. A. Winkler

PSYCHIATRIE

- Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung** 111
M. Rainer, C. Krüger-Rainer

RUBRIKEN

- News-Screen Neurologie** 119
News-Screen Psychiatrie 121
Buchbesprechung 123
Terminkalender 124
Für Sie gelesen 125
Pharma-News 126
Impressum 102

Titelbild: Darstellung der Phasen zur Gewinnung von Sicherheitsdaten. Aus: Weißert R., S. 96, Abb. 1.

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

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:
K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inset auf der gegenüberliegenden Seite

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

GILENYA® ...

Make the first switch count!



GILENYA®, die 1x tägliche orale RRMS-Therapie mit

-  starker Wirkung in allen NEDA-4 Parametern der MS-Aktivität¹
-  reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten²
-  guter Verträglichkeit und Sicherheit³



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369

Fachkurzinformation siehe Seite 133

References:

1. Kappos L et al. NEJM 2010; 362:387-401
2. Singer BA. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(6):589-602
3. Kappos L et al. Neurology 2015; 84:1582-1591

Multiple Sklerose – Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen

R. Weißert

Kurzfassung: Anfang 2014 wurden die neuen Substanzen Teriflunomid, Dimethylfumarat und Alemtuzumab für die Behandlung schubförmiger Verläufe der Multiplen Sklerose (MS) von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen und sind nun in Österreich und Deutschland auf dem Markt verfügbar. Bisher liegen zu den Präparaten noch keine langfristigen Sicherheitsdaten vor. Bei Teriflunomid sind Lebererkrankungen als schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten. Patienten mit einer Hypertonie sollten Teriflunomid nicht erhalten. Bei Dimethylfumarat sind bisher, außer einem Fall mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. Alemtuzumab führt bei bis zu 40 % der behandelten Patienten zu einer Schilddrüsenerkrankung, etwa 3 % der Patienten erkranken an einer idiopathischen Thrombozytopenie (ITP) und sehr selten sind Glomerulonephritiden aufgetreten. Darüber hinaus muss mit dem Auftreten von Tumoren wie Melanomen sowie mit schwerwiegenden Infektionen gerechnet werden. Keine der neuen Substanzen darf in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die Pharmakovigilanz, die in den nächsten Jahren erfolgen wird, ist sehr wichtig, um das langfristige Sicherheits-

risiko der neuen Substanzen zu evaluieren. Da die medikamentöse Therapie der MS in der Regel eine lebenslange Therapie ist, muss das Langzeitrisiko sequenzieller Gaben unterschiedlicher Substanzen evaluiert werden. Es ist wichtig, die jetzt zur Verfügung stehenden MS-Therapeutika mit Bedacht zu wählen. Bisher können keine befriedigenden Aussagen in Bezug auf die langfristige Sicherheit der neuen Substanzen getroffen werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Pharmakotherapie, Pharmakovigilanz, Sicherheit, Schwangerschaft, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Alemtuzumab

Abstract: Multiple Sclerosis – Risks and Benefits of New Anti-Inflammatory Drugs. The new drugs teriflunomide, dimethylfumarate, and alemtuzumab have recently been approved for relapsing forms of multiple sclerosis (MS) by the European Medicines Agency (EMA) and are marketed in Austria and Germany. So far there is no data regarding the long-term safety risk of these drugs. Regarding severe side effects, treatment with teriflunomide can lead to severe liver disease. Patients with

hypertonia should not receive teriflunomide. The treatment with dimethylfumarate has not resulted in severe side effects, except one case of progressive multifocal leukoencephalopathy. Alemtuzumab leads in 40 % of treated patients to thyroid disease during the first 3 years, about 3 % of patients developed idiopathic thrombopenic purpura (ITP), and there are rare cases with glomerulonephritis. In addition, there is the risk for development of neoplasias like melanomas and severe infections. None of the new drugs can be given during pregnancy. Pharmacovigilance will be very important during the next years to assess the long-term safety risk of these new drugs. Due to the fact that the therapy of MS with therapeutics is presently a lifelong therapy, the long-term risk of sequential medications needs to be evaluated. It is of importance to select the available drugs with care. Up to now, no satisfying conclusions can be made in regard to the long-term safety risk of these novel drugs. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (3): 95–101.**

Key words: multiple sclerosis, pharmacotherapy, pharmacovigilance, safety, pregnancy, teriflunomide, dimethylfumarate, alemtuzumab

■ Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) [1]. Durch immunologisch vermittelte Vorgänge kommt es zu Läsionen, vornehmlich in der weißen, aber auch in der grauen Substanz des ZNS. Das Auftreten der Läsionen ist mit neurologischen Ausfällen verbunden. Die MS verläuft bei etwa 85 % der Betroffenen zuerst schubförmig („relapsing-remitting MS“ [RR-MS]), gefolgt von einer sekundär chronisch-progredienten Phase („secondary chronic progressive MS“ [SP-MS]). Auch in dieser Phase können noch Schübe auftreten („relapsing secondary chronic progressive MS“ [rSP-MS]). Bei etwa 15 % der Betroffenen ist die Erkrankung von Beginn an primär chronisch-progredient („primary chronic progressive MS“ [PP-MS]).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Pathophysiologie zwischen schubförmigen und nichtschubförmigen Verläufen unterschiedlich ist. So stehen bei schubförmigen Verläufen die T- und B-Zell- sowie die Makrophagen-vermittelte Entzündung im Mittelpunkt der Pathogenese. Die gegenwärtig verfügbaren verlaufsmodifizierenden Therapien beeinflussen vornehmlich

die entzündliche Komponente der Erkrankung. Das Hauptziel der verlaufsmodifizierenden Therapie ist es, das weitere Auftreten von Läsionen und die damit verbundene neurologische Behinderung zu verhindern.

Seit Ende 2013 wurde eine Reihe von neuen Substanzen für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RR-MS; frühe Phasen rSP-MS) von der EMA zugelassen. Dazu gehören Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Alemtuzumab (Lemtrada®). Bei Teriflunomid und Dimethylfumarat handelt es sich um kleine chemische Verbindungen. Im englischen Sprachgebrauch werden diese auch „new chemical entities“ (NCE) genannt (Tab. 1). Es handelt sich um Moleküle mit einem Molekulargewicht (MW) < 500 Dalton (Da). Diese entstehen durch chemische Synthesen. Für die Selektion der geeigneten Verbindungen ist in der Regel das Vorhandensein großer Bibliotheken von chemischen Verbindungen notwendig. Durch rationale Modifikationen lassen sich die Eigenschaften der Moleküle verbessern. Zumeist ist die orale Gabe der NCEs möglich. Im Vergleich zu biopharmazeutischen Produkten, die im englischen Sprachgebrauch „biologicals“ oder „new biological entities“ (NBE) genannt werden, sind die Produktionskosten meist geringer. Allerdings ist die Gefahr der potenziellen Nebenwirkungen im Vergleich zu den NBEs höher, da aufgrund der geringeren Selektivität in Bezug auf das Zielmolekül des Wirkmechanismus häufiger so genannte „Off-target“-Effekte auftreten können. Bei den „Off-target“-Effekten handelt es sich um Aktivitäten, die nicht auf das eigentliche Zielmolekül, sondern auf andere Moleküle des Organismus gerichtet sind. Dadurch besteht auch eine ge-

Eingelangt am 19. August 2014; angenommen am 17. Oktober 2014; Pre-Publishing Online am 9. Dezember 2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg, Universität Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert, Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg, Universität Regensburg, D-93053 Regensburg, Universitätsstraße 84; E-Mail: robert.weisert@ukr.de

Tabelle 1: Unterschiede NCE zu NBE

NCE (pharmazeutisches Produkt, „chemical“)	NBE (biopharmazeutisches Produkt, „biological“)
Kleine Moleküle (MW < 500 Da)	Große Moleküle (MW von mehreren tausend Da)
Chemische Synthese	Proteine, Antikörper
Vorhandensein von großen Bibliotheken	Geringe Anzahl von Varianten für die Optimierung
Rationale Modifikation	Hohe Spezifität für Zielstruktur
Orale Gabe zumeist möglich	Parenterale Gabe (i.v., s.c.)
Niedrige Produktionskosten	Expression, Produktion und Aufreinigung notwendig
Potenziell mehr Nebenwirkungen durch geringere Spezifität	Potenziell weniger Nebenwirkungen aufgrund hoher Spezifität
Geringere Wahrscheinlichkeit der Zulassung	Höhere Wahrscheinlichkeit der Zulassung

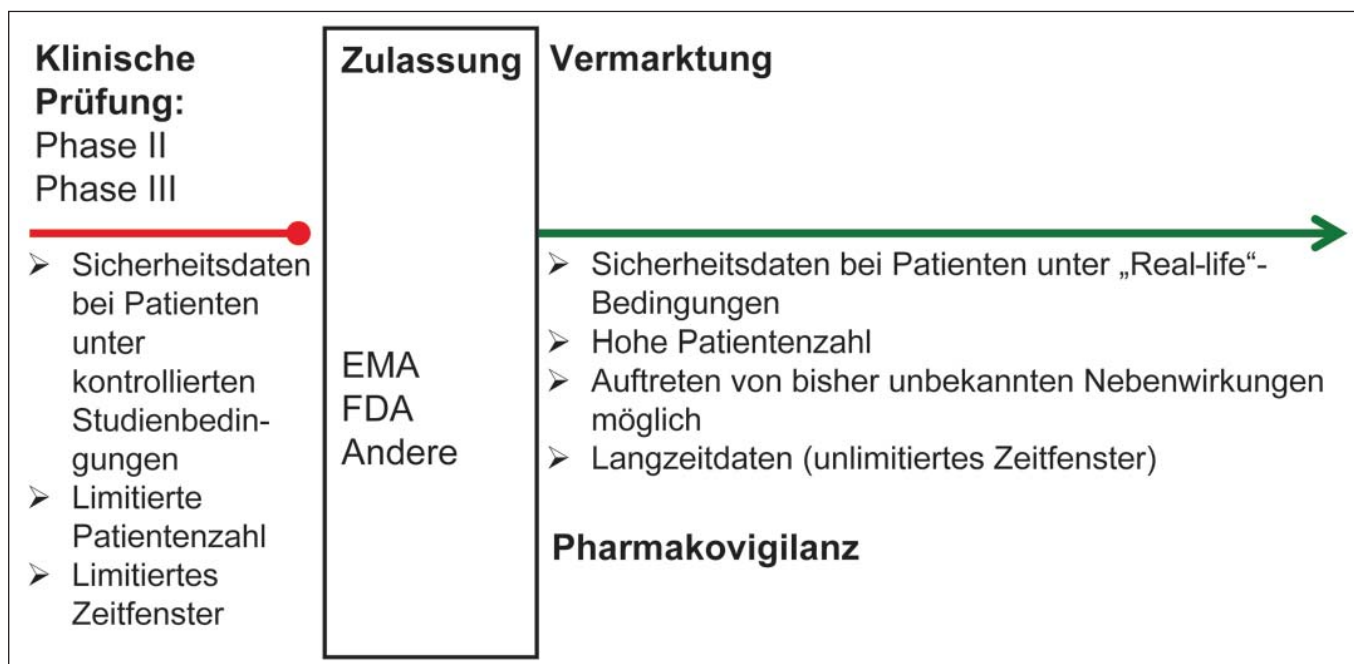
ringere Wahrscheinlichkeit der Zulassung von NCEs im Vergleich zu NBEs, die in der Regel eine höhere Spezifität in Bezug auf die Zielstruktur aufweisen. NBEs sind große Moleküle mit einem MW von mehreren tausend Dalton. Dazu gehören therapeutische Proteine und monoklonale Antikörper (mAk). Im Gegensatz zu den NCEs stehen in der Regel weniger Varianten für die Optimierung zur Verfügung. Aufwendig sind die Verfahren, die zur Herstellung der NBEs notwendig sind. So müssen diese in geeigneten Systemen exprimiert und dann aufgereinigt werden. Im Vergleich zu den NCEs ist das Nebenwirkungsprofil aufgrund der höheren Spezifität für die Zielstruktur besser. Auch ist im Vergleich zu den NCEs die Wahrscheinlichkeit der Zulassung höher. So wurde vor kurzer Zeit Alemtuzumab (Lemtrada®), ein mAk zur Behandlung der schubförmigen MS, zugelassen.

Der Nutzen der neuen Therapeutika ist, dass diese oral verabreicht werden können (Teriflunomid, Dimethylfumarat) und eine voraussichtlich besonders hohe Effizienz aufweisen (Alemtuzumab). Diese positiven Eigenschaften müssen in Bezug auf die Sicherheitseigenschaften dieser Substanzen abgewogen werden.

Bereits früh in der Medikamentenentwicklung werden Sicherheitseigenschaften von neuen Substanzen überprüft. Dies er-

folgt bereits in der präklinischen Entwicklung in geeigneten zellulären und *In-vivo*-Modellen. In der Folge werden die Sicherheitseigenschaften zunächst an gesunden Probanden in Phase I überprüft. In den Wirksamkeitsstudien der Phasen II und III werden dann wichtige Sicherheitsdaten bei Patienten mit der entsprechenden Krankheitsindikation gewonnen. Die bis Ende der Phase III gewonnenen Sicherheitsdaten bilden die Grundlage für die Beurteilung der Sicherheit durch die regulatorischen Behörden. In Europa ist dies die EMA, in den USA die Food and Drug Administration (FDA). Diese beiden Behörden sind die wichtigsten Zulassungsbehörden, an denen sich auch jene aus anderen Regionen der Welt in ihren Entscheidungen zur Zulassung eines Arzneimittels häufig orientieren.

Nachdem ein Arzneimittel zugelassen ist und die Vermarktung beginnt, ist die Pharmakovigilanz zur Erkennung von Sicherheitsproblemen sehr wichtig (Abb. 1) [2]. Dabei werden nun die Sicherheitsdaten bei Patienten unter „Real-life“-Bedingungen erfasst. Da nun nach der Zulassung in der Regel viele Patienten mit einem neuen Präparat behandelt werden, ist das Auftreten von bisher unbekannten Nebenwirkungen möglich. Daher werden zeitlich unlimitierte Langzeitdaten gewonnen, die eine realistische Abschätzung des Sicherheitsprofils eines neuen Pharmakons erlauben [3].

**Abbildung 1:** Darstellung der Phasen zur Gewinnung von Sicherheitsdaten

In der EU ist das Sammeln von und der Umgang mit Daten zur Sicherheit von Medikamenten Pflicht (<http://ec.europa.eu/health>). Die Analyse der Daten kann zur Erkennung von „Signalen“ führen, die Hinweise auf mögliche Sicherheitsprobleme geben. Diese Daten werden ständig evaluiert. Ein proaktiver Umgang im Risikomanagement ist dabei notwendig, um das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen gering zu halten. Aufgrund der gewonnenen Daten können Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung erfolgen, wie z. B. der Entzug der Zulassung eines Medikaments. Zur Pharmakovigilanz gehören auch die Kommunikation und Information mit/von Interessengruppen und der Öffentlichkeit sowie die Überprüfung der Maßnahmen und Prozesse.

An der Pharmakovigilanz beteiligen sich Patienten, Ärzte, Apotheker, Krankenschwestern und andere Angehörige des Gesundheitswesens, die in den Umgang mit Arzneimitteln einbezogen sind. Die Pharmakovigilanz erfolgt in Europa neben der EMA durch die Behörden der EU-Mitgliedsländer, die für das Monitoring der Sicherheitsdaten verantwortlich sind. In Deutschland ist dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, www.bfarm.de) und in Österreich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG, www.basg.gv.at). Zudem sind pharmazeutische Unternehmen und solche, die Pharmaka importieren und verteilen, verpflichtet, an der Pharmakovigilanz teilzunehmen.

Ein gutes Beispiel für die Wichtigkeit der Pharmakovigilanz und der daraus entstehenden Konsequenzen ist Natalizumab (Tysabri®). Natalizumab ist ein blockierender mAk des „very late antigen-4“ (VLA-4) auf T-Zellen [4]. Die Blockade von VLA-4 führt dazu, dass aktivierte T-Zellen nicht mehr die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren können und damit das Auftreten von neuen Läsionen bei Patienten mit schubförmiger MS verhindert werden kann [5]. Die präklinische Entwicklung von Natalizumab und auch die Phase-I- und -II-Studien bei Patienten mit MS sowie M. Crohn verliefen unproblematisch [6]. Schwerwiegende Sicherheitsbedenken wurden nicht erkannt. Erst in Phase III fanden sich Sicherheitshinweise. So trat in einer der zwei Phase-III-Zulassungsstudien, bei denen Natalizumab in Kombination mit Interferon-beta-1a (Avonex®) verabreicht wurde, ein Fall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) auf [7, 8]. Zudem erkrankten 2 weitere Patienten an einer PML nach Abschluss der Phase-III-Studien für MS und M. Crohn [8–11]. Daraufhin wurde das zunächst zugelassene Natalizumab von der FDA wieder vom Markt genommen. In der Folge wurde eine genaue Sicherheitsanalyse durchgeführt und das Präparat, welches zunächst als Basistherapeutikum für die schubförmige MS zugelassen worden war, als Eskalationstherapie auf den Markt gebracht. Bis heute wurden etwa 150.000 MS-Patienten mit Natalizumab behandelt. Von diesen sind etwa 480 Patienten an PML erkrankt. Davon sind ca. 25 % verstorben, die restlichen Patienten sind schwer behindert. Die PML ist eine seltene Erkrankung, die durch das JC-Virus verursacht wird. Dieses führt zur lytischen Destruktion von Oligodendrozyten [12]. Die Infektion mit dem JC-Virus erfolgt meist in der Kindheit. Das Virus persistiert daraufhin im Körper. Alternativ kann es wohl auch zu einer erneuten oder späteren Infektion kommen. Im Rahmen der Blockade der BHS mit Natalizumab ist die normale Überwachung des Gehirns durch T-Zellen eingeschränkt und

es kann zu einer PML kommen. Patienten mit MS, die Antikörper im Blut gegen das JC-Virus aufweisen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an PML zu erkranken, vor allem dann, wenn die Behandlung länger als 2 Jahre angehalten hat und eine Vorbehandlung mit einem Immunsuppressivum wie Mitoxantron erfolgte [13]. Patienten, die keine Antikörper gegen das JC-Virus aufweisen, haben nur ein sehr geringes Risiko, an PML zu erkranken. Diese Befunde haben nun eine hohe klinische Relevanz erhalten, da sie die Stratifizierung der Patienten erlauben. So können Patienten ohne das Vorliegen der Antikörper gegen das JC-Virus lange mit Natalizumab behandelt werden. Bei Patienten mit Vorliegen von Antikörpern und vor allem bei Vortherapie mit einem Immunsuppressivum sollte die Therapiedauer unbedingt auf 2–3 Jahre begrenzt werden. Aus den Befunden lässt sich die Empfehlung ableiten, dass die JC-Virus-Antikörper vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab sowie in halbjährlichem Abstand nach Behandlungsbeginn bestimmt werden sollen.

Von den Erfahrungen mit Natalizumab sollte auch für andere neue Medikamente gelernt werden. Vor allem erscheint es wichtig, zu verstehen, dass mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen erst nach längerem Einsatz der auf dem Markt befindlichen Medikamente auftreten können, da sodann höhere Patientenzahlen erreicht werden.

■ Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) ist zur Behandlung der schubförmigen MS in einer Dosierung von 14 mg/Tag oral zugelassen (Abb. 2). Diese Substanz führt zu einer Reduktion der Pyrimidin-*de-novo*-Synthese durch Inhibition der Dihydroorotat-Dehydrogenase [14]. Dadurch steht Zellen weniger Pyrimidin zur Verfügung. In weiterer Folge können schnell teilende Zellen wie Lymphozyten nach Antigenkontakt nicht mehr oligoklonal expandieren, da Pyrimidin als Baustein für die DNS in unzureichender Menge zur Verfügung steht. Auch andere Zellen, die eine hohe Teilungsrate haben, sind vornehmlich beeinträchtigt und einige der Nebenwirkungen können aus dem Wirkmechanismus abgeleitet werden. Wichtig ist, dass durch die Blockade der Dihydroorotat-Dehydrogenase zwar weniger Pyrimidin zur Verfügung steht, aber es zu keiner Schädigung der DNS kommt, wie dies z. B. bei Purin- und Pyrimidinanaloga der Fall sein kann. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bisher Leberschädigungen erkannt [15, 16]. Deshalb müssen die Leberwerte auch zu Therapiebeginn in 2-wöchigem Abstand kontrolliert werden. Nach einem halben Jahr Verabreichung von Teriflunomid ist es ausreichend, die Leberwerte alle 8 Wochen zu kontrollieren. Schwangere dürfen Teriflunomid nicht erhalten und sofern unter Teriflunomid eine Schwangerschaft auftritt, sollte das Präparat sofort abgesetzt werden. Da Teriflunomid nicht über die Niere verstoffwechselt wird, sondern dem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, kann eine Beschleunigung der Elimination aus dem Organismus durch Gabe von Aktivkohle oder Cholestyramin herbeigeführt werden. Patienten mit Hypertonie sollen Teriflunomid nicht erhalten. Zudem muss regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden. Weitere mögliche schwerwiegende, aber bisher seltene Nebenwirkungen sind Infektionen, Nephrotoxizität, Hyperkaliämie, Hautveränderungen und Lungentoxizität. Zu Therapiebeginn kann es

Teriflunomid – Aubagio®		
Indikation: schubförmige Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Zulassung	Markteinführung: Ende 2013
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Hepatotoxizität Infektionen Nephrotoxizität Hyperkaliämie Hautveränderungen Lungentoxizität Hypertonie	NCE „Small molecule“
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Teratogenität (FDA Kategorie X)	14 mg/Tag oral
Phase-III-Studien:	MoA:	
Temso, Topic, Tower	Reduktion Pyrimidin- <i>de-novo</i> -Synthese durch Inhibition Dihydroorotat-Dehydrogenase	
Daten Vergleichsstudie:		
Tenere: Aubagio® vs. Rebif® – kein Unterschied (limitierte Aussagekraft, Studie nicht auf Vergleich Wirksamkeit ausgelegt)		

Abbildung 2: Profil von Teriflunomid

zu vermehrtem Haarausfall kommen, dieser ist aber rückbildungsfähig.

■ Dimethylfumarat

Dimethylfumarat (Tecfidera®) erhielt die Zulassung für die Behandlung der schubförmigen MS (Abb. 3). Die orale Gabe erfolgt zunächst in einer Dosis von 2× 120 mg/Tag. Die Dosis wird nach einer Woche auf 2× 240 mg gesteigert. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt [17]. Es kommt zu einer Modulation des Nrf2-Signalwegs. Dieser ist ein endogener zellprotektiver Signalweg. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bisher bei der Gabe von Dimethylfumarat nicht berichtet [18, 19]. Zu Behandlungsbeginn kommt es oft zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese sind z. T. gut kupierbar, indem das Präparat zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wird. Vor allem die Einnahme zusammen mit Milchprodukten scheint zu einer besseren Verträglichkeit zu führen. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist das Auftreten einer „Flush“-Symptomatik. Diese ist zumeist selbstlimitierend. Die Gabe von Aspirin kann zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden führen. Seltene Nebenwirkungen sind Infektionen. Fumarsäure wird schon viele Jahre in der Dermatologie zur Behandlung der Schuppenflechte eingesetzt. Erfahrungen aus diesem Bereich haben gezeigt, dass unter der Behandlung eine chronische Niereninsuffizienz auftreten kann. Basierend auf diesen Befunden sollten Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders gut beobachtet werden. Die Empfehlung für die Häufigkeit der Durchführung von Blutuntersuchungen (Leber, Niere, Differenzialblutbild) bei der Gabe von Dimethylfumarat lautet zurzeit alle 8 Wochen. Bei Risikopatienten sollten häufigere Kontrollen erfolgen. Vier Patienten mit Schuppenflechte, die Fumarsäure erhielten, haben eine PML entwickelt [20, 21]. Ein Patient, welcher Dimethylfumarat für die Behandlung der MS erhielt, hat

eine PML bekommen (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm). Bei allen Patienten fand sich eine deutliche und langanhaltende Lymphopenie. Man geht davon aus, dass die regelmäßige Kontrolle der Blutwerte dazu geführt hätte, dass diese Patienten frühzeitig als Risikopatienten erkannt worden wären und das Auftreten der PML verhindert werden hätte können. In der Schwangerschaft darf Dimethylfumarat nicht verabreicht werden. Kommt es unter der Einnahme zu einer Schwangerschaft, sollte die Therapie mit Dimethylfumarat umgehend beendet werden.

■ Alemtuzumab

Alemtuzumab (Lemtrada®) erhielt die Zulassung für die Behandlung der schubförmigen MS in Europa [22–24]. Die Substanz wird i.v. verabreicht (Abb. 4). So erhalten Patienten 12 mg/Tag i.v. für 5 Tage. Die Infusi-

on sollte über einen Zeitraum von 4 Stunden verabreicht werden. Erneut wird die Substanz nach 12 Monaten für 3 Tage in einer Dosierung von 12 mg/Tag i.v. verabreicht. Zusätzlich erhalten Patienten in den ersten 3 Tagen Methylprednisolon in einer Dosierung von 1000 mg zur Verhinderung von Infusionsreaktionen sowie eine Herpes-Prophylaxe mit Aciclovir in einer Dosierung von 2× 200 mg/Tag. Alemtuzumab bindet an CD52, welches auf T- und B-Zellen sowie auch anderen weißen Blutzellen exprimiert wird [25]. Die Verabreichung von Alemtuzumab führt zur Depletion dieser Zellpopulationen. In der Folge kommt es zu einer Lymphopenie. Die T-Zellen werden langfristig depletiert (> 3 Jahre); die B-Zellen erholen sich in der Regel innerhalb eines Zeitraumes von 6–9 Monaten. Die Depletion der Lymphozyten ist wahrscheinlich das vornehmliche Wirkprinzip von Alemtuzumab. Als Folge der Depletion kommt es zu einer Repopulation von Lymphozyten mit möglicherweise verändertem Profil.

Basierend auf diesem Wirkmechanismus können einige der Nebenwirkungen hergeleitet werden [26]. Diese sind eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung mit Hyper- und Hypothyreose, die im Verlauf bei bis zu 40 % der Patienten auftreten kann, eine ITP bei etwa 3 % der Patienten und selten auch eine Glomerulonephritis. Darüber hinaus besteht eine größere Gefahr für das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und Neoplasien. Bei den Studien gab es zwar keine Hinweise für das Auftreten von Neoplasien, allerdings finden sich solche in der Literatur. So wurden z. B. maligne Melanome beobachtet [27]. Auch sollten gegebenenfalls Patienten mit erhöhtem Melanomrisiko nicht mit Alemtuzumab behandelt werden [28]. Bei der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen mit Alemtuzumab wurden schwerwiegende Infektionen beobachtet [29, 30]. Bisher ist nicht bekannt, ob die Behandlung mit Alemtuzumab längerfristig auch mit dem Auftreten einer PML bei MS-Patienten assoziiert sein könnte.

Bisher gibt es dafür keine Hinweise. Alemtuzumab darf in jedem Fall nicht in der Schwangerschaft gegeben werden.

■ Diskussion

Die neuen Medikamente Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Alemtuzumab (Lemtrada®) erweitern das Repertoire der bereits zuvor auf dem Markt befindlichen Substanzen zur Behandlung der schubförmigen MS. Teriflunomid und Dimethylfumarat sind bereits jetzt, kurz nach der Zulassung, wichtige Medikamente der MS-Basistherapie. Bei Alemtuzumab wird sich in den nächsten Jahren zeigen, wo die genaue Indikation zur Behandlung der MS zu finden sein wird. Alemtuzumab ist für die schubförmige MS zugelassen, allerdings wird dieser mAk aufgrund der langfristigen Depletion von T- und B-Zellen und des Nebenwirkungsprofils nur mit Vorsicht eingesetzt. Die Substanz ist möglicherweise von großem Nutzen bei schnell progredienten schubförmigen Verläufen sowie bei MS-Patienten mit deutlichem Anteil des Hirnstamms und Rückenmarks an der Läsionslast und der sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen.

Die gegenwärtigen Ziele der modernen MS-Therapie bestehen vornehmlich darin, MS-Patienten in einem krankheitsfreien Zustand in der schubförmigen Phase verharren zu lassen und das Auftreten der chronisch-progredienten Phase zu verhindern. Um dies zu erreichen, ist es nötig, Therapeutika gelegentlich zu wechseln oder eine so genannte Eskalationstherapie bei befehlendem Ansprechen eines Therapeutikums durchzuführen. Für die Eskalationstherapie sind gegenwärtig Natalizumab (Tysabri®), Fingolimod (Gilenya®) und Mitoxantron (Ralenova®) in Deutschland und Österreich zugelassen. Aufgrund von Sicherheitsaspekten, wie z. B. dem erhöhten Risiko des Auftretens einer PML, kann es notwendig sein, nach einer gewissen Zeit von einer Eskalationstherapie wieder auf Basistherapeutika umzustellen. Dabei ist zu beachten, dass das Sicherheitsrisiko eines Therapeutikums nicht isoliert betrachtet werden sollte, sondern im Kontext mit den zuvor verabreichten Substanzen. Nach derzeitigem Wissensstand ist dies vor allem nach vorheriger Verabreichung von Mitoxantron, Natalizumab und Alemtuzumab wichtig, da

diese Präparate mit einem besonders hohen Nebenwirkungsprofil belastet sind. Dabei besteht die Gefahr, dass Nebenwirkungen auch noch nach Beendigung der Therapien auftreten und durch die in der Folge eingesetzten Substanzen aggraviert werden können. Bisher sind die Daten (außer für Patienten, die Natalizumab erhielten/erhalten und davor Mitoxantron verabreicht bekommen haben) allerdings nicht ausreichend.

Es ist essenziell, zu verstehen, dass durch die sequenzielle Gabe dieser Substanzen die Risiken für schwerwiegende Ne-

Dimethylfumarat – Tecfidera®		
Indikation: schubförmige Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Zulassung	Markteinführung: Anfang 2014
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Gel. Lymphopenie Ggf. Infektionen „Flushing“ Niereninsuffizienz	NCE „Small molecule“
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Nicht indiziert (FDA Kategorie C)	Initial 2x 120 mg/Tag oral; 2x 240 mg/Tag oral
Phase-III-Studien:	MoA:	
Define, Confirm	Nicht bekannt Nrf2-Signalweg	
Daten Vergleichsstudie:		
Confirm: Tecfidera® vs. Copaxone® – keine bessere Wirkung (limitierte Aussagekraft, Studie nicht auf Vergleich Wirksamkeit ausgelegt)		

Abbildung 3: Profil von Dimethylfumarat

Alemtuzumab – Lemtrada®		
Indikation: aktive Formen der MS	EMA 2013: Empfehlung zur Markteinführung	Markteinführung: Anfang 2014
Effekte:	Sicherheit:	Typ:
Reduktion Schübe Reduktion Progression Reduktion T1 Gd+ Reduktion T2	Autoimmunität Hyper- und Hypothyreose ITP Glomerulonephritis Lymphopenie Leukopenie Infektionen Neoplasien	NBE mAk gegen CD52
	Schwangerschaft:	Dosierung:
	Nicht indiziert (FDA Kategorie C)	12 mg/Tag i.v. für 5 Tage; danach nach 12 Monaten für 3 Tage
Phase-III-Studien:	MoA:	
Care-MSI, Care-MSII	Lymphozytendepletion und nachfolgende Repopulation	
Daten Vergleichsstudien:		
Care-MSI, Care-MSII, CAMMS223: Lemtrada® vs. Rebif® – bessere Wirksamkeit		

Abbildung 4: Profil von Alemtuzumab

benwirkungen erhöht werden können. Auch im Falle einer möglichen bisher nicht zugelassenen Kombinationstherapie mit verschiedenen auf das Immunsystem wirkenden Substanzen ist von einem höheren Sicherheitsrisiko auszugehen. Bisher gibt es keine gut simulierten Modelle, um für einen Patienten das Langzeitsicherheitsrisiko nach sequenzieller Verabreichung verschiedener MS-Therapeutika zu bestimmen. Versuche, solche Modelle zu entwickeln, bestehen [31].

Auch genetische und umweltbezogene Faktoren haben einen Einfluss auf dieses Risiko. Es ist zu erwarten, dass hier in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse vorliegen werden, die es erlauben, das individuelle Risiko eines Patienten für Therapiekomplikationen genauer einzuschätzen. Da die Behandlung der MS sich mehr und mehr in Richtung einer lebenslangen Behandlung entwickelt, sollte der Einsatz der neu verfügbaren Therapeutika, für die bisher keine ausreichenden Langzeitsicherheitsdaten vorliegen, mit einer gewissen Vorsicht erfolgen. Für verschiedene schon länger verfügbare Substanzen wie Mitoxantron und auch für in anderen Therapiegebieten eingesetzte Substanzen wurde bereits gezeigt, dass das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen mit der Dauer der Exposition steigen kann. Gegensätzlich zu diesen Beobachtungen sind die Langzeitsicherheitsdaten für die Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat sehr gut [1].

Das Ziel der modernen MS-Therapie sollte sein, die Krankheit zu kontrollieren und das potenzielle Langzeitnebenwirkungsrisiko der MS-Medikamente bei einem Patienten so gering wie möglich zu halten. Um dies zu erreichen, ist es wichtig, sowohl jeden MS-Patienten als auch die Aktivität der Erkrankung individuell zu betrachten. Deeskalationsstrategien sollten durchgeführt werden, sofern der Krankheitsverlauf dies erlaubt. Bisher gibt es allerdings noch wenige Daten zur Anwendung von erfolgreichen Deeskalationsstrategien. Solche Daten sind von großer Wichtigkeit. Patienten sollten offen über das Sicherheitsprofil der verabreichten Präparate informiert und auch darauf hingewiesen werden, wenn keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit vorliegen. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften sollten stärker als bisher das Langzeitsicherheitsrisiko aufgrund der Verabreichung krankheitsmodifizierender Therapeutika mit in Betracht ziehen. Die neuen Immuntherapeutika sollten bis zum Vorliegen von Langzeitsicherheitsdaten, abhängig von der verabreichten Substanz und dem Risikoprofil des MS-Patienten, mit einer gewissen Vorsicht eingesetzt werden.

■ Relevanz für die Praxis

- Seit Ende 2013/Anfang 2014 stehen 3 neue Präparate zur Behandlung der schubförmigen MS zur Verfügung. Teriflunomid (Aubagio®) und Dimethylfumarat (Tecfidera®) werden oral verabreicht, Alemtuzumab (Lemtrada®) hingegen intravenös. Diese Substanzen haben in Phase-III-Studien eine gute Effizienz gezeigt.
- Die Nebenwirkungsprofile von Teriflunomid, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sind unterschiedlich. Das beste Sicherheitsprofil haben gegenwärtig Dimethylfumarat und Teriflunomid, gefolgt von Alemtuzumab.

- Die neuen Substanzen sollten erst nach eingehender Evaluation der Notwendigkeit der Therapieanpassung eingesetzt werden. Patienten mit einer stabilen Form der MS, die Interferon-beta-Präparate (Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Avonex®, Plegridy®) oder Glatirameracetat (Copaxone®) erhalten, sollten, sofern sie keine Nebenwirkungen von diesen Präparaten haben, nicht einem Automatismus folgend auf die neuen Substanzen umgestellt werden.
- Die Pharmakovigilanz ist wichtig, um langfristige Sicherheitsrisiken der neuen Substanzen zu evaluieren. Ein proaktiver Umgang mit der Pharmakovigilanz ist sinnvoll, um schwerwiegende wie seltene Nebenwirkungen zu erkennen und das Risiko für den Einsatz der neuen Substanzen gering zu halten.
- Da die Gabe von MS-Medikamenten in der Regel sequenziell erfolgt, sollte auch das Risiko von Nebenwirkungen in Bezug auf im Vorfeld verabreichte Therapeutika evaluiert werden.

■ Interessenkonflikt

R. W. hat Honorare als Berater und Vortragender von Biogen Idec, Novartis und Merck Serono erhalten.

Literatur:

- Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 857–66.
- Ray A. Beyond debacle and debate: developing solutions in drug safety. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 775–9.
- Eichler HG, Pignatti F, Flaminio B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 818–26.
- Weissert R. The curtain is drawn for both natalizumab and fingolimod (FTY720): a new era of multiple sclerosis therapy has arrived. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1587–90.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992; 356: 63–6.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375–81.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369–74.
- Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362–8.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–33.
- Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 73–7.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80.
- Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262 (Pt 1): 57–65.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18: 1278–89.
- Salmen A, Gold R. Mode of action and clinical studies with fumarates in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262 (Pt 1): 52–6.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
- Ernis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–9.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised

controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819–28.

24. Investigators CT, Coles AJ, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008; 359: 1786–801.

25. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. Exp Neurol 2014; 262 (Pt 1): 37–43.

26. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 20200–5.

27. Pace AA, Zajicek JP. Melanoma following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. Eur J Neurol 2009; 16: e70–e71.

28. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med 2006; 355: 51–65.

29. Kim SJ, Moon JH, Kim H, et al. Non-bacterial infections in Asian patients treated with alemtuzumab: a retrospective study of the Asian Lymphoma Study Group. Leuk Lymphoma 2012; 53: 1515–24.

30. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, et al. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. Ann Hematol 2009; 88: 121–32.

31. Sathish JG, Sethu S, Bielsky MC, et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. Nat Rev Drug Discov 2013; 12: 306–24.

Univ.-Prof. Dr. med. Robert Weißert

1986–1993 Studium der Medizin und Immunologie an den Universitäten Tübingen, Hamburg, Miami und Illinois in Chicago. 1994 Promotion Dr. med., Universität Tübingen. 1993–1995 Arzt im Praktikum, Neurologie, Universität Tübingen. 1995–1998 Postdoktorand am Karolinska-Krankenhaus und -Institut, Stockholm. 1999 Promotion Ph.D., Karolinska-Krankenhaus und -Institut, Stockholm. 1995–2001 Assistenzarzt Neurologie, Universität Tübingen. Seit 2001 Facharzt für Neurologie. 2002 Habilitation für Allgemeine Neurologie, Universität Tübingen. 2002–2007 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. 2005–2007 Funktionsoberarzt Neurologie, Universität Tübingen. Seit 2006 außerplanmäßiger Professor für Neurologie, Universität Tübingen. 2007–2010 Direktor, Forschung und Entwicklung für die pharmazeutische Industrie, Genf. 2007–2010 Neurologe, Universität Genf. Seit 2011 Oberarzt Neurologie, Universität Regensburg. Seit 2012 Universitätsprofessor für Klinische Neurobiologie mit Schwerpunkt Neuroimmunologie und -infektiologie, Universität Regensburg.



Oberarzt, Leitung des neuroimmunologischen Forschungslabors, Ambulanzen für Multiple Sklerose und seltene neuroimmunologische Erkrankungen.

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

SIGNIFIKANTE REDUKTION von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. einem VKA*¹

SIGNIFIKANTE REDUKTION von schweren Blutungen vs. einem VKA*^{1†}

Eliquis®
Apixaban

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II), angezeigt ist.²

* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitsendpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitsendpunkt, und die Gesamt mortalität war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Diese Endpunkte wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamt mortalität 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.

Fachkurzinformation siehe S. 102

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 $\times$ 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 (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ 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 an 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:** 02/2015 **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.**

Aricept® 5 mg/10 mg – Filmtabletten/Aricept® Evess 5 mg/10 mg – Schmelztabletten. Zusammensetzung: Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. 1 Filmtablette enthält 87,17 mg/174,33 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **5 mg:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). **10 mg:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172). **Schmelztabletten:** 1 Schmelztablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **5 mg:** Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol. **10 mg:** Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol, Eisenoxid (gelb) „E172“. **Anwendungsgebiete:** Aricept Filmtabletten/Aricept Evess Schmelztabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. **Gegenanzeigen:** Aricept ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperinderivate oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Filmtabletten/Schmelztabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 01/2013. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

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

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

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und
Verlag Ges.m.b.H.
A-8962 Gröbming
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung. Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten 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 Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Dekompressive Kraniektomie in der Neurotraumatologie

J.-V. Anton, P. A. Winkler

Kurzfassung: Dekompressive Kraniektomien (uni-/bilaterale Hemikraniektomie, bifrontale Kraniektomie) zur Entlastung zerebraler Strukturen nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma stellen komplexe hirndrucksenkende Operationsmethoden der Neurochirurgie dar. Die dekompressive Kraniektomie ist sowohl lebenserhaltender Notfallingriff bei schwerer primärer Schädel-Hirn-Verletzung als auch Zweitlinientherapie zur Verhinderung der Sekundärschädigung des Gehirns durch konservativ nicht beherrschbare intrakranielle Hypertension. In der vorliegenden Übersicht werden die historische Entwicklung, die Indikationsstellung, die Operationstechnik sowie neuere Erkenntnisse der wissenschaftlichen Diskussion beleuchtet. Technische Aspekte einer suffizienten operativen Entlastung von traumatisiertem Hirngewebe werden erläutert. Das Komplikationsprofil und die chirurgische Morbidität werden beschrieben. Die Wertigkeit

der dekompressiven Kraniektomie in Bezug auf funktionelle Ergebnisse nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma wird anhand der abgeschlossenen DECRA-Studie und der noch laufenden RESCUEicp-Studie diskutiert.

Schlüsselwörter: dekompressive Kraniektomie, unilaterale Hemikraniektomie, bilaterale Hemikraniektomie, bifrontale Kraniektomie, DECRA-Studie, RESCUEicp-Studie

Abstract: Decompressive Craniectomy in Neurotraumatology. Decompressive craniectomies (uni-/bilateral hemicraniectomy, bifrontal craniectomy) for relief of compressed cerebral structures following severe traumatic brain injury are complex neurosurgical procedures to lower elevated intraparenchymal pressure. This

review highlights historical backgrounds, indications, technical aspects of surgery, and ongoing scientific discussions. Decompressive craniectomy is an emergency operation in case of severe traumatic primary brain injury as well as a second-line therapy to prevent secondary brain damage due to refractory elevated intracranial hypertension. Technical aspects of sufficient decompression are described. Complications and surgical morbidity are reviewed. The value of decompressive craniectomy for functional outcome of severe traumatic brain injury is discussed including the already finished DECRA trial and the ongoing RESCUEicp trial. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (3): 103–10.**

Key words: decompressive craniectomy, unilateral hemicraniectomy, bilateral hemicraniectomy, bifrontal craniectomy, DECRA trial, RESCUEicp trial

■ Einleitung

Dekompressive Kraniektomien (uni-/bilaterale frontotemporoparietale Hemikraniektomie, bifrontale Kraniektomie) zur Entlastung zerebraler Strukturen nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma stellen hirndrucksenkende Operationsmethoden der Neurochirurgie dar. Die vorliegende Übersicht behandelt den historischen Hintergrund, die Indikationsstellung, die operative Technik sowie den aktuellen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Diskussion.

■ Historischer Hintergrund

Die Kenntnis vom Eröffnen der knöchernen Schädelkapsel reicht weit in prähistorische Zeiten zurück. Es liegen uns darüber keine schriftlichen Aufzeichnungen, jedoch archäologische Funde von trepanierten Schädelknochen vor. Aus den Arbeiten des Archäologen Julio C. Tello (1880–1947), der 400 peruanische Schädelknochen (datiert um 2000 v. Chr.) in der Region Paracas untersuchte, wissen wir, dass 250 Kalotten Trepanationszeichen mit Knochenneuformierungen an den Knochenkanten aufwiesen. Dies führte zu Tellos Folgerung, dass über die Hälfte der Trepanierten den prähistorischen neurochirurgischen Eingriff überlebt haben muss [1].

Die erste bekannte schriftliche neurotraumatologische Abhandlung stellt der Edwin-Smith-Papyrus (datiert um 1600 v. Chr.)

dar, der wahrscheinlich als Abschrift eines älteren Manuskripts aus dem Alten Reich Ägyptens (3000–2500 v. Chr.) zu werten ist. Der Papyrus beinhaltet eine Sammlung von 22 Schädel-Hirn-Trauma-Fällen, die bezüglich Diagnose, klinischer Untersuchung, prognostischer Abschätzung und Therapie dargestellt werden [2].

Von Hippokrates (460–370 v. Chr.) liegt uns die erste Klassifikation von Schädel-Hirn-Verletzungen vor [3]. In *De capitis vulneribus* bekräftigte er die Notwendigkeit der Trepanation für alle Schädel-Hirn-Verletzungen (mit Ausnahme von Impressionsfrakturen) und empfahl eine zeitnahe operative Versorgung innerhalb von 3 Tagen [4].

Galen von Pergamon (129–199/200/216 n. Chr.), der sein Wissen um Kopfverletzungen bei der Behandlung von Gladiatoren erwarb, hinterließ uns detaillierte Beschreibungen von antiken Trepanationstechniken und -instrumenten. Seine Schriften, die in darauffolgenden Jahrhunderten von arabischen sowie persischen Ärzten übersetzt und katalogisiert wurden, beeinflussten die Versorgung von Schädel-Hirn-Verletzungen bis in die Renaissance [5].

1518 erschien in Bologna der *Tractatus de fractura calvae sive cranei* des Anatomen und Chirurgen Jacobo Berengario da Carpi [6]. Dieses Lehrbuch gilt als erste moderne Abhandlung zu Schädel-Hirn-Verletzungen. Es beinhaltet einen Überblick zur bereits erschienenen Literatur, beschreibt chirurgische Instrumente und Techniken zur Versorgung von Schädelfrakturen und liefert Empfehlungen zur neurologischen Diagnostik sowie zur postoperativen Weiterbetreuung [7].

Mit der Veröffentlichung von *Hirnerschütterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe bei Hirnkrankheiten* durch den Schweizer Chirurgen und Nobelpreisträger Emil Theodor Ko-

Eingelangt am 7. Juli 2014; angenommen am 14. Juli 2014; Pre-Publishing Online am 20. Jänner 2015

Aus der Christian-Doppler-Klinik, Universitätsklinik für Neurochirurgie Salzburg

Korrespondenzadresse: Dr. med. Jürgen-Volker Anton, Sondervereinbarung Wirbelsäulenchirurgie, Christian-Doppler-Klinik, Universitätsklinik für Neurochirurgie Salzburg, A-5020 Salzburg, Ignaz-Harrer-Straße 79; E-Mail: j.anton@salk.at

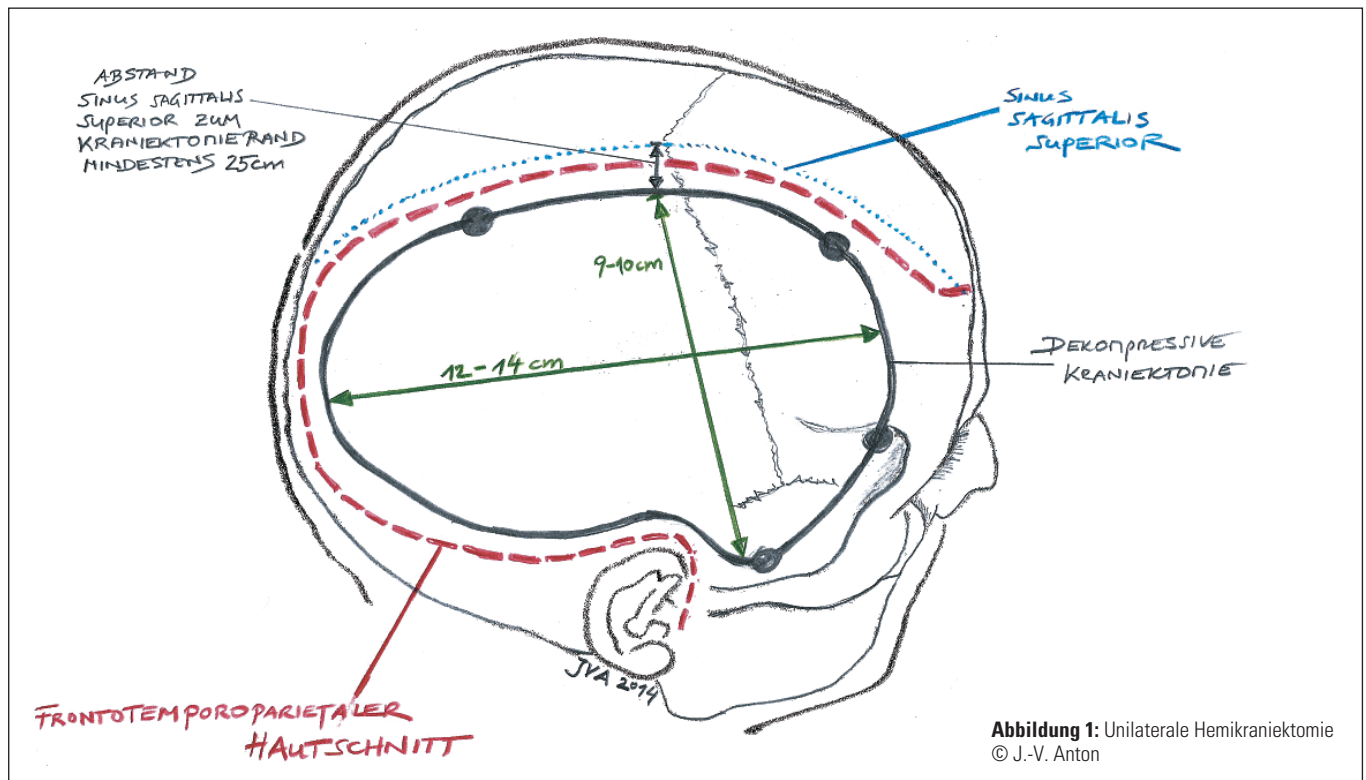


Abbildung 1: Unilaterale Hemikraniektomie
© J.-V. Anton

cher (1841–1917) rückten dekompressive Verfahren zur Reduktion des erhöhten Hirndrucks in den Mittelpunkt neurotraumatologischer Überlegungen [8]. Basierend auf Kochers profunden anatomischen und physiologischen Kenntnissen bei zerebraler Kompression durch akut gesteigerte intrakranielle Druckverhältnisse enthält die Monographie detaillierte Beschreibungen zur Indikation und Technik von Trepanationen am Schädel [9]. Harvey Cushing (1869–1939), der Kocher Ende 1900 in Bern besuchte, beschrieb 1905 eine 6 × 8 cm große subtemporale Dekompressionskraniektomie zur Therapie des erhöhten intrazerebralen Drucks (ICP) [10]. 1906 empfahl der britische Neurochirurg Victor Horsley (1857–1916) die dekompressive Kraniektomie bei sekundär erhöhtem Hirndruck nach traumatischen Läsionen. Die sich aus dem Verfahren ergebende Knochenlücke ermöglichte eine freie Mobilisierung der Hirnhaut [11]. Der Chirurg William Henry Hudson (1862–1917) publizierte 1912 eine große parieto-okzipitale Knochenentnahme zur Behandlung von zerebralen Massenläsionen [12].

Die Integration von dekompressiven Kraniektomien in den neurochirurgischen Alltag ging nicht ohne Diskussion einher. Manche Autoren favorisierten die Kombination aus temporärer Dekompression und Entfernung intrakranieller Massenläsionen [13], andere versuchten sich am Konzept einer zirkumferenziellen Kraniotomie, welches zu letalen Ergebnissen führte [14]. Die erste größere retrospektive Studie evaluierte 1971 die Ergebnisse nach bifrontaler Dekompressionskraniektomie bei 73 Patienten mit sekundärer Hirnschwellung nach Schädel-Hirn-Trauma. Obwohl bei 5 Patienten unter 23 Jahren ein exzellentes Langzeitergebnis erreicht werden konnte, fand sich eine ernüchternde Mortalität von 82 % (n = 60) [15]. Eine ähnliche Studie zur bifrontalen Dekompressionskraniektomie aus dem Jahr 1975 ergab eine geringere Mortalität,

zeigte jedoch schwere Behinderungen bei den Überlebenden [16]. Ende der 1990er-Jahre konnte Waltraud Kleist-Welch Guerra anhand von prospektiv akquirierten Daten von 57 Patienten mit massiver Hirnschwellung nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma zeigen, dass durch den Einsatz von uni-/bilateralen frontotemporoparietalen oder bifrontalen dekompressiven Kraniektomie eine soziale Rehabilitation bei 58 % der Patienten (bei einer Mortalität von 19 %) erreicht werden konnte [17]. Die heutige Integration in den klinischen Alltag fußt auf der im Zuge einer rezenten Metaanalyse abgesicherten Erkenntnis, dass die dekompressive Kraniektomie den ICP senkt und den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) verbessert [18].

■ Indikation

Schwere Gewalteinwirkung auf den Schädel als Traumafolge führt zur Primärschädigung durch direkte mechanische Zellschädigung. Eine sekundäre Hirnschädigung, bedingt durch eine zerebrale Hypoxie, kann binnen Minuten, aber auch nach mehreren Tagen zu Folgeschäden des Gehirns führen. Bei den Schädigungsmechanismen ist die Ausbildung eines Hirnödems gemeinsam, welches eine durch gesteigerten Wassergehalt bedingte Ausdehnung des Hirnparenchyms darstellt und zu einem Anstieg des ICP führt. Bei Drucksteigerung > 20 mmHg kommt es zu einer Abnahme der kapillaren Durchblutung (Mikrozirkulation), bei weiterer Drucksteigerung auch zu einer Beeinträchtigung der Makrozirkulation (verminderter CPP) durch Kompression von Arteriolen und Arterien [19]. Um der weiteren ICP-Erhöhung, die zu zerebralen Massenverschiebungen mit Einklemmung funktional lebenswichtiger Zentren führt [20], Einhalt zu gebieten, kann bei Versagen der medikamentösen hirndrucksenkenden Therapie die Indikation zur dekompressiven Kraniektomie als ICP-senkende, lebensrettende Maßnahme bestehen [18].

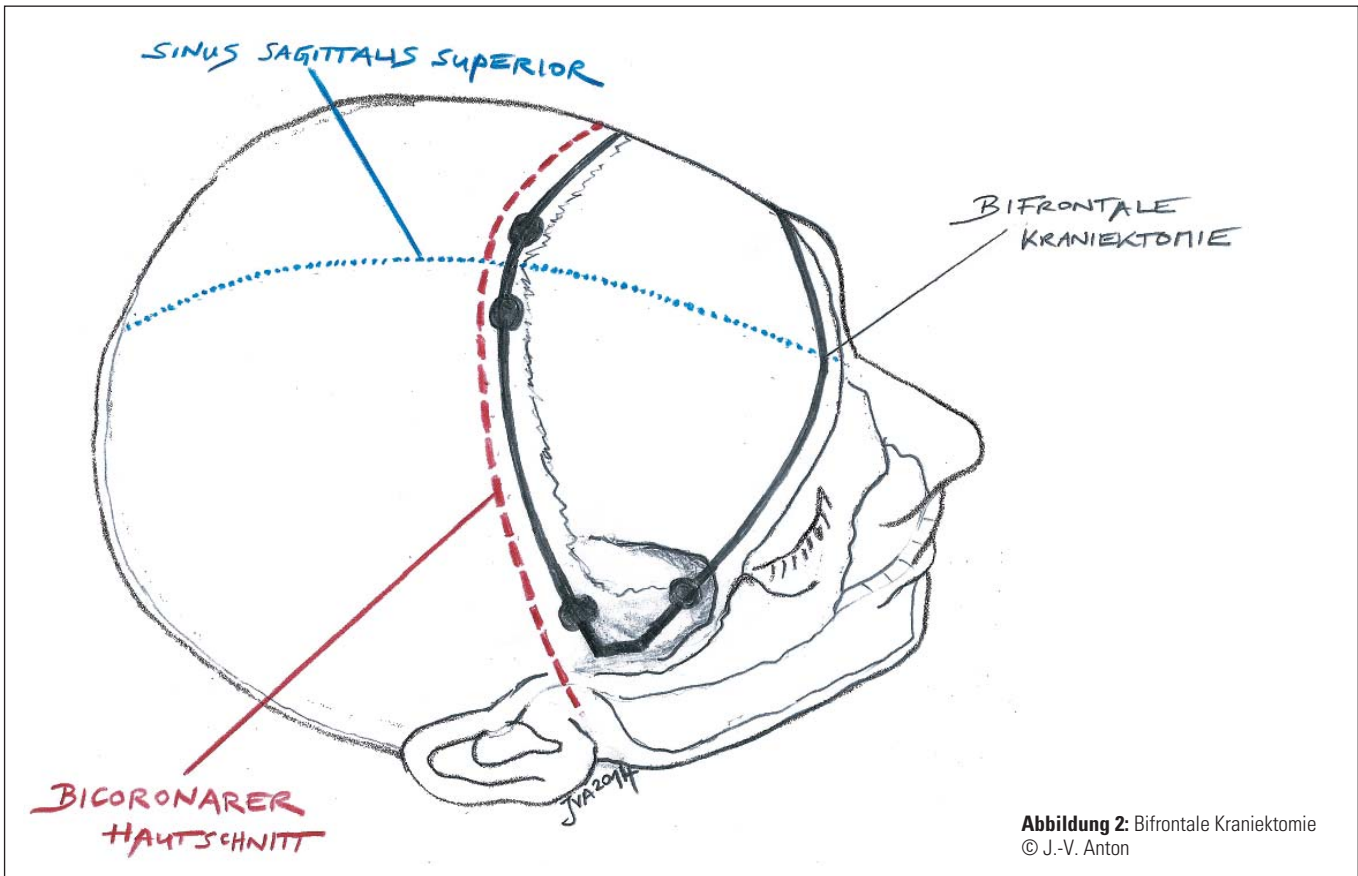


Abbildung 2: Bifrontale Kraniektomie
© J.-V. Anton

Nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma finden sich somit 2 unterschiedliche klinische Situationen, die eine dekompressive Kraniektomie notwendig machen können [21]:

1. Die primäre schwere traumatische Hirnschädigung veranlasst den Neurochirurgen, auf Basis der klinischen Präsentation des Patienten in Übereinschau mit dem bildgebenden Befund und der intraoperativen Situation den entnommenen Knochendeckel nach Entnahme nicht zu repositionieren.

Bildgebend ist die zerebrale Computertomographie in der Akutsituation die Methode der Wahl. Extraaxiale (extraparenchymale) Blutungen (Epiduralhämatom, Subduralhämatom, traumatische Subarachnoidalblutung) und intraaxiale Läsionen (kortikale Kontusionen, traumatische intrazerebrale Hämatome, diffuses axonales Trauma), die zu einem nicht kontrollierbaren Anstieg des ICP und zur Einklemmung des Gehirns führen, können mittels Schockraumalgorithmus schnell detektiert werden [22, 23].

2. Die Verhinderung von Sekundärschäden durch diffuses Hirnödem, Hypoxie, Infarktgeschehen, Sekundärblutungen und drohende Herniation bei medikamentös therapierefraktären ICP-Anstiegen kann eine Entlastungskraniektomie notwendig machen.

Eine zurückhaltende Operationsindikation ergibt sich bei Anzeichen einer ausgedehnten und irreversiblen Hirnschädigung, die sich nach längerfristig vorbestehenden weiten und lichtstarken Pupillen entwickelt [24]. In der Bildgebung ist hierbei die Magnetresonanztomographie (MRT) der Computer-

tomographie in der Darstellung von diffusen axonalen Verletzungsmustern überlegen [25]. Der Untersuchungsgang (Patiententransport, Umlagerung, Dauer der Untersuchung) am komatösen, intubierten und beatmeten Patienten ist in der Akutphase nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma jedoch herausfordernd [26]. Nichtsdestotrotz konnte eine Korrelation zwischen MRT-verifizierten Hirnstammverletzungen und schlechter klinischer Prognose gezeigt werden [25–27].

■ Operationstechniken

Dekompressive Kraniektomien können abhängig von der Lokalisation der Läsion und der zugrunde liegenden Pathologie als

- uni- oder bilaterale Hemikraniektomien sowie als
- bifrontale Kraniektomie durchgeführt werden.

Zielsetzung ist die knöcherne Entlastung der vorderen und mittleren Schädelgrube, ohne die durale venöse Drainage zu beeinträchtigen [28].

Uni-/bilaterale Hemikraniektomie

Die uni- oder bilaterale Hemikraniektomie (Abb. 1) stellt eine frontotemporoparietale Knochenentnahme dar. Diese wird bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma [29], malignem Media-Infarkt [30] und bei drohender zerebraler Einklemmung unterschiedlicher Genese [31, 32] angewandt.

Der Eingriff erfolgt in allgemeiner Intubationsnarkose. Der Patient wird am Rücken mit unterpolsterter ipsilateraler Schulter positioniert. Der Kopf wird zur Seite gedreht, sodass die zu kraniektomierende Schädelkalotte in einem Winkel von

0–15 Grad zur Horizontalen in einem Gelkissen zum Liegen kommt. Auch die Sicherung des Kopfes in der Mayfield-Klemme kann erfolgen, soll jedoch nicht die Größe der Kraniektomie beeinflussen. Nach Markierung des Sinus sagittalis superior und des Sinus transversus (Linie zwischen Tragus und Protuberantia occipitalis externa) erfolgt der Hautschnitt anterior zum Tragus, über dem Ohr nach okzipital über dem Sinus transversus zur Protuberantia occipitalis ziehend und nach kranial bis zum Vertex aufsteigend, um an der frontalen Haarlinie zu enden. Zu Beginn der Inzision soll die Arteria temporalis superficialis (Verlauf ca. 1 cm vor dem Tragus [33]) erhalten werden und der frontale Ast des Nervus facialis (im Bereich des Jochbogens 1 cm vor der Arteria temporalis superficialis [34]) nicht verletzt werden. Der Muskel-Haut-Lappen wird abpräpariert und mit Haken nach frontal weggespannt. Ein perikranieller Lappen wird präpariert, um einen etwaigen eröffneten Sinus frontalis zu versorgen. Die Bohrlöcher werden in der Squama temporalis hochparietal, hochfrontal und hinter dem Arcus zygomaticus im Os frontale („keyhole“) gesetzt.

Nach epiduraler Lösung der Dura vom Knochen im Bereich der Bohrlöcher erfolgt die Kraniektomie. Im Bereich des Sinus sagittalis superior sollte ein Abstand von 25 mm zur Mittellinie eingehalten werden, um einer Prädisposition zur Ausbildung eines posttraumatischen Hydrozephalus vorzubeugen [35]. Eine zusätzliche knöcherne Dekompression kann zur mittleren Schädelgrube hin notwendig werden, um eine zerebrale Herniation über Knochenkanten zu vermeiden [36]. Der vertikale Durchmesser (Boden mittlere Schädelgrube bis Sinus sagittalis superior) sollte 9–10 cm betragen, der Anterior-Posterior-Durchmesser soll zwischen 12 und 14 cm liegen [30, 37]. Nach Anlegen von Durahochnähten kann die Eröffnung der Dura je nach Präferenz sternförmig oder halbkreisförmig mit radiären Erweiterungsschnitten erfolgen. Nach Korrektur der unter der Dura ersichtlichen Pathologie (Entleerung Hämatomformation, Versorgung blutendes Gefäß) wird eine Duraplastik eingenäht. Nach Einlage einer Redondrainage erfolgen die Reposition des Muskel-Haut-Lappens und der Verschluss mit Subkutan- und Hautnähten.

Bifrontale Kraniektomie

Die bifrontale Kraniektomie (Abb. 2) stellt eine Knochenentnahme dar, die sich vom Boden der vorderen Schädelgrube bis zur Koronarnaht und zum Pterion beiderseits erstreckt [38]. Diese Technik wird bei Auftreten von bilateralen frontalen Kontusionen oder generalisiertem Hirnödem ohne fokale Läsionen mit medikamentös nicht beherrschbarer Hirndrucksymptomatik angewandt [28, 39].

Der Eingriff erfolgt in allgemeiner Intubationsnarkose. Der Kopf des in Rückenlage positionierten Patienten wird in neutraler Position in einer Kopfschale gelagert oder in der Mayfield-Klemme eingespannt. Nach Haarrasur werden der Sinus sagittalis superior und die bikoronare Schnittführung angezeichnet. Der Hautschnitt erstreckt sich präaurikulär vom Tragus rechts nach hochfrontal ziehend bis zum Tragus präaurikulär links. Hierbei ist auf die Schonung der Arteria temporalis superficialis und des Nervus facialis zu achten, die 1 cm anterior zum Tragus verlaufen. Die Kopfhaut und der Musculus temporalis werden nach anterior abpräpariert und mit Ha-

ken weggehalten. Eine Verletzung der Nervi supraorbitales, die durch die Foramina supraorbitales austreten, ist zu vermeiden. Ein perikranieller Lappen kann abpräpariert werden. Bohrlöcher werden beiderseits frontal hinter dem Arcus zygomaticus („keyhole“) und beiderseits basal in der Pars squamosa ossis temporalis getätigt. Hochfrontal werden 2 Bohrlöcher hinter der Kranznaht 1 cm beiderseits von der Mittellinie (Sinus sagittalis superior) angelegt. Mit dem Kraniotom werden die koronalen, temporalen und frontalen Bohrlöcher („keyhole“) verbunden. Die Verbindung der frontalen Bohrlöcher („keyhole“) in der supraorbitalen Region erfolgt knapp über dem Boden der vorderen Schädelgrube. Die Kraniotomie über dem Sinus sagittalis superior mit Konnektion der bikoronalen Bohrlöcher wird zuletzt ausgeführt.

Nach Anlegen von Durahochnähten erfolgt die Durotomie hochfrontal und anterior beiderseits des Sinus sagittalis superior. Die Duraeröffnung erfolgt halbkreisförmig über die Region der frontalen und temporalen Bohrlöcher dem Kraniektomierand folgend. Der Sinus sagittalis superior wird anterior ligiert. Zwischen den Ligaturen wird die Falx cerebri zur vorderen Schädelgrube hin durchtrennt, wobei eine Verletzung der Arteriae cerebrales anteriores vermieden werden soll. Das Frontalhirn wird bifrontal freigelegt. Eine Duraerweiterungsplastik wird eingenäht. Ein etwaig eröffneter Sinus frontalis kann mit Fett und Muskel obliteriert und mit dem gewonnenen gestielten perikraniellen Lappen versorgt werden.

Nach Einlegen einer Drainage erfolgen die Repositionierung des Muskel-Kopfhaut-Lappens und der Verschluss mit Subkutan- und Hautnähten.

Diskussion

Die dekompressive Kraniektomie stellt eine potente hirndrucksenkende Maßnahme nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma dar. Ob dadurch eine Reduktion der Mortalität sowie eine verbesserte Prognose erreicht werden können, wird in der Literatur nach wie vor diskutiert.

Seitens der Brain Trauma Foundation (BTF) der American Association of Neurological Surgeons und des Congress of Neurological Surgeons wurden Leitlinien erarbeitet, die Empfehlungen zur Behandlung einer Hirndrucksteigerung > 20 mmHg nach schwerer Schädel-Hirn-Verletzung beinhalten. Als Erstlinientherapie werden Liquordrainage, moderate Hyperkapnie (pCO₂ 30–35 mmHg), Mannitol oder hypertone Salzlösungsgabe empfohlen. Wird hiermit nur eine unzureichende Hirndruckkontrolle erzielt, können als Zweitlinientherapien die hochdosierte Verabreichung von Barbituraten oder Propofol, die verstärkte Hyperventilation (pCO₂ < 30 mmHg), die Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks, die milde Hypothermie und die dekompressive Kraniektomie zum Einsatz kommen [40]. Eine rezente prospektive Studie zeigte eine signifikant verbesserte Überlebensrate von schweren Schädel-Hirn-Trauma-Patienten bei Umsetzung der BTF-Guidelines [41].

Bei Evaluierung des Stellenwertes der Barbituratgabe nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma in einem systematischen

Cochrane-Review 2012 fand sich ein günstiger hirndrucksenkender Effekt. Eine Reduktion der Mortalität und verbesserte neurologische Ergebnisse bei Schädel-Hirn-Trauma-Überlebenden konnten nicht belegt werden [42]. Die dekompressive Kraniektomie bleibt somit eine wichtige Therapieoption bei therapierefraktärer Hirndruckerhöhung nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma [21].

Seit Ende der 1990er-Jahre wurden hauptsächlich retrospektive Studien zur dekompressiven Kraniektomie publiziert. Nach einer ernüchternden Mortalitätsrate von 82 % in der Kjellberg-Studie Anfang der 1970er-Jahre [15] konnten in den letzten Jahrzehnten niedrigere Mortalitätsraten von 11–37,5 % und gute Ergebnisse (Glasgow Outcome Scale [GOS] 4–5) von 37–71 % nach dekompressiver Kraniektomie berichtet werden [39, 43–60]. Prospektive und protokollbasierte Ergebnisse fanden sich in der Studie von Guerra et al. von 1999. Bei 57 Patienten (31 unilaterale, 26 bilaterale dekompressive Kraniektomien) zeigten sich bei einer Mortalitätsrate von 19 % gute Ergebnisse (GOS 4 und 5) in 58 % der Fälle [17]. In einer rezenten prospektiven Studie von 2011 präsentierten Chibbaro et al. die Ergebnisse von 147 Patienten aus 5 neurochirurgischen Kliniken. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 26 (14–73) Monaten und 133 ausgewerteten Patienten ergaben sich gute Ergebnisse (GOS 4–5) nach dekompressiver Kraniektomie in 67 % der Fälle bei einer Mortalitätsrate von 14 % [61].

Tierexperimentelle Studien wiesen darauf hin, dass durch frühzeitige dekompressive Kraniektomie ein sekundärer Hirnschaden nahezu komplett verhindert werden kann [62]. Nichtsdestotrotz zeigte ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2006 auf, dass prospektive randomisierte klinische Daten in Bezug auf verbesserte Ergebnisse nach dekompressiver Kraniektomie im Vergleich zu konservativen hirndrucksenkenden Therapien nur aus einer Studie in der pädiatrischen Patientenpopulation abzuleiten wären [63, 64]. Daher wurden 2 prospektive randomisierte Studien (DECRA und RESCUEicp) zur dekompressiven Kraniektomie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma ins Leben gerufen [65, 66]. In der DECRA-Studie wurde die dekompressive Kraniektomie (bifrontale Kraniektomie) innerhalb von 72 Stunden nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma mit der maximalen medikamentösen Therapie bei diffuser Hirnverletzung verglichen. Randomisierungskriterium war ein für 15 Minuten oder länger gesteigerter Hirndruck > 20 mmHg. Eingeschlossen waren über einen 7-Jahres-Zeitraum 155 Patienten aus einem Kollektiv von 3478 Schädel-Hirn-Trauma-Patienten, die über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten ausgewertet wurden [67]. In der Dekompressionskraniektomiegruppe fanden sich eine signifikante ICP-Reduktion sowie eine verkürzte Liegedauer auf der Intensivstation. In beiden Gruppen wurden dieselben Mortalitätsraten gefunden. Die Rate der schlechten Ergebnisse war jedoch in der Dekompressionskraniektomiegruppe signifikant erhöht (70 % vs. 51 %; $p = 0,02$).

Obwohl DECRA als gut geplante, sorgfältig aufgesetzte und prospektive randomisierte Multicenter-Studie als „Goldstandard“ für evidenzbasierte Richtlinien gewürdigt wurde [68], erfolgte eine kritische Diskussion der Ergebnisse in der neurotraumatologischen Literatur [69, 70]. Von chirurgischer Sei-

te wurde hervorgehoben, dass die Ergebnisse nach bifrontaler Kraniektomie nicht zwingend für Ergebnisse nach uni-/bilateraler Hemikraniektomie geltend gemacht werden können [71]. Weiters wurde angemerkt, dass die in der DECRA-Studie angewandte sternförmige Schlitzung der Dura ohne Durchtrennung der Falx und des Sinus sagittalis superior nach bifrontaler Kraniotomie in vielen neurochirurgischen Zentren nicht die chirurgische Methode der Wahl darstellt [72].

In verschiedenen Kommentaren wurde auf einen Randomisierungs-Mismatch hingewiesen, da sich bei Analyse des Pupillenstatus 27 % nicht reagierende Pupillen in der Kraniektomiegruppe gegenüber 12 % in der Standard-Intensivtherapiegruppe fanden [73–76]. Die Randomisierungsgrenze bei einem Hirndruck von 20 mmHg wurde als zu niedrig erachtet [77]. Der Zeitraum der Therapierefraktarität von 15 Minuten wurde als zu kurz angesehen, um eine suffiziente Hirndrucksenkung medikamentös herbeiführen zu können [74, 76, 78]. Die Kommentare von Romero [79] und Hautefeuille et al. [80] wiesen auf den Umstand hin, dass trotz Senkung des ICP und Normalisierung des CCP eine schwere zerebrale Hypoxie mit reduzierter Gewebesauerstoffsättigung bestehen bleiben kann, was wiederum eine Erklärung für inferiore Ergebnisse bietet [81]. Zusammenfassend betrachtet können die Ergebnisse der DECRA-Studie nicht als generell gültig angesehen werden, da es sich um ein hochselektiertes Patientengut handelt und der Effekt einer dekompressiven Kraniektomie nur bei diffusen traumatischen Hirnverletzungen untersucht wurde [82].

In die noch laufende RESCUEicp- („Randomized Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intracranial Pressure“-) Studie (ISRCTN 66202560) wurden bereits 366 Patienten (bei einem Ziel von 400 Patienten) eingeschlossen. Im Unterschied zur DECRA-Studie erfolgt die Randomisierung zu dekompressiver Kraniektomie oder maximaler medikamentöser Therapie bei einem therapierefraktären ICP-Anstieg > 25 mmHg in einem Zeitraum von mehr als einer Stunde bis 12 Stunden. Als Operationsmethode kommt auch die uni-/bilaterale frontotemporoparietale Dekompressionskraniektomie zur Anwendung [83]. Weiters wird die Evakuierung von traumatisch bedingten hämatogenen Masseläsionen nach dekompressiver Kraniektomie in die Analyse miteinbezogen [84, 85].

Unabhängig davon konnte 2014 in einer prospektiven Vergleichsstudie zweier neurochirurgischer Zentren bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma unter Berücksichtigung der Hämatomausräumung von besten Ergebnissen bei frühzeitiger dekompressiver Kraniektomie berichtet werden [86].

Die Durchführung einer Entlastungskraniotomie kann jedoch verschiedenste Komplikationen zur Folge haben [87–89]. Häufig tritt bei zunehmender Hirnschwellung die Herniation des Hirnparenchyms durch den Kraniektomiedefekt auf [49, 88, 90, 91]. Es muss differenziert werden, ob die Herniation eine natürliche Folgeerscheinung der Schwellungstendenz nach primärer Kontusionierung darstellt oder auf eine zu kleine Kraniektomielücke zurückzuführen ist, die zu einer Abklemmung der venösen Gefäße an den Knochenrändern führt. Letztgenannte Komplikation ist als chirurgische Morbidität zu

verzeichnen [92] und korreliert mit schlechten Langzeitergebnissen [37]. Csokay et al. empfahlen vaskuläre Tunnelierungen durch Unterpolsterung der eröffneten Dura an den Kraniotomieändern, um große oberflächliche Hirnvenen zu kreieren, die einen besseren venösen Abfluss aus dem geschwollenen und hernierten Hirngewebe gewährleisten [90].

Ein weiteres bekanntes Phänomen ist das Auftreten von subduralen Hygromen mit einer Inzidenz von 26–63 % nach dekompressiver Kraniektomie [17, 87, 88, 91, 93]. Die Flüssigkeitsansammlungen, begünstigt durch eine Kommunikation des subduralen Raumes mit dem subgalealen Raum, unterliegen jedoch nach Durarevision und Knochendeckelreimplantation meist einer Resorption [87]. Rezente Untersuchungen von De Bonis et al. legen nahe, dass subdurale Flüssigkeitsansammlungen zur Beeinträchtigung der Liquorzirkulation und der Ausbildung eines posttraumatischen Hydrozephalus führen können [35]. Für das Auftreten eines posttraumatischen Hydrozephalus sind Inzidenzen von 0,7–29 % beschrieben [94–97]. Nach dekompressiver Kraniektomie steigt die Inzidenz und variiert von 10–40 % [17, 39, 49, 53, 88, 91, 98–103]. Pathophysiologisch wird hierfür die Schwere der Schädel-Hirn-Verletzung mit Unterbrechung der subarachnoidalen und subduralen Barriere verantwortlich gemacht, welche durch dekompressive Kraniektomie eine weitere negative Verstärkung erfährt [103]. Die neurochirurgische Therapie der Wahl bei symptomatischem posttraumatischem Hydrozephalus ist die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt). Hierbei empfiehlt eine rezente Studie von 2014, die VP-Shunt-Implantation zeitlich versetzt zur Knochendeckelreimplantation vorzunehmen, da bei zeitgleicher Anwendung beider operativer Verfahren höhere Komplikationsraten zu erwarten sind [104].

Eine weitere Komplikation nach dekompressiver Kraniektomie stellt die Entwicklung kontralateraler Massenläsionen dar [105–110]. Hierfür wird eine abrupte Reduktion des ICP, die zu einem Wegfall der kontralateralen Tamponadewirkung führt, verantwortlich gemacht [111, 112]. Yang et al. fanden eine 7%ige Inzidenz für das Auftreten von neuen kontralateralen Hämatomen nach dekompressiver Kraniektomie [91]. Su et al. [108] standen in Übereinstimmung mit der Arbeit von Piepmeier et al. von 1982 [113], indem sie zeigten, dass bei 10 von 14 Patienten (71 %) mit neu aufgetretenen Epiduralhämatomen nach dekompressiver Kraniektomie eine darüberliegende Schädelfraktur in der Computertomographie gefunden werden konnte, die eine sofortige chirurgische Intervention notwendig machte.

Eine verzögert auftretende Komplikation nach dekompressiver Kraniektomie ist das „syndrome of the trephined“, welches 1939 von Grant und Norcross beschrieben wurde [114–116]. Klinisch kann das Syndrom übersehen werden, da die typischen Symptome wie unangemessene Ermüdung, vages Unbehagen im Bereich des Kraniotomiedefekts, Vibrationsintoleranz, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme und Stimmungsschwankungen auch dem Folgezustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma mit posttraumatischem Stresssyndrom zugeschrieben werden [88, 117]. Einige Patienten entwickeln nach dekompressiver Kraniektomie verzögert kontralaterale motorische Defizite in den oberen Extre-

mitäten. Dies wird als „motor trephine syndrome“ bezeichnet und bildet sich nach Kranioplastik zurück [118]. Die Beobachtungen, dass Symptome des „syndrome of the trephined“ nach Wiederverschluss des Kraniotomiedefektes einer Reversibilität unterliegen [119–121], führten zu der Empfehlung, eine frühzeitige Kranioplastie durchzuführen [87, 88, 91]. Anhand von Positronen-Emissions-Tomographien konnten Winkler et al. zeigen, dass eine frühe Kranioplastie eine Besserung der lagebedingten Blutflussregulation, eine Verbesserung der zerebrovaskulären Reserve sowie einen gebesserten zerebralen Glukosemetabolismus zur Folge hat [122].

Das Auftreten von posttraumatischen epileptischen Anfällen nach dekompressiver Kraniektomie beträgt 7–20 % [17, 91, 98]. Die Ursache begründet sich in der Schwere der Schädel-Hirn-Verletzung. Durch den dekompressiven Operationseingriff am Kortex entsteht jedoch ein negativ kumulierender Effekt [87]. Bezugnehmend auf die möglichen Komplikationen nach dekompressiver Kraniektomie kann man mit Shirley Stivers Aussage einhergehen, dass es sich – entgegen der Meinung vieler – bei der Entfernung eines großen Knochendeckels nicht um einen simplen chirurgischen Eingriff, sondern um eine komplexe neurochirurgische Operation, vergleichbar mit Eingriffen an der Schädelbasis, handelt [88].

■ Schlussfolgerung

Im Spannungsfeld zwischen schwerer Primärschädigung des Gehirns und Prävention von Sekundärschäden durch Schwellung und Hypoxie kommt die dekompressive Kraniektomie entweder als lebensrettender Notfalleingriff oder als Letztlinientherapie in einem Stufenschema zur Behandlung der therapierefraktären intrakraniellen Hypertension zum Einsatz [21, 82]. Es ist die Aufgabe des Neurochirurgen, im Kontext mit allen beteiligten Fachdisziplinen im individuellen Fall sorgfältig zu beurteilen, welche Patienten mit Monitoring und medikamentöser Intensivtherapie geführt werden können und welche Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma zur Behandlung einer intrakraniellen Hypertension einer dekompressiven Kraniektomie bedürfen. In der Diskussion um die Wertigkeit der dekompressiven Kraniektomie in Bezug auf verbessertes Überleben und verbesserte Langzeitergebnisse sind die Daten der noch nicht abgeschlossenen RESCUEicp-Studie abzuwarten. Aufgrund der Komplexität des beschriebenen Themas wird für zukünftige Studien zu fordern sein, dass die unter dem Terminus „dekompressive Kraniektomie“ subsumierten OP-Techniken separat für unterschiedliche Pathologien (diffuse ödematöse Hirnschädigung, fokale hämatogene Massenläsionen) analysiert werden.

■ Relevanz für die Praxis

Nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma senkt die dekompressive Kraniektomie den intrazerebralen Druck (ICP) und verbessert den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) [18].

Die Indikation zur dekompressiven Kraniektomie besteht in der Notfallsituation bei schwerer Primärschädigung des Gehirns durch traumatische Massenläsionen sowie als Zweitlinientherapie zur Verhinderung der Sekundärschädi-

gung des Gehirns durch konservativ nicht beherrschbare intrakranielle Hypertension [21].

In der einzigen prospektiven randomisierten Studie in der pädiatrischen Patientenpopulation bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma erzielt die frühe dekompressive Kraniektomie (bilaterale Hemikraniektomie) nach 6 Monaten die besseren funktionellen Ergebnisse als die medikamentöse Therapie [64].

In der prospektiven randomisierten DECRA-Studie fanden sich in der adulten Population bei schwerem diffusem Schädel-Hirn-Trauma nach dekompressiver Kraniektomie (bifrontale Kraniektomie) bei gleicher Mortalität nach 6 Monaten schlechtere funktionelle Ergebnisse im Vergleich zur medikamentösen Therapie [67].

Bei einer dekompressiven Kraniektomie ist nicht von einem simplen chirurgischen Eingriff zur Entfernung des Knochen-deckels, sondern von einer komplexen neurochirurgischen Operation auszugehen, die mit einer hohen chirurgischen Morbidität behaftet ist [88].

Die Ergebnisse der noch nicht abgeschlossenen prospektiven randomisierten RESCUEicp-Studie werden helfen, die Wertigkeit der dekompressiven Kraniektomie neu zu definieren [83].

■ Interessenkonflikt

Es bestehen weder für Dr. Anton noch für Prof. Winkler Interessenkonflikte.

Literatur:

- Tello JC. Prehistoric trephining among the Yauyos of Peru. 18th International Congress of Americanists, London 1912. Harrison and Sons, London, 1913; 75–83.
- Kamp MA, Tashsim-Oglou Y, Steiger HJ, et al. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from Edwin Smith Papyrus. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2012; 73: 230–7.
- Hippocrates. De capitis vulneribus. In: Adams F (trans). *The Genuine Works of Hippocrates*. Sydenham Society, London, 1849; 421–66.
- Kshettry VR, Mindea SA, Batjer H. The management of cranial injuries in antiquity and beyond. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E8.
- Rahimi SY, McDonnell DE, Ahmadian A, et al. Medieval neurosurgery: contributions from the Middle East, Spain, and Persia. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E14.
- Berengario da Carpi J. *Tractatus de fractura calve sive crani*. Hironymus de Benedictus, Bologna, 1518.
- DiLeva A, Gaetani P, Matula C, et al. Berengario da Carpi: a pioneer in neurotraumatology. *J Neurosurg* 2011; 114: 1461–70.
- Kocher T. *Hirnerschütterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe bei Hirnkrankheiten*. Verlag A. Hölzner, Wien, 1901.
- Hildebrandt G, Surbeck W, Stienen MN. Emil Theodor Kocher: the first Swiss neurosurgeon. *Acta Neurochir* 2012; 154: 1105–15.
- Cushing H. The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors; with the description of intramuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions. *Surg Gyn Obstet* 1905; 1: 297–314.
- Horsley V. On the technique of operations on the central nervous system. *Brit Med J* 1906; 2: 411–23.
- Hudson WH. A new decompression operation for the brain. *Ann Surg* 1912; 55: 744–9.
- Gurdjian ES, Thomas LM. Surgical management of the patient with head injury. *Clin Neurosurg* 1964; 12: 56–74.
- Clark K, Nash TM, Hutchinson GC. The failure of circumferential craniotomy in acute traumatic cerebral swelling. *J Neurosurg* 1968; 29: 367–71.
- Kjellberg RN, Prieto A Jr. Bifrontal decompressive craniotomy for massive cerebral edema. *J Neurosurg* 1971; 34: 488–93.
- Venes JL, Collins WF. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of head trauma. *J Neurosurg* 1975; 42: 429–33.
- Kleist-Welch Guerra W, Gaab M, Dietz H, et al. Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg* 1999; 90: 187–96.
- Bor-Sheng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, et al. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2012; 117: 589–96.
- Metz C, Taeger K. Schädelhirntrauma und zerebrale Hypoxie. Diagnostik – Monitoring – Therapie. *Anaesthesiol* 2000; 49: 332–9.
- Skoglund TS, Nellgard B. Long-time outcome after transient transtentorial herniation in patients with traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 337–40.
- Sahuquillo J, Martinez-Ricarte F, Poca MA. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury after the DECRA trial. Where do we stand? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 101–6.
- Besenski N. Traumatic injuries: imaging of head injuries. *Eur Radiol* 2002; 12: 1237–52.
- Rieger M, Czermak B, El Attar R, et al. Initial clinical experience with a 64-MDCT whole-body scanner in an emergency department: better time management and diagnostic quality? *J Trauma* 2009; 66: 648–57.
- Greiner G. Indikation und Durchführung der dekompressiven Kraniektomie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 682–91.
- Edlow BL, Wu O. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury. *Semin Neurol* 2012; 32: 374–400.
- Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, et al. Clinical review: prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care* 2007; 11: 230.
- Hilario A, Ramos A, Milan JM, et al. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1925–31.
- Quinn TM, Taylor JJ, Magarik JA, et al. Decompressive craniectomy: technical note. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 239–44.
- Fourcade O, Fuzier R, Daboussi A, et al. Craniectomie décompressive et hypertension intracrânienne. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25: 858–62.
- Johnson RD, Maartens NF, Teddy PJ. Technical aspects of decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1023–7.
- Hutchinson P, Timofeev I, Kirkpatrick P. Surgery for brain edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E14.
- Bovet JP, Garcia-Armengol R, Buxo-Pujolras M, et al. Decompressive craniectomy for encephalitis with brain herniation: case report and review of the literature. *Acta Neurochir* 2012; 154: 1717–24.
- Stock AL, Collins HP, Davidson TM. Anatomy of the superficial temporal artery. *Head Neck Surg* 1980; 2: 466–9.
- Yasargil MG, Reichmann MV, Kubik S. Preservation of the frontotemporal branch of the facial nerve using the interfascial temporal flap for pterional craniotomy. *J Neurosurg* 1987; 67: 463–6.
- De Bonis P, Sturiale CL, Anile C, et al. Decompressive craniectomy, interhemispheric hygroma and hydrocephalus: a timeline of events? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1308–12.
- Wagner S, Schnipper H, Aschoff A, et al. Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 2001; 94: 693–6.
- Tagliaferri F, Zani G, Iaccarino C, et al. Decompressive craniectomies, fact and fiction: a retrospective analysis of 526 cases. *Acta Neurochir* 2012; 154: 919–26.
- Huang X, Wen L. Technical considerations in decompressive craniectomy in the treatment of traumatic brain injury. *Int J Med Sci* 2010; 7: 385–90.
- Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, et al. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery* 1997; 41: 84–92.
- Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl 1): S1–S106.
- Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg* 2013; 119: 1248–54.
- Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000333.
- Kunze E, Meixensberger J, Janka M, et al. Decompressive craniectomy in patients with uncontrollable intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 16–8.
- Münch E, Horn P, Schürer L, et al. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 2000; 47: 315–22.
- Whitfield PC, Patel H, Hutchinson PJ, et al. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension. *Br J Neurosurg* 2001; 15: 500–7.
- Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR, et al. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: ICP, CPP and neurological outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 77–9.
- Albanese J, Leone M, Alliez JR, et al. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 2003; 31: 2535–8.
- Timofeev I, Kirkpatrick PJ, Corteen E, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: outcome following protocol-driven therapy. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96: 11–6.
- Arabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg* 2006; 104: 469–79.
- Chibbaro S, Tacconi L. Role of decompressive craniectomy in the management of severe head injury with refractory cerebral edema and intractable intracranial pressure. Our experience with 48 cases. *Surg Neurol* 2007; 68: 632–8.
- Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S, et al. Effective ICP reduction by decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury treated by an ICP-targeted therapy. *J Neurotrauma* 2007; 24: 927–35.
- Ho LC, Wang CM, Lee KK, et al. Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008; 108: 943–9.
- Morgalla MH, Will EB, Roser F, et al. Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe brain injury? *J Neurosurg* 2008; 109: 685–90.
- Williams RF, Magnotti LJ, Croce MA, et al. Impact of decompressive craniectomy on functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2009; 66: 1570–4.
- Qiu W, Guo C, Shen H, et al. Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute post-traumatic brain swelling after severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2009; 13: R185.
- Akyuz M, Ucar T, Acikbas C, et al. Effect of early bilateral decompressive craniectomy on outcome for severe traumatic brain injury. *Turk Neurosurg* 2010; 20: 382–9.
- Honeybul S, Ho KM, Lind CR, et al. Observed versus predicted outcome for decompressive craniectomy: a population-based study. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1225–32.
- Bao YH, Liang YM, Gao GY, et al. Bilateral decompressive craniectomy for patients with malignant diffuse brain swelling after severe traumatic brain injury: a 37-case study. *J Neurotrauma* 2010; 27: 341–7.
- Ecker RD, Mulligan LP, Dirks M, et al. Outcomes of 33 patients from the wars in Iraq and Afghanistan undergoing bilateral or bi-compartmental craniectomy. *J Neurosurg* 2011; 115: 124–9.
- Gouello G, Hamel O, Asehnoun K, et al. Study of the long-term results of decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury based on a series of 60 consecutive cases. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 207585.

61. Chibbaro S, Di Rocco F, Mirone G, et al. Decompressive craniectomy and early cranioplasty for the management of severe head injury: a prospective multicenter study on 147 patients. *World Neurosurg* 2011; 75: 558–62.
62. Zweckberger K, Erös C, Zimmermann R, et al. Effect of early and delayed decompressive craniectomy on secondary brain damage after controlled cortical impact in mice. *J Neurotrauma* 2006; 23: 1083–93.
63. Sahuquillo J, Arkan F. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003983.
64. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, et al. A randomized trial of early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 154–62.
65. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Early decompressive craniectomy for patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension – a pilot randomized trial. *J Crit Care* 2008; 23: 387–93.
66. Hutchinson PJ, Corteen E, Czosnyka M, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury. The randomized multicenter RESCUEicp study (www.rescueicp.com). *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96: 17–20.
67. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 364: 1493–502.
68. Marion DW. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2011; 10: 497–8.
69. Iaccarino C, Schiavi P, Servadei F. Decompressive craniectomies: time to discuss not the DECRA study but the comments to the DECRA study. *World Neurosurg* 2013; 79: 78–9.
70. Walcott BP, Kahle KT, Simard JM. The DECRA trial and decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury: is decompression really ineffective? *World Neurosurg* 2013; 79: 80–1.
71. Chi JH. Craniectomy for traumatic brain injury: results from the DECRA trial. *Neurosurgery* 2011; 68: N19–N20.
72. Kitagawa RS, Bullock MR. Lessons from the DECRA study. *World Neurosurg* 2013; 79: 82–4.
73. Timmons SD, Ullman JS, Eisenberg HM. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 365: 373.
74. Honeybul S, Ho KM, Lind CRP. What can be learned from the DECRA study. *World Neurosurg* 2013; 79: 159–61.
75. Garcia Vicente E, Garnelo Rey V, Manikon M, et al. Does early decompressive craniectomy improve outcome? Experience from an active UK recruiter centre. *Case Rep Crit Care* 2013; 2013: 714945.
76. Appelboom G, Piazza M, Zoller SD, et al. Clinical trials in decompressive craniectomy after severe diffuse traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2013; 80: e153–e155.
77. Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, RESCUEicp Central Study Team. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 365: 375.
78. Simard JM, Kahle KT, Walcott BP. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 365: 374.
79. Romero CM. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 365: 373–4.
80. Hautefeuille S, Francony G, Payen JF. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 365: 374–5.
81. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med* 2009; 37: 2057–63.
82. Stocchetti N, Maas AIR. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 2121–30.
83. RESCUEicp: Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intra-Cranial Pressure. <http://www.rescueicp.com>
84. Servadei F. Clinical value of decompressive craniectomy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1558–9.
85. Honeybul S, Ho KM. Decompressive craniectomy – a narrative review and discussion. *Aust Crit Care* 2014; 27: 85–91.
86. Hartings JA, Vidgeon S, Strong AJ, et al. Co-operative studies on brain injury depolarizations. Surgical management of traumatic brain injury: a comparative-effectiveness study of 2 centers. *J Neurosurg* 2014; 120: 434–46.
87. Honeybul S. Complications of decompressive craniectomy for head injury. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 430–5.
88. Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E7.
89. Honeybul S, Ho KM. Long-term complications of decompressive craniectomy for head injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 929–35.
90. Csokay A, Együd L, Nagy L, et al. Vascular tunnel creation to improve the efficacy of decompressive craniotomy in post-traumatic cerebral edema and ischemic stroke. *Surg Neurol* 2002; 57: 126–9.
91. Yang XF, Wen L, Shen F, et al. Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases. *Acta Neurochir* 2008; 150: 1241–7.
92. Honeybul S, Ho KM. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: the relationship between surgical complications and the prediction of an unfavourable outcome. *Injury* 2014; 45: 1332–9.
93. Arabi B, Chesier D, Maulucci C, et al. Dynamics of subdural hygroma following decompressive craniectomy: a comparative study. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E8.
94. Groswasser Z, Cohen M, Reider-Groswasser I, et al. Incidence, CT-findings and rehabilitation outcome of patients with communicative hydrocephalus following severe head injury. *Brain Inj* 1988; 2: 267–72.
95. Marmarou A, Foda MA, Bando K, et al. Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics. *J Neurosurg* 1996; 85: 1026–35.
96. Guyot LL, Michael DB. Post-traumatic hydrocephalus. *Neurol Res* 2000; 22: 25–8.
97. Licata C, Cristofori L, Gambin R, et al. Post-traumatic hydrocephalus. *J Neurosurg Sci* 2001; 45: 141–9.
98. Kan P, Amini A, Hansen K, et al. Outcomes after decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl 5): 337–42.
99. Choi I, Park HK, Chang JC, et al. Clinical factors for the development of posttraumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 43: 227–31.
100. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Alday R, et al. Interhemispheric hygroma after decompressive craniectomy: does it predict posttraumatic hydrocephalus? *J Neurosurg* 2010; 113: 1287–93.
101. De Bonis P, Pompucci A, Mangiola A, et al. Post-traumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy: an underestimated risk factor. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1965–70.
102. Shi SS, Zhang GL, Zeng T, et al. Posttraumatic hydrocephalus associated with decompressive cranial defect in severe brain-injured patients. *Chin J Traumatol* 2011; 14: 343–7.
103. Honeybul S, Ho KM. Incidence and risk factors for post-traumatic hydrocephalus following decompressive craniectomy for intracranial hypertension and evacuation of mass lesions. *J Neurotrauma* 2012; 29: 1872–8.
104. Heo J, Park SQ, Cho SJ, et al. Evaluation of simultaneous cranioplasty and ventriculoperitoneal shunt procedures. *J Neurosurg* 2014; 121: 313–8.
105. Matsuno A, Katayama H, Wada H, et al. Significance of consecutive bilateral surgeries for patients with acute subdural hematoma who develop contralateral acute epi- or subdural hematoma. *Surg Neurol* 2003; 60: 23–30.
106. Cohen JE, Raj G, Itshayek E, et al. Bilateral acute epidural hematoma after evacuation of acute subdural hematoma: brain shift and the dynamics of extraaxial collections. *Neurol Res* 2004; 26: 763–6.
107. Mohindra S, Mukherjee KK, Gupta R, et al. Decompressive surgery for acute subdural haematoma leading to contralateral extradural haematoma: a report of two cases and review of literature. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 490–4.
108. Su TM, Lee TH, Chen WF, et al. Contralateral acute epidural hematoma after decompressive surgery of acute subdural hematoma: clinical features and outcome. *J Trauma* 2008; 65: 1298–302.
109. Flint AC, Manley GT, Gean AD, et al. Post-operative expansion of hemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemi-craniectomy in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2008; 25: 503–12.
110. Fridley J, Thomas J, Kitagawa R, et al. Immediate development of a contralateral acute subdural hematoma following acute subdural hematoma evacuation. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 422–3.
111. Borovich B, Braun J, Guilburd JN, et al. Delayed onset of traumatic extradural hematoma. *J Neurosurg* 1985; 63: 30–4.
112. Thibodeau M, Melanson D, Ethier R. Acute epidural hematoma following decompressive surgery of a subdural hematoma. *Can Assoc Radiol J* 1987; 38: 52–3.
113. Piepmeier JM, Wagner FC Jr. Delayed post-traumatic hematomas. *J Trauma* 1982; 22: 455–60.
114. Grant FC, Norcross NC. Repair of cranial defects by cranioplasty. *Ann Surg* 1939; 110: 488–512.
115. Bijlenga P, Zumofen D, Yilmaz H, et al. Orthostatic mesodiencephalic dysfunction after decompressive craniectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 430–3.
116. Joseph V, Reilly P. Syndrome of the trephined. *J Neurosurg* 2009; 111: 650–2.
117. Janzen C, Kruger K, Honeybul S. Syndrome of the trephined following bifrontal decompressive craniectomy: implications for rehabilitation. *Brain Inj* 2012; 26: 101–5.
118. Stiver SI, Wintermark M, Manley GT. Reversible monoparesis following decompressive hemi-craniectomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008; 109: 245–54.
119. Schiffer J, Gur R, Nisim U, et al. Symptomatic patients after craniectomy. *Surg Neurol* 1997; 47: 231–7.
120. Segal DH, Oppenheim J, Murovic J. Neurological recovery after cranioplasty. *Neurosurgery* 1994; 34: 729–31.
121. Mokri B. Orthostatic headaches in the syndrome of the trephined: resolution following cranioplasty. *Headache* 2010; 50: 1206–11.
122. Winkler PA, Stummer W, Linke R, et al. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg* 2000; 93: 53–61.

Dr. med. Jürgen-Volker Anton

1998 Promotion an der Universität Wien, 1999 und 2000 postpromotioneller Aufenthalt in Boston am Brigham and Women's Hospital der Harvard Medical School, 2001–2007 Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck, 2007 Gründung der Arbeitsgruppe Neurotraumatologie innerhalb der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie (ÖGNC), 2007–2014 Leitung der Arbeitsgruppe Neurotraumatologie. Seit 2011 fachärztliche Tätigkeit an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Salzburg, Schwerpunkte: spinale Neurochirurgie, Neurotraumatologie.



Univ.-Prof. Dr. Peter A. Winkler

1984 Promotion an der Universität Innsbruck, 1985 Promotion an der Universität Bologna, 1993 Facharztausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern mit Facharztabschluss, 2000 Habilitation an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Aufenthalte in den USA, Skandinavien, Südafrika in diesen Jahren, 1994 Ausbildung in „Epilepsy Surgery“ der Cleveland Clinic Foundation (Cleveland), 2009 Chefarzt am Behandlungszentrum Vogtareuth (Bayern). Dezember 2011 Berufung auf den Lehrstuhl für Neurochirurgie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg sowie Vorstand der Universitätsklinik für Neurochirurgie. Seit 1999 Sprecher der Sektion Mikrochirurgie und Neuroanatomie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Mitglied vieler Fachgesellschaften.



Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung

M. Rainer, C. Krüger-Rainer

Kurzfassung: Um die Demenz früher diagnostizieren zu können, wurden bereits im Jahr 2007 neue diagnostische Forschungskriterien etabliert. In den letzten 8 Jahren modifizierten die „International Working Group“ (IWG) und die NIA diese Kriterien, um klinische Phänotypen besser definieren zu können. Biomarker wurden in den diagnostischen Prozess integriert, sodass jetzt alle Stadien der Demenzentwicklung abgedeckt sind. Auch im neuen DSM-5 gibt es neue diagnostische Kriterien für Demenzen und andere kognitive Störungen. Kognitive Störungen, die nicht ausreichend sind für eine Diagnose Demenz, werden nun definiert als „minore neurokognitive Störungen“ und sind nun in einem Spektrum mit den schwereren (majoren) neurokognitiven Störungen. Neueste Amyloid-PET-Tracer erweisen sich zunehmend als nützliche Untersuchungsmethoden, um die frühesten Alzheimerdemenzstadien dokumentieren zu können. Die neuen F18-Tracer zeigen eine längere Halbwertszeit von 110 Minuten und können somit die Amyloidbelastung des Gehirns und ein Therapieansprechen dokumentieren. Dopamintransporter-Verminderungen können sehr gut zwischen DLB und AD differenzieren und der

I-FP-CIT-SPECT bleibt der „Goldstandard“ für die Diagnose der Lewy-Body-Demenz. Das Konzept der diätetischen Intervention findet zunehmend Beachtung. Neue „Medical Foods“ sind nur für therapeutische Zwecke intendiert und die ersten wissenschaftlichen Studien zeigen ermutigende Ergebnisse. Derartige Strategien mit Acutil® oder Souvenaid® zeigen ein besonders gutartiges Nebenwirkungsprofil.

Schlüsselwörter: Neue Demenzkriterien, Bio-Marker, neurokognitive Störungen, DSM-5, molekulares Imaging, Amyloid-PET, Lewy-Body-Demenz, Medical Foods, Acutil, Souvenaid

Abstract: New Developments in Diagnosis and Treatment of Dementia. New diagnostic research criteria were established 2007. In the past 8 years the International Working Group (IWG) and the NIA have contributed criteria for the diagnosis of AD that better define clinical phenotypes and integrate biomarkers into staging of the diagnostic process, covering the full staging of the disease. The newest DSM-5 introduces several changes in the diagnostic criteria for dementia and other cognitive disorders. Cog-

nitive disorders that do not cause sufficient impairment to qualify for a diagnosis of dementia are now defined as minor neurocognitive disorders and placed on a spectrum with the more severe conditions (major). Recently developed amyloid-PET-tracers are useful and efficient tools to depict the earliest stages of AD. New F18-tracers with a longer half-life of 110 minutes may also serve to directly monitor changes of amyloid load due to new treatment approaches. Dopamine transporter loss has proven to reliably differentiate dementia with Lewy-bodies from other dementias and I-FP-CIT-SPECT remains the “gold standard” for diagnostic imaging of DLB. The concept of dietetic intervention in dementia has drawn increasing attention. New medical foods are strictly intended for therapeutic purposes and the first scientific studies with Acutil® and Souvenaid® show promising results and a very benign side effect profile. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (3): 111–8.**

Key words: new criteria, biomarkers, neurocognitive disorders, DSM-5, molecular imaging, amyloid-PET, dementia with Lewy-bodies, medical foods, Acutil, Souvenaid

■ Einleitung

In Österreich leben dzt. ca. 130.000 Menschen, die an einer Demenz erkrankt sind, und im Jahr 2050 werden ca. 250.000 Menschen an einer Demenz leiden. Ca. 1 Mrd. Euro werden für die Versorgung von Demenzkranken aufgewendet, wobei 75 % für nichtmedizinische, 25 % für medizinische und ca. 6 % für Medikamentenkosten gerechnet werden können. Eine klinische diagnostizierte Alzheimerdemenz (AD), alleine oder in Kombination mit anderen Demenzerkrankungen, ist für 90 % der Demenzfälle verantwortlich. Bis zu 2/3 der Patienten haben begleitende andere Pathologien, vor allem zerebrovaskuläre Läsionen und Lewy-Körperchen, die zur symptomatischen Ausgestaltung der Demenz beitragen können [1]. Sekundäre Demenzerkrankungen als Folge anderer Grunderkrankungen dürften weniger als 5 % ausmachen [2]. Am häufigsten finden wir die sporadische Form der Alzheimererkrankung und wesentlich seltener können autosomal-dominante Formen dokumentiert werden. Diese machen nur ca. 1 % aller Alzheimerkrankheiten (AK) aus. In der von uns noch immer verwendeten ICD-10-Diagnostik kann zwischen präseniler (vor dem 65. Lebensjahr) und seniler (nach dem 65. Lebensjahr) Form unterschieden werden. Nur 1–6 % entfallen

hierbei auf die präsenile Verlaufsform, von denen jedoch 13 % autosomal-dominant vererbt sein dürften [3].

■ Neue Demenzkriterien

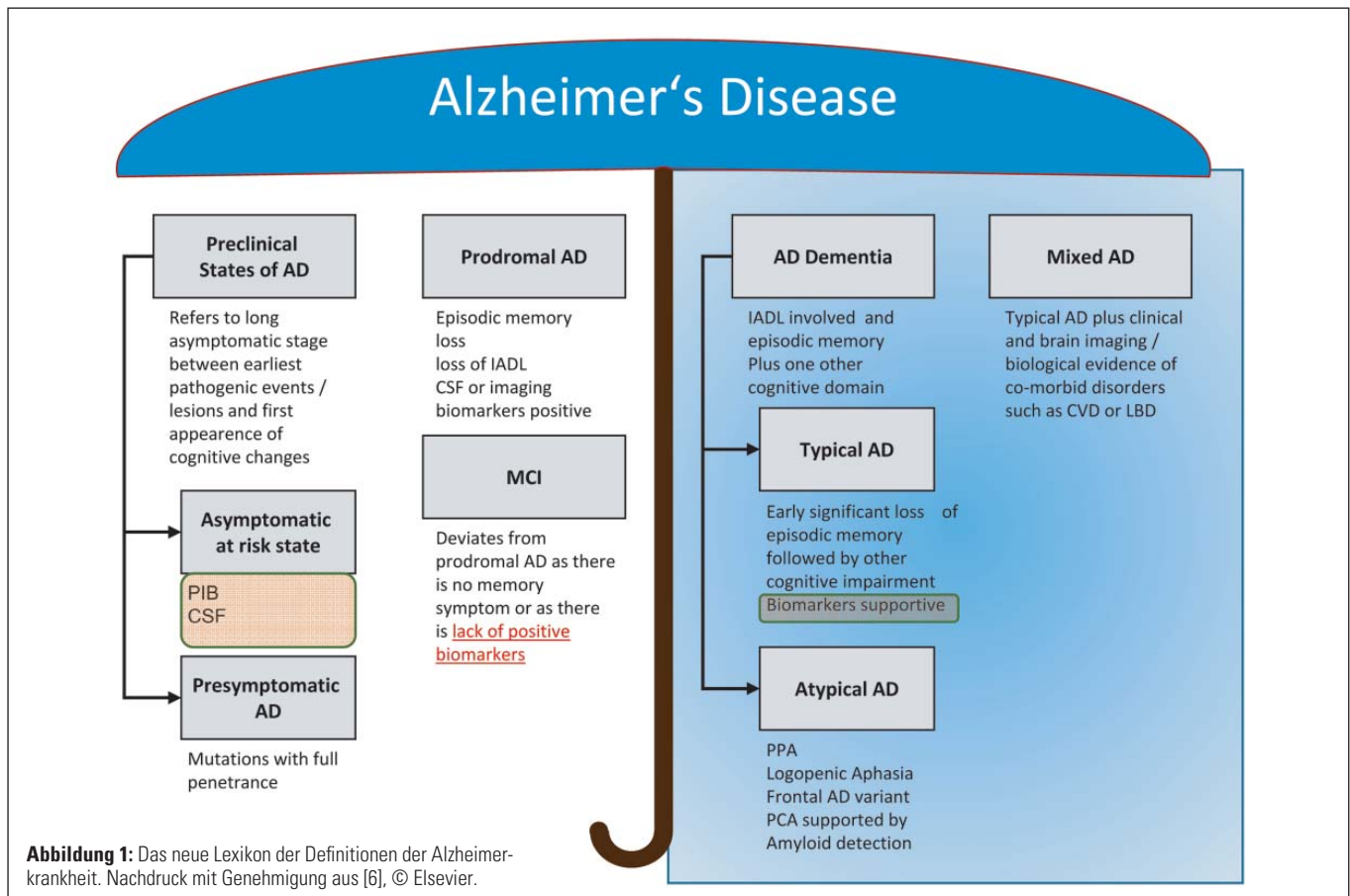
Für die Diagnose einer Alzheimerdemenz (AD) nach ICD-10-Kriterien müssen die kognitiven Funktionen mindestens 6 Monate gestört sein. Zu diesem Zeitpunkt ist es zu einem exzessiven Neuronenuntergang gekommen, so dass unsere therapeutischen Strategien zu spät beginnen. Die Erforschung neuer Biomarker ermöglicht mittlerweile die Diagnose einer Alzheimerkrankheit (AK) im prädementiellen und präklinischen Stadium. Aus diesen Gründen konnte eine Arbeitsgruppe um Bruno Dubois bereits im Jahr 2007 neue Demenzkriterien aufstellen [4].

Ein Defizit des episodischen Gedächtnisses, das in einem differenzierten verzögerten Worterinnerungstest nachweisbar ist (zumeist „Free and Cued Selective Reminding Test“, FCS-RT), verbunden mit einer medialen Temporallappenatrophie im MRT, reichen für die Diagnose einer AD aus. Auch abnorme Liquorparameter (reduziertes A-Beta 42 und/oder erhöhtes Tau oder Phosphatau), eine reduzierte Glukosemetabolisierung im FDG-PET, ein positives Beta-Amyloid-PET oder nachgewiesene autosomal-dominante Mutationen sichern die Demenzdiagnose. Dadurch werden Patienten früher objektiviert, diagnostiziert und die Therapie kann früher beginnen. In den letzten zwei Jahren wurden in klinischen Studien zu neuen Antidementiva diese Kriterien bereits verwendet. Einige Jahre später wurde von der selben Arbeitsgruppe ein neues

Eingelangt am 27.03.2015, angenommen nach Review am 19.06.2015

Aus dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung und Memory Clinic im SMZ-Ost

Korrespondenzadresse: OA Doz. Dr. Michael Rainer, Psychiatrische Abteilung, Donaupital/SMZ-Ost, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: michael.rainer@wienkav.at



Alzheimer-Disease-Lexikon publiziert, das nun zwischen präklinischen Stadien, asymptomatischen Stadien mit Risiko und präsymptomatischer AK, neben einer prodromalen AK und dem bekannten Mild-cognitive-Impairment (MCI) unterscheidet. Lt. den Autoren ist der besondere Wert dieser neuen Definitionen die potenzielle Applikation bei klinischen Studien von krankheitsmodifizierenden neuen Medikamenten und Immunotherapien. Klinische Studien, deren Ziel es ist, den Beginn von klinischen Symptomen zu verschieben, könnten Patienten, die „asymptomatisch hinsichtlich des Risikos für AK“ sind, oder „präsymptomatische Patienten in Bezug auf die AK“ integrieren. Im Sinne einer Sekundärprävention könnten Patienten mit „prodromaler AK“ identifiziert werden und in klinischen Studien mit neuen Medikamenten mit dem Ziel behandelt werden, die Weiterentwicklung zu schwereren Demenzstadien zu verhindern.

2010 hat die „International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD (Alzheimer Disease)“ ein neues Lexikon als Bezugspunkt für die frühe Diagnose von Alzheimerpatienten in einem Grundsatzpapier entworfen (Abb. 1) [6]. Auch das „American National Institute on Aging“ (NIA) – Alzheimer-Association hat neue Kriterien für die Diagnose der AK vorgeschlagen, die alle klinischen Phänotypen besser definieren und die neuesten integrieren. Dadurch kann das gesamte Spektrum der Alzheimerkrankheit genauer definiert und in Stadien unterteilt werden [5]. Studien zu Solanezumab für die Alzheimerkrankheit zeigten, dass bei 36 % eine falsche Diagnose vorlag. Neue Biomarker können signifikant die diagnostische Verlässlichkeit steigern. Vor allem für neue krank-

heitsmodifizierende Therapiestrategien benötigt man eine möglichst 100 %ige Sicherheit, dass die Patienten auch die Krankheit aufweisen, die man behandeln möchte.

Die AK kann dadurch mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit in einem frühen Stadium erkannt werden. Bisher war die AK als klinisch-pathologische Entität definiert. Nunmehr wird sie als klinisch-biologische Entität definiert sein und ist dadurch nicht mehr länger als Demenz definiert, sondern beginnt bereits mit den ersten klinischen Symptomen. Davor kann man zwei unterschiedliche präklinische Stadien definieren: Zum einen die präklinische AK, bei der z. B. Patienten Gen-Mutations-Träger sind und definitiv die AK entwickeln werden. Die zweite Gruppe sind Patienten, die „ein asymptomatisches Risiko“ in sich tragen, die also kognitiv unauffällig erscheinen, aber positive Alzheimerbiomarker aufweisen. Ob im Verlauf daraus eine AD resultiert, ist von vielen Faktoren abhängig. Insgesamt wird dadurch die Forschung in die Richtung frühere Diagnose, bessere Behandlung und besseres Verständnis des Demenzverlaufs und des Therapieansprechens gelenkt werden.

Darüber hinaus können nun auch zwischen „typischer AD“ und „atypischer AD“ unterschieden werden. Dadurch werden auch seltenere, weniger gut charakterisierte, klinische Phänotypen, wie z. B. die „logopenische Aphasie“ integriert. „Mixed-AD“ liegt bei jenen Patienten vor, die die Kriterien für eine typische AK aufweisen und zusätzliche zerebrovaskuläre Erkrankungen oder eine LBD (Lewy-Body-Demenz) aufweisen.

Das präklinische Stadium der AK umfasst sowohl das „asymptomatische Risikostadium“ als auch die „präsymptomatische AK“ und bezieht sich auf die sehr lange asymptomatische Phase zwischen den frühesten pathogenetischen Ereignissen und dem ersten Auftreten spezifischer kognitiver Veränderungen. Vor allem jene Personen, die dadurch identifiziert werden können, sind die idealen Kandidaten für künftige krankheitsmodifizierende Substanzen in klinischen Studien.

■ Neurokognitive Störungen ersetzen den Demenzbegriff im DSM-5

2013 erschien das neue „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) der American Psychiatric Association. Die deutlichsten Veränderungen im Vergleich zu DSM-4 dürften im Kapitel neurokognitive Störungen zu finden sein [7]. Hier wurde der klassische Demenzbegriff nicht mehr explizit angeführt, sondern nun unter der neuen umfassenderen Kategorie „neurokognitive Störung“ subsumiert. Darunter fallen nun auch die früheren Bezeichnungen Mild-cognitive-Impairment (MCI), amnestische Störungen oder leichte kognitive Beeinträchtigungen. Neurokognitive Störungen umfassen nun sämtliche kognitive Beeinträchtigungen. Diese können auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern auftreten. Diese neue diagnostische Gruppe geht von der im DSM-4 bekannten Bezeichnung „Delir, Demenz, amnestische und andere kognitive Störungen“ aus. Neuropsychologische Merkmalsdomänen werden systematisch und umfassend eingeführt, und zwar als kategoriales Symptom und auch als dimensionale Variable. Innerhalb der neurokognitiven Störungen werden 6 kognitive Domänen unterschieden: 1. komplexe Aufmerksamkeit, 2. exekutive Funktionen, 3. Lernen und Gedächtnis, 4. Sprache, 5. perzeptuell-motorische Fähigkeiten, 6. soziale Kognitionen.

Störungen in diesen Domänen sind – je nach dimensionaler Ausprägung – obligatorisch nachzuweisen. Beim Delir wird z. B. zwischen persistierend oder akut und zwischen hyper- und hypoaktiv differenziert. Auch im DSM-5 versuchte man, die intensiven Forschungsfortschritte der letzten Jahre und die neuen zahlreichen Diagnosedefinitionen zu integrieren. Durch die neue Definition werden vor allem Möglichkeiten zur Frühdiagnostik im Vorfeld der klassischen Demenzerkrankungen diagnostisch erschlossen (Abb. 2).

Im ICD-10 und im DSM-3 wurde noch der Vorläuferbegriff „organisch bedingte psychische Störungen“ verwendet. Da man heutzutage weiß, dass fast alle anderen psychischen Störungen ebenso eine organische Grundlage besitzen, ist dieser Vorläuferbegriff nicht mehr zeitgemäß gewesen. Im DSM-5 wird der Versuch unternommen, für die vielen, zumeist voneinander unabhängig forschenden Arbeitsgruppen einen gemeinsamen Nenner zu finden. Obwohl die Biomarkerforschung in den letzten 10 Jahren große Fortschritte aufweist, wurde sie für die klinische Praxis als noch nicht anwendbar angesehen. Grund dafür ist eine mangelnde Standardisierung [8].

Kernsymptome im DSM-5 sind vor allem erworbene kognitive Beeinträchtigungen. Allerdings werden zwei Einschränkungen gemacht: Hier finden sich kognitive Störungen auch bei Schizophrenie, bipolaren Störungen und Psychosen. Im

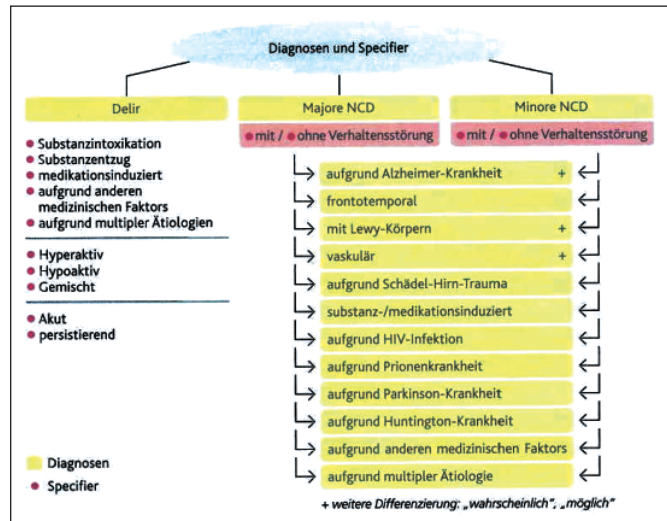


Abbildung 2: Neukonzeptualisierung im DSM-5: „neurokognitive Störungen“. Nachdruck mit Genehmigung aus [7], © Springer Verlag. NCD = neurokognitive Störung

DSM-5 sind diese jedoch nicht Kernsymptome. Hirnentwicklungsstörungen und neurodegenerative Erkrankungen im Kindesalter (z. B. Rettsyndrom) weisen ebenso kognitive Störungen auf, sind jedoch nicht sekundär erworben.

Neu ist die genaue und detaillierte Beschreibung der wichtigsten kognitiven Domänen, wie oben angeführt. Für diese einzelnen Domänen werden sowohl klinische Symptome, als auch verschiedene kognitionswissenschaftliche Teilfunktionen beschrieben. Für diese stehen zumeist quantitative Tests zur Verfügung. Standardisierungen zum Alter und zum Bildungshintergrund werden noch gefordert und sind in Zukunft vorzunehmen. Vor allem die Domänen Sprache und soziale Kognition (vor allem Empathie) werden neu beschrieben im Vergleich zum DSM-4. Hier wurden die Bereiche Gedächtnisstörung, Apraxie, Aphasie, Agnosie und gestörte exekutive Funktionen kategorial und global formuliert. Dies trägt vor allem den frontotemporalen neurokognitiven Störungen Rechnung. Die Domäne komplexe Aufmerksamkeit ist wichtig für alle vaskulären Prozesse und Ursachen.

Einer der Gründe für die Nicht-mehr-Verwendung des Terminus „Demenz“ war die negative Konnotation. Das Wort Demenz ist stigmatisierend und wird von jüngeren Patienten mit z. B. HIV-Demenz nicht mehr akzeptiert. Der neue Terminus trägt dem Absinken von einem früher höheren Funktionsniveau hin zu einem neuen Defizit Rechnung. War in der alten Demenzterminologie das Vorhandensein einer Gedächtnisstörung obligat, so spielt dies nun keine so dominante Rolle mehr. Bei manchen Demenzformen, wie z. B. der frontotemporalen Demenz, treten vor Gedächtnisstörungen Persönlichkeits- oder Verhaltensveränderungen auf. Nach neuer Terminologie ist zunächst die Präsenz einer neurokognitiven Störung gefordert und danach erfolgt die Einteilung in „minore“ oder „majore neurokognitive Störungen“.

Eine „minore neurokognitive Störung“ ist folgendermaßen definiert: Abfall der kognitiven Leistung von einem früheren Leistungsniveau, basierend auf der Beschreibung des Patienten, eines Informanten oder des Klinikern. Die Testleistungen müssen ein oder zwei Standardabweichungen unter den Normen der Tests oder einer klinischen Evaluation liegen. Die

kognitiven Defizite dürfen nicht zu einem Verlust der Unabhängigkeit führen oder delirbedingt oder durch andere psychiatrische Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie) verursacht sein.

Eine „majore neurokognitive Störung“ ist definiert durch die Evidenz eines schwerwiegenden kognitiven Abfalls von einem früheren Funktionsniveau. Die neurokognitiven Tests oder die klinische Evaluation müssen 2 Standardabweichungen reduziert sein und ein Autonomieverlust muss objektiviert sein.

Nach kognitiver Testung mittels der meist verwendeten neurokognitiven Tests (MMSE, Montreal Cognitive Assessment, MOCA-Test) muss der ätiologische Subtyp der neurokognitiven Störung definiert werden. Diese Subtypen der majoren und minoren neurokognitiven Störungen werden unterteilt in: Alzheimerkrankheit, frontotemporal, LBD, vaskulär, Schädel-Hirntrauma, substanz- oder medikationsinduziert, HIV-Infektion, Prionenkrankheit, Parkinsonkrankheit, Huntington-Krankheit, andere medizinische Faktoren, multiple Ätiologie.

Eine Herausforderung der neuen Einteilung im DSM-5 ist das Nicht-Vorhandensein des in den letzten 10 Jahren bereits gut etablierten Begriffs des MCI. Die unterschiedlichen Definitionen und Beschreibungen im Alzheimerlexikon, der amerikanischen Alzheimer-Association und des NIA werden sicherlich zur weiteren babylonischen Sprachverwirrung beitragen. So würde z. B. die Diagnose „Demenz durch AK“ der amerikanischen Alzheimer-Association und des NIA im DSM-5 nun einer „minoren neurokognitiven Störung auf Grund einer AK“ entsprechen. Unklarheiten bleiben sicher nicht nur bei Klinikern oder Patienten, sondern auch in der Administration und Abrechnung.

Die Wahrscheinlichkeit für einen AK bei MCI ist sehr hoch, wenn sowohl Biomarker für Beta-Amyloid als auch für Neurodegeneration vorhanden sind. Beta-Amyloid-Marker sind ein positives Amyloid-PET oder der Nachweis eines Amyloidfragments A-Beta1-42 im Liquor. Marker für die Neurodegeneration sind eine Hippocampusatrophie im MRT oder PET, erhöhtes Liquor-Tau und spezifische Veränderungen im FDG-PET, sowie SPECT. Eine mittelhohe Wahrscheinlichkeit für eine AK bei MCI liegt dann vor, wenn die Biomarker für Beta-Amyloid oder für die Neurodegeneration einen positiven Befund ergeben. Unwahrscheinlich ist eine AK bei MCI, wenn weder Biomarker für Beta-Amyloid noch für die Neurodegeneration einen positiven Befund ergeben. Sollten die Biomarker divergierende Ergebnisse aufzeigen, so lässt sich keine Aussage treffen.

■ Molekulares Imaging

¹²³I-FP-CIT bei Lewy-body-Demenz (LBD) übertrifft die klinische Diagnosesicherheit. Basierend auf den Kriterien des Lewy-Body-Demenz-Konsortiums [9] sind für die Diagnose LBD Kernmerkmale (Fluktuationen, spontane Parkinsonsymptomatik, visuelle Halluzinationen) und unterstützende Merkmale (erhöhte Antipsychotikasensitivität, REM-Schlafverhaltensstörungen und geringe Dopamintransporteraufnahme in den Basalganglien) wesentlich. Je nach Anzahl der Kernmerkmale wird die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinli-

chen LBD gestellt. Patienten mit einer möglichen LBD weisen nur ein Kernmerkmal auf und ein oder mehr supportive Merkmale und dementsprechend unsicher ist die Diagnose. Wie gering die diagnostische Sicherheit ist, zeigt eine Studie, wonach nur 63 % der Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen LBD-Diagnose im Follow-up einen abnormalen I-FP-CIT-Scan aufweisen [10]. Die klinische Diagnose LBD weist eine relativ hohe Spezifität, aber eine äußerst niedrige Sensitivität auf [11]. In Langzeit-Follow-up-Serien lag die Sensitivität durch I-FP-CIT-SPECT bei 100 % und die Spezifität bei 92 % in Post-mortem-Untersuchungen [12]. In einer ersten großen europäischen Studie, an der auch unsere Arbeitsgruppe teilnahm, und bei der ein Konsensus-Panel die klinische Diagnose stellte, erreichte der I-FP-CIT-Scan eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 90 % für die LBD gegenüber einer Nicht-LBD [13]. Die Unterscheidung ist wesentlich, da sich der Verlauf und das klinische Management der LBD von anderen Demenzformen unterscheidet. Vor allem die Therapie der Parkinsonsymptomatik, der Schlafstörungen und der vegetativen Dysfunktionen, als auch die Antipsychotika-Unverträglichkeit, sowie das noch bessere Ansprechen auf Cholinesterasehemmer gegenüber den Alzheimerdemenzen, stellen große Herausforderungen für den Kliniker dar. Cholinesterasehemmer verbessern kognitive Funktionen und den klinischen Gesamteindruck. Memantin verbessert nur den klinischen Gesamteindruck [14].

Unser Studienzentrum führte im internationalen multizentrischen Verbund eine aktuelle Studie durch, die die Hypothese testete, dass ein I-FP-CIT-SPECT zu einer früheren und sicheren Diagnose von wahrscheinlicher LBD oder Nicht-LBD führen würde. Insgesamt wurden 187 Patienten mit möglicher LBD oder Nicht-LBD als Kontrollgruppe im Verhältnis 2:1 randomisiert. Wichtigster Zielparameter war eine Veränderung hin zur wahrscheinlichen LBD oder Nicht-LBD. Bei wesentlich mehr Patienten in der Imaging-Gruppe konnte eine Veränderung in der Diagnose nach 8 und 24 Wochen auf statistisch hoch signifikantem Niveau dokumentiert werden (61 % vs. 4 % nach 8 Wochen und 71 % vs. 16 % nach 24 Wochen). Die behandelnden Ärzte veränderten ihre Diagnose in 82 %, wenn der Scan abnormal war im Gegensatz zu nur 46 %, wenn dieser unauffällig war. Die Hauptaussage war, dass ein rechtzeitiger I-FP-CIT-Scan wesentlich zur Diagnosesicherung beitragen konnte. Die Stärke der Studie war die relativ große Anzahl von möglichen LBD-Patienten (n = 187), im Vergleich zur bisherigen größten untersuchten Kohorte von nur 44 Patienten von O'Brien aus dem Jahr 2009. Gewisse Limitierungen waren das offene Design, die geringe 6-monatige Follow-up-Periode und das nicht Vorhandensein von neuropathologischen Untersuchungen [15].

Nicht nur bei der LBD und der Parkinsondemenz, sondern auch bei der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) sind die dopaminergen Funktionen beeinträchtigt. Bei der LBD zeigt sich ein uniformer Verlust striataler dopaminergischer Nervenendigungen. Nach einer initialen Aufnahmephase verbleibt der Tracer vor allem im Striatum, wohin die projizierenden dopaminergen Axone der Substantia nigra hinweisen. Für die Diagnose sind die Anzahl und die Morphologie der bindenden Tracer wesentlich. Normal ist eine kommaförmige Verteilung. Sind dopaminerge Neuronen reduziert, so geht das

posteriore und caudale Bindungsvermögen verloren und es erscheint eine Asymmetrie des Striatums.

■ Amyloid-PET

Entsprechend der vor über 20 Jahren beschriebenen Amyloid-Kaskaden-Hypothese, wonach Beta-Amyloid für die Ätiologie und Pathogenese der AK entscheidend ist und auch der Neuropathologe seine Diagnose nach dem Ausmaß der senilen Plaques, die aus Beta-Amyloid bestehen, stellt, kommt einer frühzeitigen Darstellung des zerebralen Beta-Amyloids eine wesentliche Bedeutung zu. Bereits vor über 10 Jahren konnten sehr kurzlebige Tracer, wie das Pittsburg Compound-B (PiB), zentrales Beta-Amyloid darstellen. Jedoch hat erst die Synthese von neuen Tracern für das Beta-Amyloid-Plaque-Mapping die Alzheimerforschung in den letzten 5 Jahren ganz wesentlich beflügelt [16]. Diese neuen Fluor-18-Tracer (Florbetaben, Florbetapir, Flutemetamol) werden i.v. verabreicht, überqueren sehr schnell die Blut-Hirn-Schranke und lagern sich vorzugsweise an die amyloiden Plaques und können diese gut markieren. Die neue Amyloid-PET-Technologie hilft in der Differentialdiagnose schwieriger Demenzfälle und führt zu einem tieferen Verständnis, wie amyloide Plaques akkumulieren und der Krankheitsprozess fortschreitet [17].

Sollten wirksamere Antidementiva oder Immunotherapien erforscht werden, so könnte das Amyloid-Imaging bei Menschen mit einem erhöhten Risiko zur AK (Mutationsträger) oder bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung auf Grund der AK zu einem früheren Therapiebeginn führen. Dadurch würde die AD möglicherweise hinausgezögert werden. Beta-Amyloid-Plaques können Jahrzehnte vor Ausbruch der Erkrankung entstehen, bevor kognitive Symptome evident werden. Die Plaques bleiben jedoch über den Verlauf der Demenz hinweg relativ stabil und sind nicht mit dem Demenzabbau korreliert. Viele Ältere zeigen auch eine hohe Dichte an Plaques im Amyloid-PET, werden aber glücklicherweise keine Demenz entwickeln.

Wann ist ein Amyloid-PET sinnvoll? [18]

1. Für Patienten mit leichter kognitiver Störung, die andauert oder zunimmt.
2. Für Patienten, die Diagnosekriterien für eine Demenz bei möglicher Alzheimererkrankung erfüllen, jedoch einen atypischen klinischen Verlauf oder Hinweise auf eine gemischte Ätiologie zeigen.
3. Bei Patienten mit einer präsenilen progressiven dementiellen Erkrankung.

Ein Amyloid-PET sollte nicht eingesetzt werden:

1. Bei Patienten, die die Diagnosekriterien für eine Demenz bei wahrscheinlicher Alzheimererkrankung erfüllen.
2. Zur Bestimmung des Schweregrades.
3. Bei positiver Familienanamnese oder bei genetischen Risikokonstellationen ohne klinische Symptomatik.
4. Bei Patienten mit subjektiver kognitiver Störung.

■ Neue Therapiestrategien

Die meisten klinischen Studien, die bis heute durchgeführt wurden, richteten ihren Aufmerksamkeitsfokus auf Beta-

Amyloid, so auch die letzten 6 rezenten Phase-III-Studien. In verschiedenen Tiermodellen konnten Immunotherapien die wichtigsten pathologischen Veränderungen wie Mikrogliose und Astrozytose reduzieren und gleichzeitig die kognitiven Funktionen verbessern. In klinischen Studien erzielte jedoch keine der Kandidatensubstanzen durchschlagende Erfolge, so dass Beta-Amyloid als primäre Zielvariable in Frage gestellt wurde, ebenso Immunotherapien und das richtige Interventionsstadium. Ein rezent Review über die wichtigsten Alzheimerdemenzstudien der letzten 10 Jahre (2002 bis 2012) dokumentierte, dass insgesamt 413 Alzheimerstudien durchgeführt wurden [19]. Von diesen entfielen 36,6 % auf symptomatisch wirkende Substanzen, die die Kognition verbessern sollten, 35,1 % auf krankheitsmodifizierende Therapien und 18 % auf krankheitsmodifizierende Immunotherapien. Krankheitsmodifizierende Studien sind verständlicherweise länger als symptomatische Behandlungsstudien. Die Erfolgsrate war mit 0,4 % extrem gering bzw. die Nicht-Erfolgsrate mit 99,6 % extrem hoch. Angesichts der Tatsache, dass die AD eine der größten Geiseln des höheren Alters darstellt, zeigen Studien-datenbanken, dass relativ wenig klinische Studien durchgeführt werden. Die Erfolgchance, dass eine Kandidatensubstanz von einer klinischen Phase in die andere aufsteigt und dass es eine Substanz schafft, in einen Zulassungsprozess zu kommen, gehört zu den geringsten von allen möglichen medizinischen Therapien.

Durch die vielen Misserfolge der erwähnten Therapieansätze gewinnt das neue Konzept der ernährungsseitigen Behandlung zunehmend an Bedeutung. Neben den für Präventionszwecke bereits zahlreich beworbenen Nahrungsergänzungsmitteln sind die verschreibungspflichtigen „Medical Foods“ strenger wissenschaftlich geprüft und nur unter der Aufsicht von Ärzten verschreibbar. Im Folgenden werden kurz die Grundlagen für eine rationale Verwendung der neuen medizinischen Nahrungsergänzungsmittel gegeben.

Ein Synapsenverlust und pathologische Veränderungen der Membranen treten interessanterweise bereits vor den Amyloidablagerungen auf. Dieser Synapsenverlust geht einher mit zunehmenden Gedächtnisstörungen [20]. Eine Reduktion des Synapsenverlustes und eine Verbesserung der pathologischen Prozesse an den Membranen kann die Neurotransmission verbessern und dadurch auch einen günstigen Einfluss auf die kognitiven Funktionen ausüben. Alzheimerpatienten leiden an einem schlechteren Ernährungszustand als nicht demente Kontrollgruppen und zeigen dadurch auch eine schnellere Demenzprogression [21]. Neben Proteinmangelzuständen und reduzierten Mikronährstoffen zeigt eine rezente Metaanalyse, dass die Vitamine A, B12, C, E, D und Folsäure signifikant verringert sind [22]. Auch die longitudinale VITA- (Vienna Transdanube Aging-) Studie dokumentierte, dass ein niedriger Folate-Blutspiegel ein eindeutiger Risikofaktor für eine spätere Alzheimerdemenz war [23]. Ebenso ist die hepatische Biosynthese ungesättigter Fettsäuren und deren Vorläufer-Substanzen reduziert. Phosphatidylethanolamin und Docosahexaensäure (DHA) sind in Gehirn, Leber und Plasma reduziert. Dies korreliert mit dem Hirnleistungsverlust. Auch die DHA-Vorstufe Eicosapentaensäure (EPA) weist eine reduzierte Leberbiosynthese auf und korreliert mit der reduzierten Kognition [24]. Folgt man

den meisten Publikationen zu diesem Thema, zeigt sich eine Korrelation zwischen dem dementiellen Syndrom und dem Plasmaspiegel von Omega-3 ungesättigten Fettsäuren, die wesentlich für den Synapsenaufbau sind, sowie bestimmten Vitaminen.

Die meisten Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln verwenden diese Erkenntnisse, um ihre klinisch nicht geprüften Präparate in den Handel zu bringen. Anforderungen an diese einfachen „Nutritional Supplements“ sind nur bestimmte hygienische Standards und die Einhaltung von Maximaldosen. Im Gegensatz dazu dürfen „medizinische Nahrungsergänzungsmittel“ nur auf gesicherten klinischen Erkenntnissen beruhen und sie müssen auf den aktuellen Stand der Wissenschaft verweisen können. Die Zulassungsbedingungen sind jedoch nicht so streng wie bei Arzneimitteln. Da die vorhandenen Antidementiva, wie Cholinesterasehemmer und Memantin, nur symptomatisch bei leichter bis schwerer Demenz wirksam sind und da es für das Vorläuferstadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung keine Zulassung von Antidementiva gibt, erlangen medizinische Nahrungsergänzungsmittel gegen Demenz immer mehr an Bedeutung. Von den vier dzt. zur Verfügung stehenden „Medical Foods“, wie „Axona“, „Cerefolin“, „Acutil“ und „Souvenaid“ [25] haben wir die meisten Erfahrungen bisher mit Souvenaid und Acutil sammeln können.

Souvenaid®

Durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass nicht ein einzelner Nährstoff therapeutisch wirksam sein kann, sondern immer nur eine Kombination bestimmter Nährstoffkomplexe für die Prävention und Therapie in Frage kommen, entwickelte die Industrie einen Nährstoffcocktail. Fundamental dafür ist das Faktum, dass Synapsenverluste die ersten organischen Veränderungen bei Demenz darstellen und bei Alzheimerpatienten ein erhöhtes Nährstoffbedürfnis vorliegt und die synaptische Plastizität nur damit verbessert werden kann. Souvenaid ist eine medizinische Trinknahrung mit einem patentierten Nährstoffkomplex, der sich aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren, Uridin, Monophosphat, Cholin, B-Vitaminen, Vitamin E, C und Selen, zusammensetzt. Mineralstoffe sind Kofaktoren. Diese spezielle Nährstoffkombination unterstützt die Synthese von Phospholipiden und neuronalen Membranen sowie die Synapsenbildung. Die Phospholipidsynthese verläuft über den Kennedy-Signalweg in mehreren sehr energiereichen Schritten. Drei Nähr- und Inhaltsstoffe wie Cholin, Uridin und PUFAs (mehrfach ungesättigte Fettsäuren) werden zur Phosphatidylcholinbildung benötigt. Für die De-Novo-Synthese von Phospholipiden sind Vorläufermoleküle wie DHA (Docosahexaensäure), UMP (Uridinmonophosphat) und Cholin essentiell. Besonders dem Uridin kommt eine zentrale Bedeutung bei der Synapsenmembranbildung zu. Andere Kofaktoren, wie B6, B12 und Folsäure, sind zur Bereitstellung von Phosphatidylcholin notwendig. B-Vitamine können den Plasmaspiegel von DHA und Cholin erhöhen und die Methylierungskapazität im Rahmen der Cholinsynthese positiv beeinflussen. Selen, Vitamin C und E sind als Kofaktoren des Kennedy-Pathways wesentlich und erhöhen die Bioverfügbarkeit der Vorläuferrnährstoffe. Durch die antioxidativen Eigenschaften wird der Peroxidation der Membran entgegengewirkt.

Präklinische Ergebnisse mit Souvenaid

Die synaptische Dysfunktion wurde bereits in frühesten Stadien der Alzheimerkrankheit als wichtigster pathophysiologischer Prozess identifiziert. Eine frühzeitige Behandlung des Synapsenverlustes und der membranassoziierten Pathologie sollten demzufolge günstige Auswirkungen haben. Präklinische Studien zeigten, dass die Zufuhr von Nährstoffen wie Cholin und UMP eine vermehrte Aussprossung von dendritischen Fortsätzen und eine gesteigerte Protein-Expression sowie ein erhöhtes Wachstum der Axone ergab [26]. Besonders interessant sind Ergebnisse aus Tierversuchen, die zeigen, dass die Zugabe von Uridin bereits nach 4 Tagen die Neuritenanzahl pro Neuron und die Neuriten-Verzweigungen sowie den Neuritenprotein-Spiegel erhöht [27]. Eine UMP- und DHA-angereicherte Diät konnte bei Nagern die neuronale Membransynthese und die Synapsenanzahl deutlich steigern. Durch die Dreier-Kombination von DHA, UMP und Cholin wurde im Tierversuch das Lernvermögen in unterschiedlichen Gedächtnistests signifikant verbessert [28]. Da nur die Kombination derartiger Nährstoffe zu diesen Ergebnissen führte, schloss man daraus, dass es sich hierbei um einen synergistischen Effekt handelt, der einer Monotherapie mit einem einzelnen Nährstoff deutlich überlegen ist.

Sehr frühzeitig sind bei der AK die dendritischen Fortsätze („Spines“) reduziert. Ohne diese dendritischen Fortsätze gibt es keine Synapsenbildung. Defizite in der Synapsenbildung und in den dendritischen Fortsätzen können theoretisch durch Reduktion der Degeneration oder durch Erhöhung der Produktion positiv beeinflusst werden. Um Synapsen zu produzieren, benötigen die Neurone prä- und postsynaptische Membranen und chemische Signale, die die Membranen in Fortsätze und Synapsen umbilden. Neuronenmembranen sind prinzipiell aus Lipiden (Phosphatide) bestehend, enthalten aber auch bestimmte charakteristische prä- und postsynaptische Proteine. Vor allem 3 Nahrungskomponenten, wie Uridin, DHA und Cholin, weisen eine synergistische Wirkung auf, um die Phosphatid-Synthese zu steigern. Eine Anreicherung mit diesen Substraten ist wichtig für die Schlüsselenzyme der Biosynthese. Synapsin und Synaptophysin-Proteine werden dadurch gefördert. Uridin ist bei jedem Menschen im Blut vorhanden. Uridin ist aber nicht über Nahrungsmittel bioverfügbar. Wie wichtig derartige Nahrungskomponenten sind, zeigt eine ganz aktuelle Studie, die durch derartige Nahrungskomponenten eine gesteigerte hippocampale cholinerge Neurotransmission bei gealterten Ratten (18 Monate) dokumentierte [29].

Klinische Studien mit Souvenaid

Die randomisierten Pilotstudien SOUVENIR-I und SOUVENIR-II untersuchten insgesamt 484 bisher nicht vorbehandelte Patienten mit AK im Frühstadium (MMSE Score 20–26) über eine Therapiedauer von 3 bzw. 6 Monaten. Die 12-wöchige, an 225 Patienten in Europa und den USA durchgeführte SOUVENIR-I Grundphase hatte Verbesserungen im Score der Wechsler-Gedächtnisskala im Vergleich zu Placebo gezeigt ($p = 0,02$), nicht jedoch im ADAS-Cog Score [30]. Nach dem Abschluss einer daran anschließenden 12-wöchigen doppelt verblindeten Verlängerungsstudie, an der ca. 85 % der in SOUVENIR-I eingeschlossenen Probanden teilnahmen, wurden die nunmehr 24 Wochen therapierten Patienten nach ih-

rer kognitiven Basisperformance getrennt ausgewertet. Hier zeigte sich ein gerade noch signifikanter Behandlungserfolg im ADAS-Cog ($p = 0,046$) in Studienteilnehmern mit Anfangsscores von 25 und darüber, in Korrelation mit der eingenommenen Gesamtdosis [31]. Ein näher an der Normalität liegender Ausgangswert des Body-Mass-Index war ebenfalls ein modulierender Faktor hinsichtlich des Therapieerfolges; Souvenaid bewirkte zudem eine – allerdings nicht statistisch signifikante – Gewichtszunahme.

Die von vorneherein auf 24 Wochen angelegte SOUVENIR-II-Studie an 259 europäischen Patienten zeigte zu Therapieende unter Souvenaid einen signifikant ($p = 0,023$) verbesserten Z-Score in der Neuropsychiatrischen Testbatterie [32]. Unter Therapie hatten sich 40 % der Patienten diesbezüglich verbessert, 19 % verschlechtert und 41 % waren stabil geblieben. In der Kontrollgruppe lauteten die entsprechenden Anteile 24 %, 34 % und 42 %. Ebenso zeigten sich Verbesserungen im elektroenzephalographischen Delta-Band, das als Indikator der synaptischen Konnektivität gilt. Eine Sekundärauswertung der EEG-Daten von 179 Studienteilnehmern, basierend auf einer explorativen Netzwerkanalyse, wurde jüngst publiziert [33]; die mit Souvenaid behandelten Patienten zeigten hier insbesondere auch im Beta-Band Parameter, die sich als größere Nähe zu einer normalen neuronalen Organisation und entsprechend geordneten synaptischen Funktionen interpretieren lässt. Auch in einer 24-wöchigen offenen Verlängerungsstudie erwies sich Souvenaid als sicher und – mit einer Therapieadhärenz von über 95 % über insgesamt 48 Wochen – auch als sehr gut verträglich [34].

Das europäische LipiDiDiet-Konsortium, an dem auch der Hersteller von Souvenaid beteiligt ist, führt derzeit mit Förderung der Europäischen Union eine auf zwei Jahre angelegte Studie an Personen mit „Mild Cognitive Impairment“ aufgrund präklinischer bzw. prodromaler Alzheimer-Erkrankung durch, die von der University of Eastern Finland koordiniert wird und deren Ergebnisse 2015 berichtet werden sollen.

Als Zusatztherapie für bereits in medikamentöser Behandlung stehende Patienten scheint Souvenaid jedoch keine Vorteile zu bringen. Eine 24-wöchige Studie (S-CONNECT) an 527 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Krankheit (MMSE Score 14–24, Mittelwert 19,4), die stabil auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingestellt waren, ergab trotz der erwarteten Änderungen der einschlägigen nutritionellen Biomarker keine Verbesserungen auf der ADAS-Cog-Skala (Unterschied zu Placebo $0,37 \pm 0,57$ Punkte, $p = 0,513$) [35].

Acutil®

Der Fokus dieses in Form von Kapseln vermarkteten Präparates liegt auf ω -3-ungesättigten Fettsäuren (in erster Linie DHA) und gibt sich damit als Ziel eindeutig die Erhaltung der Integrität neuronaler Membranen. Aufgrund der Zugabe von Gingko-Extrakten ist auch von einem gewissen Beitrag der bekannten antioxidativen, neurotrophen und vaskulären Effekte der darin enthaltenen Bilobalide auszugehen.

Eine Pilotstudie verglich zwei Gruppen von jeweils 15 Personen mit MCI (mittleres Alter 72,5 Jahre), von denen eine Acutil einnahm. Die kognitive Leistung wurde mit dem sog. Fototest

geprüft, einem Schnelltest, der Begriffsbenennung, Gedächtnis und Wortfindung erfasst. Nach 3 Monaten zeigte sich ein positiver Trend, der beim Studienende nach 6 Monaten signifikant war ($p = 0,003$; $n = 13 + 13$) [36]. Die Ergebnisse der „Memory Improvement with DHA Study“ (MIDAS), die 485 Personen mit einem „Mini-Mental State Exam Score“ > 26 und einem „Wechsler Memory Scale III Baseline Score“ ≥ 1 Standardabweichungen unterhalb jüngerer Erwachsener über 24 Wochen hinweg unter Verwendung des „CANTAB Paired Associate Learning Tests“ untersucht hatte, lassen sich in gleicher Richtung interpretieren [37]. Angesichts der zwar umfangreichen, aber auch teilweise widersprüchlichen Datenlage zu den Auswirkungen ausschließlicher DHA-Supplementation in verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung sind aber auch hier größer angelegte Doppelblindstudien mit dem eigentlichen Präparat erforderlich.

■ Diskussion und Ausblick

Die dysfunktionalen Formen des Tau-Proteins und deren Ausbreitungsmodus sind mit dem Neuronenverlust enger korreliert als Beta-Amyloid. Die Tau-Neurofibrillen sind jedoch wesentlich schwierigere Ziele als die Plaques. Sie sind weniger häufig und schwerer darstellbar, da sie innerhalb der Hirnnervenzellen liegen. Außerdem haben die Tauaggregate eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit den Beta-Amyloid-Aggregaten und ein neuer Tau-Tracer müsste eindeutig zwischen beiden unterscheiden können. Trotz dieser Schwierigkeiten werden einige Tau-Tracer-Kandidaten bereits bei Patienten getestet. Ein Team der Tohoku-Universität in Sendai (Japan) beschrieb die ersten Versuche mit einem Tau-Tracer-Kandidaten: THK-5105. Mit diesem Tracer konnten wichtige Hirnregionen, die durch die Taupathologie beeinträchtigt waren, markiert werden; gleichzeitig wurden die Beta-Amyloid-Ablagerungen nicht dargestellt. Die Intensität des Tau-Labelings war umso höher, je niedriger die kognitiven Testergebnisse bei dem Patienten waren [38].

Obwohl es wahrscheinlich in den nächsten 5 Jahren zu einer Zulassung neuer Tau-PET-Tracer kommen wird, dürften diese in einer Prävention der AD eine geringe Rolle spielen, da die Taupathologie relativ spät im Alzheimer-Verlauf auftritt. Die gesamte Entwicklung der krankheitsmodifizierenden Therapien geht dahin, dass eine frühest mögliche Diagnose gestellt wird, am besten im asymptomatischen Stadium bei noch kognitiv Normalen. Dafür ist die Darstellung des Beta-Amyloids der beste Indikator. Da die ersten Anti-Tau-wirkenden Therapiestrategien jedoch auch schon in Phase II getestet werden, ist diese neue Technik natürlich auch nicht mehr wesentlich für die Diagnose, aber für das Ansprechen und die Verlaufsdokumentation. Andere „Tau-Pathien“ sind die frontotemporale Demenz und die kortikobasale Degeneration, die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) und auch die chronisch traumatische Enzephalopathie. Hierbei dürften vor allem die Substanzen EBB 3 aus Japan und Avid's 807 die Nicht-Alzheimer-Tau-Pathien abbilden können. An einem Alpha-Synuclein-(AS-) Tracer zur frühen Darstellung der Parkinsonkrankheit wird mit Unterstützung der Michael J-Fox-Foundation bereits gearbeitet. Die PET-Tracerentwicklung geht weiter, sodass auch in Zukunft das Tau-modifizierende Enzym GSK-3, bestimmte Metallionen in den Amyloid-Plaques und die bei der

Alzheimer begleitenden Inflammation ausgeschütteten Zytokine dargestellt werden können.

■ Interessenkonflikt

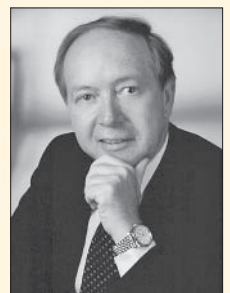
Vorträge für GE-Healthcare, Nutricia und CSC, deren Präparate erwähnt wurden.

Literatur:

1. Geldmacher D. Alzheimer Disease. Clinical Manual of Alzheimer Disease and other Dementias 2012; 127–58.
2. Eschweiler G, Leyhe T, Kloppel S, Hull M. New developments in the diagnosis of dementia. Deutsches Ärzteblatt Int 2010; 107: 677–83.
3. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. Genet Med 2008; 10: 231–9.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6: 734–46.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-Z criteria. Lancet Neurol 2014; 13: 614–29.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new Lexicon. Lancet Neurol 2010; 9: 1118–27.
7. Maier W, Barnikol UB. Neurokognitive Störungen im DSM-V. Nervenarzt 2014; 85: 564–70.
8. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2011. Alzheimer's Dement 2011; 7: 270–9.
9. Mc Keith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy-bodies-third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863–72.
10. O'Brien JT, Mc Keith IG, Walker Z, et al. Diagnostic accuracy of I-123-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. Br J Psychiatry 2009; 194: 34–9.
11. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ et al. Low sensitivity in clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies. J Neurol 2010; 257: 359–66.
12. Walker RWH, Walker Z. Dopamine transporter single photon emission computerized tomography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Mov Disord 2009; 24: 754–9.
13. Mc Keith, O'Brien, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with (123)I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 2007; 6: 305–13.
14. Wang HF, Yu J-T, Tang S-W et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: systematic with metaanalysis and trial sequential review analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 0: 1–9.
15. Walker Z, Moreno E, Thomas A, Inglis Fraser, Tabet N, Rainer M, et al. Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomized study. Br J Psychiatry 2015; 206: 145–52.
16. Rainer M. Bildgebung bei Demenzerkrankungen. Spectrum Psychiatrie 2014; 4: 28–36.
17. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P et al. Amyloid PET in clinical practice: its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. Neuroimage Clinical 2013; 497–511.
18. Kiliman I, Taipel S. Alzheimer-Krankheit. Gedächtnisstörungen. Springer Verlag 2013; 18: 239–63.
19. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates frequent failures. Alzheimer's Res Ther 2014; 6: 37.
20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for AD. Alzheimer's Dement 2011; 7: 280–92.
21. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, et al. Nutritional status with disease progression in very mild Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22: 66–71.
22. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta analysis. Alzheimers Dement 2013; 1–18.
23. Hinterberger M, Zehetmayer S, Jungwirth S, et al. High cortisol and low folate are the only routine blood tests predicting probable Alzheimer's disease after age 75-results of the Vienna Transdanube Aging Study. J Am Geriatr Soc 2013; 61: 648–51.
24. Astarita G, Jung KM, Berchtold NC, et al. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. PLoS One 2010; 5: e12538.
25. Rainer M, Mucke HAM. Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 76–81.
26. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5 monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. Brain Res 2007; 1182: 50–59.
27. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC 12. Neurosci 2005; 134: 207–14.
28. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman RJ. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. FASEB J 2008; 22: 3938–946.
29. Cansev M, Wijk N, Turkyilmaz M, et al. A specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats. Neurobiol Aging 2015; 36: 344–51.
30. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. Alzheimers Dement 2010; 6: 1–10.
31. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. J. Nutr. Health Aging 2011; 15: 720–4.
32. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. J Alzheimers Dis 2012; 31: 225–36.
33. De Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomized controlled study. PLoS One 2014; 9: e86558.
34. Olde Rikkert MG, Verhey Fr, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild AD: result of a multi-center 24-weeks, open-label extension study. J Alzheimers Dis 2015; 44: 471–80.
35. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurganz S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2013; 5: 59.
36. Imbroda JR. The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of Phototest 2013. XXIst World Congress of Neurology (Sept. 21–26, Vienna, Austria), Poster Abstract 1096. J Neurol Sci 2013; 333: e1-e764, 610.
37. Yurko-Mauro K, Mc Carthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement 2010; 6: 456–64.
38. Schnabel J. Amyloid Imaging and Beyond. The Dana Foundation your gateway to responsible information about the brain. 2014. www.dana.org

Priv.-Doz. Dr. 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 stationsführender 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.



News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial

Ngandu et al. *Lancet* 2015; 385: 2255–63.

Abstract

Background: Modifiable vascular and lifestyle-related risk factors have been associated with dementia risk in observational studies. In the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER), a proof-of-concept randomised controlled trial, we aimed to assess a multidomain approach to prevent cognitive decline in at-risk elderly people from the general population.

Methods: In a double-blind randomised controlled trial we enrolled individuals aged 60–77 years recruited from previous national surveys. Inclusion criteria were CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) Dementia Risk Score of at least 6 points and cognition at mean level or slightly lower than expected for age. We randomly assigned participants in a 1:1 ratio to a 2 year multidomain intervention (diet, exercise, cognitive training, vascular risk monitoring), or a control group (general health advice). Computer-generated allocation was done in blocks of four (two individuals randomly allocated to each group) at each site. Group allocation was not actively disclosed to participants and outcome assessors were masked to group allocation. The primary outcome was change in cognition as measured through comprehensive neuropsychological test battery (NTB) Z-score. Analysis was by modified intention to treat (all participants with at least one post-baseline observation). This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT01041989.

Findings: Between Sept 7, 2009, and Nov 24, 2011, we screened 2654 individuals and randomly assigned 1260 to the intervention group (n = 631) or control group (n = 629). 591 (94%) participants in the intervention group and 599 (95%) in the control group had at least one post-baseline assessment and were included in the modified intention-to-treat analysis. Estimated mean change in NTB total Z score at 2 years was 0.20 (SE 0.02, SD 0.51) in the intervention group and 0.16 (0.01, 0.51) in the control group. Between-group difference in the change of NTB total score per year was 0.022 (95% CI 0.002–0.042, p = 0.030). 153 (12%) individuals dropped out overall. Adverse events occurred in 46 (7%) participants in the intervention group compared with six (1%) participants in the control group; the most common adverse event was musculoskeletal pain (32 [5%] individuals for intervention vs no individuals for control).

Interpretation: Findings from this large, long-term, randomised controlled trial suggest that a multidomain intervention could improve or maintain cognitive functioning in at-risk elderly people from the general population.

In der randomisierten kontrollierten FINGER-Studie [1] (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) wurde der Einfluss eines multimodalen Ansatzes zur Prävention der kognitiven Verschlechterung bei Personen mit erhöhtem Risiko für Demenz untersucht. Aus der Allgemeinbevölkerung wurden 2654 Personen im Alter von 60–77 Jahren evaluiert, deren Kognition im oder leicht unter dem zu erwartenden Durchschnitt lag und die vaskuläre Risikofaktoren auswiesen. Es wurden 631 Patienten in die Interventionsgruppe mit multimodalem Programm und 629 in die Kontrollgruppe mit allgemeiner medizinischer Beratung randomisiert. Das Interventionsprogramm beinhaltete Diät (viel Obst und Gemüse, Vollkornprodukte, fettreduzierte Milch- und Fleischprodukte, weniger als 50 g Zucker pro Tag, Margarine und Rapsöl statt Butter, Fisch mindestens zweimal pro Woche), körperliches Training (Kraft- und aerobes Ausdauertraining mehrmals pro Woche) sowie kognitives Training (Gedächtnis, Exekutivfunktionen, soziale Aktivität durch Gruppentreffen). Metabolische und vaskuläre Risikofaktoren wurden durch die Primärversorger optimiert. Der primäre Outcomeparameter war die Veränderung der Kognition nach 2 Jahren, gemessen mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie (Gesamtscore).

In der Interventionsgruppe verbesserte sich die Kognition (Z-Score von 0,20 im Vergleich zum Ausgangswert) signifikant mehr als in der Kontrollgruppe (Z-Score 0,16). In der Interventionsgruppe traten bei 7% muskuloskelettale Schmerzen als Nebenwirkungen auf. Die Autoren schlussfolgern, dass ein multimodales Programm bei Risikopatienten die kognitive Funktion verbessern oder erhalten kann.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Studie liefert eine positive Evidenz eines multimodalen Ansatzes mit Lebensstilmodifikation und Optimierung vaskulärer Risikofaktoren zur Prävention der kognitiven Verschlechterung bei Risikopatienten. Angesichts negativer Interventionsstudien, die nur einen Faktor untersuchten, ist diese Arbeit von großem Interesse. In der Interventionsgruppe kam es zu im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer deutlicheren Verbesserung des Gesamtscores, der Exekutivfunktion und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Hinsichtlich Gedächtnisfunktion waren die Gruppenunterschiede aber nicht signifikant.

Maßnahmen aus der Interventionsgruppe sollten in die Beratung von Patienten mit Risiko für Demenz und vaskulären Risikofaktoren einfließen.

■ CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals

Blok et al. *Neurology* 2015; 84: 1927–32.

Abstract

Objective: To investigate whether staff radiologists working in nonacademic hospitals can adequately rule out subarachnoid hemorrhage (SAH) on head-CT, 6 hours after headache onset.

Methods: In a multicenter, retrospective study, we studied a consecutive series of patients presenting with acute headache to 11 nonacademic hospitals. Inclusion criteria were (1) normal level of consciousness without focal deficits, (2) head CT, 6 hours after headache onset and reported negative for the presence of SAH by a staff radiologist, and (3) subsequent CSF spectrophotometry. Two neuroradiologists and one stroke neurologist from 2 academic tertiary care centers independently reviewed admission CTs of patients with CSF results that were considered positive for presence of bilirubin according to local criteria. We investigated the negative predictive value for detection of SAH by staff radiologists in nonacademic hospitals on head CT in patients scanned, 6 hours after onset of acute headache.

Results: Of 760 included patients, CSF analysis was considered positive for bilirubin in 52 patients (7%). Independent review of these patients' CTs identified one patient (1/52; 2%) with a perimesencephalic nonaneurysmal SAH. Negative predictive value for detection of subarachnoid blood by staff radiologists working in a nonacademic hospital was 99.9% (95% confidence interval 99.3–100.0%).

Conclusions: Our results support a change of practice wherein a lumbar puncture can be withheld in patients with a head CT scan performed, 6 hours after headache onset and reported negative for the presence of SAH by a staff radiologist in the described nonacademic setting.

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie [2] wurde untersucht, ob Radiologen an nicht-universitären Krankenhäusern mittels CCT eine Subarachnoidalblutung (SAB) hinreichend ausschließen können. Einschlusskriterien waren: Patienten mit akutem Kopfschmerz ohne Bewusstseinsstörung oder fokale neurologischen Zeichen, CCT innert 6 h, das als negativ befundet wurde, LP mit Spektrophotometrie zur Messung von Bilirubin im Liquor. 2 Neuroradiologen und ein Neurologe (Schlaganfall-Experte) von Universitätskliniken beurteilten die CT-Bilder von jenen Patienten, bei denen in der LP Bilirubin als Hinweis auf eine SAB nachgewiesen wurde, erneut.

Von 760 eingeschlossenen Patienten wurde bei 52 (7 %) Bilirubin im Liquor nachgewiesen. Die Beurteilung der Bilder

durch die Experten ergab bei den Patienten mit pos. Bilirubin nachweis 1 perimesenzephal nicht aneurysmatische SAB, welche initial nicht befundet war. Die Patienten mit positivem Liquor wurden einer MR- oder CT-Angiographie oder einer konventionellen Angiographie unterzogen. Bei 8 Pat. wurden Aneurysmen gefunden (3 davon früher gecooiled), die als nicht rupturiert erachtet wurden, wobei die initialen Bilirubinwerte anhand neuerer Bestimmungsmethoden z.T. als falsch positiv beurteilt wurden.

Für die Beurteilung hinsichtlich SAB durch Fachärzte für Radiologie („staff radiologists“) wurde ein negativ prädiktiver Wert von 99,9 % (Vertrauensintervall 99,3–100 %) errechnet. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit akutem Kopfschmerz als alleiniges Symptom eine CCT, wenn sie innerhalb von 6 h nach Symptombeginn durchgeführt wird, ausreicht, um eine SAB auszuschließen.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Nach gängiger Praxis ist eine CCT nicht sensitiv genug, um eine SAB mit Sicherheit auszuschließen, insbesondere sinkt die Sensitivität der CCT nach einem Tag. Hingegen steigt die Sensitivität der LP mit Spektrophotometrie nach 6–8 h. In der vorliegenden Studie wurden CT-Scanner der 3. Generation verwendet. Der Patient mit perimesenzephaler SAB, die in der Erstbeurteilung übersehen worden war, hatte einen günstigen klinischen Verlauf. Bei den anderen Patienten mit initial pos. Liquor erfolgten gemäß Krankengeschichten keine erneuten Aufnahmen wegen SAB. Auf mögliche alternative Ursachen eines Donnerschlagkopfschmerzes wie etwa Gefäßdissektion oder Sinusvenenthrombose wurde in der Studie nicht eingegangen.

Die Arbeit bestätigt die klinische Erfahrung, dass eine früh durchgeführte CCT (d. h. innert 6 h) eine SAB auch im nicht-akademischen Setting mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt.

Korrespondenzadresse

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



Literatur:

1. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255–63.
2. Blok KM, Rinkel GJ, Majoie CB, et al. CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. *Neurology* 2015; 84: 1927–32.

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Identification of a common neurobiological substrate for mental illness

Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ et al. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 305–15.

Abstract

Importance: Psychiatric diagnoses are currently distinguished based on sets of specific symptoms. However, genetic and clinical analyses find similarities across a wide variety of diagnoses, suggesting that a common neurobiological substrate may exist across mental illness.

Objective: To conduct a meta-analysis of structural neuroimaging studies across multiple psychiatric diagnoses, followed by parallel analyses of 3 large-scale healthy participant data sets to help interpret structural findings in the meta-analysis.

Data Sources: PubMed was searched to identify voxel-based morphometry studies through July 2012 comparing psychiatric patients to healthy control individuals for the meta-analysis. The 3 parallel healthy participant data sets included resting-state functional magnetic resonance imaging, a database of activation foci across thousands of neuroimaging experiments, and a data set with structural imaging and cognitive task performance data.

Data Extraction and Synthesis: Studies were included in the meta-analysis if they reported voxel-based morphometry differences between patients with an Axis I diagnosis and control individuals in stereotactic coordinates across the whole brain, did not present predominantly in childhood, and had at least 10 studies contributing to that diagnosis (or across closely related diagnoses). The meta-analysis was conducted on peak voxel coordinates using an activation likelihood estimation approach.

Main Outcomes and Measures: We tested for areas of common gray matter volume increase or decrease across Axis I diagnoses, as well as areas differing between diagnoses. Follow-up analyses on other healthy participant data sets tested connectivity related to regions arising from the meta-analysis and the relationship of gray matter volume to cognition.

Results: Based on the voxel-based morphometry meta-analysis of 193 studies comprising 15 892 individuals across 6 diverse diagnostic groups (schizophrenia, bipolar disorder, depression, addiction, obsessive-compulsive disorder, and anxiety), we found that gray matter loss converged across diagnoses in 3 regions: the dorsal anterior cingulate, right insula, and left insula. By contrast, there were few diagnosis-specific effects, distinguishing only schizophrenia and depression from other diagnoses. In the parallel follow-up analyses of the 3 independent healthy participant data sets,



ANGRIFF IST DIE
BESTE VERTEIDIGUNG

ARICEPT®-
DAS ORIGINAL,
ist zugelassen bei
leichter bis mittelschwerer
Alzheimer Demenz.

we found that the common gray matter loss regions formed a tightly interconnected network during tasks and at resting and that lower gray matter in this network was associated with poor executive functioning.

***Conclusions and Relevance:** We identified a concordance across psychiatric diagnoses in terms of integrity of an anterior insula/dorsal anterior cingulate-based network, which may relate to executive function deficits observed across diagnoses. This concordance provides an organizing model that emphasizes the importance of shared neural substrates across psychopathology, despite likely diverse etiologies, which is currently not an explicit component of psychiatric nosology.*

Zusammenfassung

Bedeutung: Psychiatrische Diagnosen werden derzeit auf Basis von spezifischen Symptomkonstellationen gestellt. Allerdings finden genetische und klinische Analysen Ähnlichkeiten bei einer Vielzahl von Diagnosen, was darauf hindeutet, dass möglicherweise gemeinsame neurobiologische Substrate für psychische Störungen existieren.

Ziel: Es wurde eine Meta-Analyse von strukturellen Neuroimaging-Studien über mehrere psychiatrische Diagnosen hinweg durchgeführt, gefolgt von Parallel-Analysen von 3 großen Datensets gesunder Teilnehmer, um strukturelle Erkenntnisse in der Meta-Analyse interpretieren zu können.

Datenquelle: PubMed wurde durchsucht, um Voxel-basierte Morphometrie-Studien bis Juli 2012 zu identifizieren, um psychiatrische Patienten mit gesunden Kontrollpersonen für die Meta-Analyse zu vergleichen. Die 3 parallel gesunden Teilnehmerdatensätze enthalten Resting-State-Analysen der funktionellen Magnetresonanztomographie, eine Datenbank über Aktivierungsfoki über Tausende von bildgebenden Experimenten und ein Datenset enthielt strukturelle Bildgebungsdaten in Verbindung mit kognitiven Leistungsdaten.

Datenextraktion und Synthese: Studien wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen, wenn sie über Voxel-basierte Morphometrie-Unterschiede zwischen Patienten mit einer Achse-I-Diagnose und Kontrollpersonen in stereotaktischen Koordinaten über das gesamte Gehirn hinweg berichteten – nicht vorwiegend in der Kindheit, und es waren mindestens 10 Studien mit einem Beitrag zu der jeweiligen Diagnose (oder über eng verwandte Diagnosen) vorhanden. Die Meta-Analyse wurde an Spitzen-Voxel-Koordinaten mit Hilfe eines Aktivierungs-Likelihood-Schätzungs-Ansatzes durchgeführt.

Hauptergebnisse und Messungen: Es wurde für Bereiche von gemeinsamem Volumen der grauen Substanz, Zunahme oder Abnahme, hinsichtlich Achse-I-Diagnosen, sowie Bereiche, die sich zwischen Diagnosen unterschieden, getestet. Follow-up-Analysen von anderen gesunden Teilnehmer-Datensätzen testeten die Konnektivität zu Regionen, die aus der Meta-Analyse des Verhältnisses von Volumen der grauen Substanz zur Kognition entstammten.

Ergebnisse: Auf der Grundlage der Voxel-basierten Morphometrie-Meta-Analyse von 193 Studien mit 15.892 Personen in 6 verschiedenen Diagnosegruppen (Schizophrenie, bipolare Störung, Depression, Sucht, Zwangsstörungen und Angststörungen) fanden die Autoren, dass der graue Substanzver-

lust über die Diagnosen hinweg in 3 Bereichen konvergierte: das dorsale anteriore Cingulum, die rechte Insula und die linke Insula. Im Gegensatz dazu gab es nur wenige diagnose-spezifische Effekte, nur die Unterscheidung zur Schizophrenie und zur Depression von den anderen Diagnosen gelang. In den parallelen Folgeanalysen der 3 unabhängigen Datensätze gesunder Teilnehmer fand sich, dass die gemeinsamen Graue-Substanz-Verlust-Regionen ein eng miteinander verbundenes Netzwerk bei Aufgaben und in Ruhe bildeten und dass die reduzierte graue Substanz in diesem Netzwerk mit schlechten Exekutivfunktionen verbunden ist.

Schlussfolgerungen und Relevanz: Es wurde eine Konkordanz über psychiatrische Diagnosen hinweg hinsichtlich der Integrität eines anterioren Insula / dorsalen anterioren Cingulum-basierten Netzwerkes identifiziert, die in Beziehung zu exekutiven Funktionsdefiziten stehen könnte, wie sie über Diagnosen hinweg beobachtet werden kann. Diese Konkordanz stellt ein Organisationsmodell dar, das die Bedeutung der gemeinsamen neuronalen Substrate über die Psychopathologie hinweg betont, bei wahrscheinlich unterschiedlichen Ätiologien, die derzeit nicht expliziter Bestandteil der psychiatrischen Nosologie sind.

Fazit für die Praxis

Diese Meta-Analyse zeigt Gemeinsamkeiten von 6 verschiedenen Diagnosegruppen (Schizophrenie, bipolare Störung, Depression, Sucht, Zwangsstörungen und Angststörungen) hinsichtlich neurobiologischer Befunde auf.

Damit könnte sich ein Organisationsmodell herausbilden, das die exekutiven Funktionsdefizite in das Zentrum stellt. Der Begriff „exekutive Funktionen“ beschreibt ein Steuerungssystem für das Verhalten unter Berücksichtigung von Umweltbedingungen. Als Synonym dienen auch die Begriffe „kognitive Kontrolle“ oder „Supervisory Attentional System (SAS)“. Zu den exekutiven Funktionen zählen unter anderem: das Setzen von Zielen, Selbstmotivation, strategische Handlungsplanung zur Erreichung eigener Ziele, Einkalkulieren von Hindernissen, Willensbildung, Prioritäten und Initiativen setzen, Impulskontrolle und emotionale Steuerung, bewusste Aufmerksamkeitssteuerung, zielgerichtetes Handeln, Koordinieren und Sequenzieren von Handlungen, motorische Umsetzung, Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur.

Neben den genannten Diagnosegruppen können schwere Störungen der Exekutivfunktionen bei Demenzen gefunden werden. Auch bei Autismus, ADHS oder Borderline-Erkrankung finden sich Störungen der Exekutivfunktionen.

Die Verbesserung der Exekutivfunktionen als Diagnose-übergreifendes Therapieziel in der Psychiatrie und Psychotherapie wird durch neurobiologische Befunde gestützt.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc. Prof. Priv.-Doz.

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie

Universitätsklinik für Psychiatrie

und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

E-mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



© Felicitas Matern

Buchbesprechung*

■ Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bildatlas

B.-E. van Wyk, C. Wink, M. Wink. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 520 Seiten, gebunden, mit 952 Farbfotos, ISBN 3-8047-3409-8, € 39,80 [DE].

Schon wieder ein neues Heilpflanzenbuch? Ja, aber ein ganz besonderes! Das bewährte Konzept, Arzneipflanzen aus der ganzen Welt prägnant, informativ und mit ausgezeichnetem Bildmaterial vorzustellen, ist einzigartig. Das rechtfertigt auch eine 3., erweiterte Auflage.

Nach einer Einführung mit allgemeinen Kapiteln zu Therapieansätzen in verschiedenen Kulturkreisen, Definitionen der verwendeten Pflanzenteile, Zubereitungen, Wirkstoffen, Qualität und gesetzlichen Bestimmungen folgt das Kernstück des Buches: 350 illustrierte Pflanzenmonographien. Jede Kurzmonographie liefert eine Zusammenfassung mit Pflanzenbeschreibung, geographischer Herkunft, Indikation, Angaben zu historischen und heutigen Anwendungen, zu Wirkstoffen und pharmakologischen Wirkungen.

Danach folgen weitere allgemeine Kapitel zur Anwendung von Arzneipflanzen bei Gesundheitsstörungen und zu Sekun-

därstoffen in Arzneipflanzen und ihre Wirkmechanismen. Vor einem Glossar werden noch einmal tabellarisch die 350 monographierten und 550 weitere Pflanzen mit Angaben zu geographischer Herkunft, verwendetem Pflanzenteil, Inhaltsstoffen sowie Wirkungen und Anwendungsgebieten kurz zusammengestellt.

Die vielfältigen Informationen sind gut recherchiert, der universitäre Hintergrund der Autoren bürgt für Qualität.

Die Angaben zum Status am Ende jeder Monographie sollten dennoch für die nächste Ausgabe verbessert werden. So wird etwa nicht differenziert, ob der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der europäischen Arzneimittelagentur tatsächlich eine Monographie mit Indikationsempfehlung publiziert hat oder ob er eine Stellungnahme veröffentlicht hat, dass die medizinische Anwendung aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden kann. Um die Internationalität zu unterstreichen, wären auch Hinweise auf andere Arzneibücher als das Europäische Arzneibuch wünschenswert.

Qualität und Umfang der Informationen in diesem Buch gehen dennoch weit über das hinaus, was im Internet und anderen Quellen zu finden ist. Daher ist dieses Handbuch ein höchst empfehlenswertes Nachschlagewerk.

*Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger
Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika,
AGES Medizinmarktaufsicht, Wien*

* Nachdruck aus J Urol Urogynäkol 2015; 17 (2)

Pramulex®

Escitalopram

Referenzprodukt: Cipralex®

Pram® hat jetzt eine Schwester!



Mehr als 3 Pramulex®-Einstellungen
zum Preis einer Cipralex®-Einstellung¹

€ 26,-/Monat maximale Einsparung!¹



- Unverwechselbares **Markengenerikum**
- **Neu:** Alle Wirkstärken in der **Grünen Box**
5 mg
10 | 15 | 20 mg
- **Laktosefrei**

Fachkurzinformation siehe Seite 131

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien

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

ZEIT: Wintersemester 2015/16; Donnerstag von 14.00 Uhr s.t. bis 15.30 Uhr
ORT: Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
ORGANISATION: Ass.-Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao. Prof. Dr. M. Willeit
(e-mail: brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at und sci-biolpsy@meduniwien.ac.at)
THEMA: F5-Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren, F6-Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, (F7-Intelligenzminderung), F8-Entwicklungsstörungen, (F9-Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend)

- 08.10.15 **Drug Monitoring bei Psychopharmaka**
Ass.-Prof. Mag. Dr. Thomas Stimpfl
Klinische Abteilung für Medizinisch-chemische Labordiagnostik, Med Uni Wien, Wien
- 15.10.15 **Sexuelle Nebenwirkungen unter Psychopharmaka**
Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner
Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie, Landeskrankenhaus Tulln, Tulln
- 22.10.15 **Diverse sex development / Neuroimaging bei Transidentität**
Dr. Stefan Riedl und Dr. Marie Spies
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 29.10.15 **Klassifikation der Schlafstadien**
Univ.-Doz. DI Dr. Peter Anderer
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 05.11.15 **Tiefe Hirnstimulation bei Gilles de la Tourette und Tic-Erkrankungen**
Ao. Univ.-Prof. Dr. Francois Alesch
Universitätsklinik für Neurochirurgie, Med Uni Wien, Wien
- 19.11.15 **Persönlichkeitsstörungen in der forensischen Psychiatrie**
Prim. Dr. Adelheid Kastner
Abteilung Psychiatrie 4 / Forensische Psychiatrie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz, Linz
- 26.11.15 **Diagnostik und Behandlung der ADHS inkl. Falldarstellungen**
Dr. Thomas Vanicek und Dr. Konstantinos Papageorgiou
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 03.12.15 **Forensisch-psychiatrische Fragestellungen**
Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stompe
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 10.12.15 **Analytische Therapie bei Persönlichkeitsstörungen**
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Melitta Fischer-Kern
Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 17.12.15 **Autismus-Spektrum-Störungen**
Univ.-Prof. Dr. Luise Poustka
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Med Uni Wien, Wien
- 14.01.16 **Das ‚Hyperarousal‘ Modell der Schlafstörungen**
Prof. Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Dieter Riemann
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 21.01.16 **Gebrauch und Missbrauch von prosexuell wirksamen Substanzen**
Dr. Oliver Bosch
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich, Schweiz
- 28.01.16 **Problemstellungen bei Filizid**
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Med Uni Wien, Wien
-

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

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants

Periclou A et al. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 422–33.

Einleitung

Milnacipran ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), der unter anderem zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen ist. In zwei klinischen Studien zur Fibromyalgie wurden unter Milnacipran 100 mg/d bzw. 200 mg/d messbare, wenn auch nur geringe Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet [1, 2].

In Bezug auf die Sicherheit neuer Substanzen nehmen potenzielle Effekte auf die kardiale Repolarisation einen zentralen Stellenwert ein. So können Medikamente, die das QT-Intervall verlängern, Torsade-de-Pointes- (TdP-) Tachykardien auslösen. Ursache für die QT/QTc-Verlängerung ist häufig eine medikamenteninduzierte Hemmung der „humanen Ether-a-go-go Related Gene-“ (hERG-) Kalium-Kanäle. Die Verzögerung der kardialen Repolarisation kann zu Arrhythmien und plötzlichem Herztod führen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Milnacipran in therapeutischer Dosierung die Aktivität der hERG-Kanäle nicht signifikant hemmt, weshalb es unwahrscheinlich scheint, dass es unter Milnacipran zu Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung kommt [3]. Auch ist weder in den Studien zur Fibromyalgie, noch in Studien bzw. der Anwendung von Milnacipran in therapeutischen Dosen bei Depression ein Hinweis auf eine QTc-Verlängerung aufgetaucht.

Die E14-Guideline der ICH (International Conference on Harmonisation) empfiehlt bei Neuzulassungen QT/QTc-Studien in supratherapeutischen Dosierungen, um einen möglichen Effekt auf die kardiale Repolarisation zu evaluieren.

Methode

In der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie wurde Milnacipran in der dreifachen, von der FDA zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassenen Dosierung geprüft. Insgesamt 100 gesunde Probanden erhielten entweder ein Placebo am Tag 1, gefolgt von Milnacipran, auftitriert bis 2 × 300 mg/d für 37 Tage oder am Tag 1 Moxifloxazin 400 mg (als Positiv-Kontrolle gemäß FDA-Guideline), gefolgt von Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalle, wobei zwei Korrekturmethode, die individuelle Korrektur (QTcNi) sowie die Fridericia-Korrektur (QTcF), zur Anwendung kamen.

Ergebnisse

Im Vergleich zu den Ausgangswerten war zum Auswertungzeitpunkt in der Gruppe mit 2 × täglich Milnacipran die Herzfrequenz um 21 Schläge/min und im Placebo-Arm um 4

Schläge/min erhöht. Bezüglich des PR- und QRS-Intervalls zeigte sich unter Milnacipran eine Verkürzung um 2 ms bzw. 1 ms, während es unter Placebo zu Verlängerungen um 8 ms bzw. 3 ms kam. Der Blutdruck war gegenüber dem Ausgangswert unter maximaler Milnacipran-Dosierung systolisch um 10 mmHg und diastolisch um 12 mmHg und im Placeboarm um 8 mmHg bzw. 5 mmHg erhöht. Die höchste Steigerung der Pulsfrequenz lag in der Milnacipran-Gruppe bei 39 Schlägen/min und im Placebo-Arm bei 11 Schlägen/min.

Die Erhöhung der Pulsfrequenz führte zu einer mittleren Verkürzung des QT-Intervalls. Überraschenderweise war auch die mittlere QTcNi im Vergleich zu Placebo reduziert, was die Autoren auf eine Unterkorrektur dieser Methode zurückführen. Im Gegensatz dazu war die QTcF unter Milnacipran im Vergleich zu Placebo verlängert, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls (CI) von 10 ms – dies ist das von der FDA vorgegebene Limit – zweimal überschritten wurde. Die Autoren vermuteten, dass die QTcF-Methode das QT-Intervall überkorrigierte.

Um diese Diskrepanz auszugleichen und Herzfrequenz-unabhängige QTc-Werte zu erhalten, wurde *post hoc* eine abschnittsweise QTcNi-Korrektur durchgeführt. Wie zu erwarten war, lagen die QT-Werte in dieser abschnittweisen Analyse zwischen den Resultaten der ursprünglichen Korrekturmethode. Die größte mittlere Differenz zwischen der Milnacipran- und der Placebogruppe hinsichtlich des QTcNi lag bei 0,9 ms mit einer oberen CI-Grenze von 8,3 ms, womit das von der FDA vorgegebene Limit nicht überschritten wurde.

Fazit

Wie die klinische Erfahrung und der nur schwache Effekt von Milnacipran auf die Aktivität des hERG-Kanals erwarten ließ, zeigt auch die vorliegende Studie, dass Milnacipran in supratherapeutischer (2 × 300 mg/die) Dosierung zu keiner Verlängerung des Herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalls führt und damit auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die kardiale Repolarisation hat.

Literatur:

1. Mease P et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 398–409.
2. Clauw D et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: A 15-week,

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30: 1988–2004. [published correction: *Clin Ther* 2009; 31: 226]

3. Periclou A et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between milnacipran and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: S22.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Die neue Handy-App „COP-APP“ für Copaxone®-Patienten als persönlicher Multiple-Sklerose-Begleiter

Ab sofort bietet die Firma Teva-ratiopharm eine neue Handy-App „COP-APP“ für iPhones (ab iOS7 und höher) sowie Android-Smartphones (ab 4.0 und höher) an. Diese informative und serviceorientierte App soll Copaxone®-Patienten bei ihrer Multiplen-Sklerose-Therapie mit Copaxone® (Glatirameracetat) unterstützen und begleiten. Die Informationen werden lediglich am Smartphone des Anwenders gespeichert, womit vollkommener Datenschutz gewährleistet wird.

Die COP-APP bietet Copaxone®-Patienten eine persönliche und einfache Tagebuchfunktion, um die Therapie und die Injektionsstellen übersichtlich zu dokumentieren. Mit der Erinnerungsfunktion können Zeitpunkte für Erinnerungen in die COP-APP individuell eingetragen werden.

Außerdem erhalten Copaxone®-Patienten mit der COP-APP wertvolle Informationen und Hilfestellungen für die richtige Anwendung der Copaxone®-Therapie. Leicht verständliche Erklärungen und Bildmaterial sollen die Anwendung erleichtern.

Auch die kognitive Leistungsfähigkeit kommt nicht zu kurz, diese kann spielerisch trainiert werden und neben Tipps für körperliche Fitness-Übungen wird auch ein Stimmungsbarometer mit Motivationssprüchen geboten.



Abbildung 1: Die neue Handy-App „COP-APP“: Der persönliche Multiple-Sklerose-Begleiter für Copaxone®-Patienten. © Teva-ratiopharm

Copaxone®-Patienten können die COP-APP im Apple App Store bzw. im Google Play Store über den Suchbegriff „COP-APP Multiple-Sklerose-Begleiter“ downloaden oder einfach diesen QR-Code einscannen:



Bei Fragen steht das MS-Service unter der Nummer **0676 / 710 12 04** gerne zur Verfügung.

Zu Copaxone® liegen Erfahrungen aus mehr als 2 Millionen Patientenjahren [1] in der Basistherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose vor. Der Immunmodulator reduziert die jährliche Schubrate [2] sowie die Hirnatrophie [3]. Er weist kaum grippeähnliche Nebenwirkungen [4] auf und die Fatigue-Symptomatik [5] wird verbessert.

Literatur:

1. Ziemssen T, Calabrese P, Penner I-K, et al. QualiCOP: an open-label, prospective, observational study of glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. CONy 2014; Abstract.
2. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45: 1268–76.
3. Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. J Neurol Sci 2012; 312: 7–12.
4. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7: 903–14.
5. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1045–7.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
DGKS Christin Schuster
Product Manager Patient & Nurses
Tel.: 0676 / 835 79 455
E-Mail: cschuster@ratiopharm.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/14/0023

Lyrica® – das einzige Pregabalin-Präparat mit Zulassung bei neuropathischem Schmerz!

Lyrica® ist indiziert zur Therapie zentraler und peripherer neuropathischer Schmerzen, zur Behandlung der generalisierten Angststörung (GAD) und als Zusatztherapie bei partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, jeweils im Erwachsenenalter.

Nur das Original Lyrica® (Pregabalin) ist aufgrund des noch bestehenden Patentes für die Indikation peripherer und zentraler neuropathischer Schmerz zugelassen. Alle sonstigen Pregabalin-Generika sind ausschließlich für die beiden Indikationen GAD und Epilepsie (Zusatztherapie) zugelassen. Somit beinhalten nur die Lyrica®-Fach- und -Gebrauchsinformationen die Angaben bezüglich Dosierung und Anwendung bei neuropathischen Schmerzen.

Das GABA-Analogon Lyrica® (Pregabalin) bindet an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger präsynaptischer



Kalziumkanäle auf vornehmlich glutamatergen, noradrenergen und Substanz-P-ergen Neuronen. Diese Bindung vermindert den präsynaptischen Ca^{2+} -Einstrom, reduziert die neuronale Erregbarkeit und hemmt konsekutiv die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter. Dieser Wirkmechanismus erklärt die antikonvulsive, schmerzhemmende und angstlösende Wirkung. Lyrica® verbessert zusätzlich schmerzbedingte Schlafbeeinträchtigungen und weist ein geringes Potenzial für pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen auf [1].

Literatur:

1. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254–63.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:



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

LYR-007-15/1/28.05.2015

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zur Titelflappe

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. **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.**

Stand der Information: März 2015.

Direkte orale Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe

Den ESC-Leitlinien zufolge sind direkte orale Antikoagulantien (DOAK) aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles den Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern vorzuziehen [1]. Innerhalb der Klasse der DOAKs entscheiden auch Patientenfaktoren wie Niereninsuffizienz bei der Substanzwahl [1].

Das Risiko, unter nicht valvulärem Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden, ist bis zu fünf Mal höher [2] im Vergleich zur herzgesunden Bevölkerung. „Zur Primär- und Sekundärprophylaxe wird daher ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 eine orale Antikoagulation empfohlen [1], sofern keine Kontraindikationen vorliegen“, zitiert **Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger**, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, bei einem Vortrag in Salzburg [3] aus den entsprechenden Leitlinien [1] der europäischen Kardiologengesellschaft ESC. „Ein höheres Lebensalter, Demenz, zerebrale Mikroangiopathie oder Sturzneigung *per se* sind keine Kontraindikationen“, stellt Eichinger klar und erinnert, dass „dennoch zirka 40 % der Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 nach wie vor keine orale Antikoagulation erhalten.“ [4]

DOAK: Günstigeres Nutzen-Risiko-Profil

Den ESC-Leitlinien zufolge seien direkte orale Antikoagulantien (DOAK) aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vorzuziehen [1], so Eichinger: „Laut einer Metaanalyse aller zulassungsrelevanter DOAK-Studien in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern können DOAK versus VKA das Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie um 19 % senken [5]. Zudem ist das relative Risiko für intrakranielle Blutungen unter DOAK um

57 % ($p < 0,01$) [6] geringer als unter VKA.“ Unter dem DOAK Rivaroxaban beispielsweise treten um 33 % weniger intrakranielle Blutungen als unter VKA (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,5 Rivaroxaban vs. 0,7 VKA; RRR –33 %; $p = 0,02$), um 31 % weniger Blutungen in kritische Organe (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,8 versus 1,2; RRR –31 %; $p = 0,007$) und um 50 % weniger tödliche Blutungen (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,2 vs. 0,5; RRR –50 %; $p = 0,003$) auf, wie die Ergebnisse der zulassungsrelevanten ROCKET AF-Studie [7] zeigen.

Rivaroxaban im klinischen Alltag

Doch wie verhalten sich DOAK im klinischen Alltag? „Mittlerweile stehen umfassende Registerdaten zur Verfügung“, weiß Eichinger und berichtet wiederum am Beispiel des DOAK Rivaroxaban: „In der ROCKET AF-Studie [7] wurde unter Rivaroxaban eine Rate schwerer Blutungen von 3,6 pro 100 Patientenjahre beobachtet.“ Zum Vergleich: „In einem großen US-Pharmakovigilanzregister [8] mit Sicherheitsdaten von inzwischen knapp 27.500 Rivaroxaban-Patienten betrug die Ereignisrate für schwere Blutungen 2,86 pro 100 Patientenjahre.“ Für Europa repräsentativ sei das prospektive, nichtinterventionelle Dresdner NOAK- (non-VKA-oral-anticoagulant-) Register [9] mit einer Ereignisrate für schwere Blutungen unter Rivaroxaban von 3,1 pro 100 Patientenjahre. Diese neuen Daten [8, 9], die die Real-Life-Anwendung von Rivaroxaban widerspiegeln, unterstreichen die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudie ROCKET AF [7].

Eigenständige Daten bei Niereninsuffizienz

„Aus dem US-Register [8] geht zudem hervor, dass das Blutungsrisiko stark von Kofaktoren wie Hypertonie oder Niereninsuffizienz abhängt“, betont Eichinger. **Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kreutz**, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, ergänzt: „Die Faktoren Hypertonie und Niereninsuffizienz haben in der Tat insbesondere beim älteren Patienten eine große Be-

deutung beim Einsatz der DOAK.“ So gehöre eine adäquate Blutdruckkontrolle des systolischen Blutdruckes mit Werten unter 160 mmHg auch bei den über 80-jährigen Patienten zu den wichtigen Maßnahmen, das Blutungsrisiko unter Antikoagulation zu reduzieren. Weiterhin sei etwa bei jedem zweiten Patienten über 70 Jahre eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min zu erwarten [10]. „Die Kriterien für den Einsatz der DOAK bei Niereninsuffizienz sind sehr unterschiedlich, wie wir den jeweiligen Fachinformationen entnehmen können“, verweist Kreutz. Der Einsatz des DOAK Rivaroxaban beispielsweise sei mit einer gezielten Dosisanpassung [11] bei moderater Niereninsuffizienz sehr gut belegt, wie eigenständige Daten aus einer prädefinierten Subgruppenanalyse [12] von ROCKET AF [7] untermauern.

Fazit: Bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Filtratleistung 49–15 ml/min) sei der Einsatz von Rivaroxaban bei Vorhofflimmern mit einer reduzierten Dosis von 1 $\times$ 15 mg/Tag unabhängig von anderen Faktoren in der Praxis einfach umsetzbar.

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
2. Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760–4.
3. Profis für Profis: „Von akuter Intervention bei Schlaganfall bis zur Nachversorgung“. Fortbildungsveranstaltung der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft, 12./13.6.2015, Salzburg. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer Austria.
4. Kakkar AK, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. Plos ONE 2013; 8: e63479.
5. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2013; 383: 955–62.
6. Chai-Adisaksoha C, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014; 124: 2450–8.

7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
8. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63–8.
9. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.
10. Schaeffner E, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157: 471–81.

11. Rivaroxaban-Dosis bei Vorhofflimmern: Kreatinin-clearance (CrCl) > 50 ml/min 20 mg 1× täglich; CrCl 49–30 ml/min: 15 mg 1× täglich; CrCl 29–15 ml/min: 15 mg 1× täglich mit Vorsicht; CrCl < 15 ml/min: Rivaroxaban kontraindiziert.
12. Fox KA, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Information:



Science For A Better Life

Mag. Carmen Senftl

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

Tel. 01/71146-3652

E-Mail: carmen.senftl@bayer.com

Entgeltliche Einschaltung
LAT.MKT.08.2015.2770

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

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

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **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 zentral-venösen 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 Nierenfunktioneinschränkung (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-Protease Inhibitoren, 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; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **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 Thrombolese oder pulmonale Emboliektomie 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; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 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, Hämoptysse, 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, Hüftgelenksarthrose, 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. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **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:** 10 mg: Mai 2015; 15 mg/20 mg: Juli 2015. 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.

Pram[®] hat jetzt eine Schwester: Pramulex[®] (Referenzprodukt Cipralex[®])

Das Markengenerikum Pramulex[®] reiht sich seit 1.11.2014 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 wirksamer eingestuft werden als markenlose Generika [3]? Besonders Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigen eine schlechtere 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-mg- und -20-mg-Filmtabletten stehen 2 neue Wirkstärken in der Grünen Box für die 1× tägliche Einnahme von höheren Dosierungen zur Verfügung [6].

Die Teilbarkeit der Pramulex[®]-15-mg-Filmtablette ergibt eine weitere neue Wirkstärke von 7,5 mg. Diese Zwischendosierung ermöglicht das Auftitreren in kleinen Dosisschritten 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 seit 1.11.2014 in der Grünen Box als bioäquivalente Alternative zum Referenzprodukt 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].

Mehr Behandlungen mit Pramulex[®] [7]

Der Preisvorteil des Markengenerikums Pramulex[®] von bis zu € 26,-/Monat [7]

ermöglicht mehr als 3 Pramulex[®]-Einstellungen zum Preis einer Cipralex[®]-Einstellung.

Literatur:

1. IMS DPMÖ Citalopram; meistverkauftes Citalopram MAT 03/2015 (in EI).
2. WVZ 05/2015.
3. Hoefert HW. Psychologie in der Arztpraxis. Hogrefe Verlag, Göttingen, 2010.
4. Kasper S, Lehofer M, Doering S, et al. Depression – Medikamentöse Therapie. ClinCum Neuropsych; Sonderausgabe November 2012.
5. Höflich A, Godbersen M, Baldinger P, et al. DFP-Literatur: Unipolare Depression, Diagnose und Therapie. Neuropsych 2013; 4: 14–20.
6. Fachinformation Pramulex[®]-Filmtabletten, 06/2014.
7. WVZ 05/2015; Preisvergleich (KP) auf Tablettenbasis: Cipralex[®] 20 mg (28 Stk., NoBox) vs. Pramulex[®] 20 mg (30 Stk.).

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Mag. (FH) Birgit Diestler

Tel.: 03136 / 825 77 – 211

E-Mail: birgit.diestler@gl-pharma.at

Pramulex[®]
Escitalopram

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 123

Pramulex 5/10/15/20 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 5/10/15/20 mg Escitalopram (als Oxalat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenfilm: Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400. **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 Zwangsstörung. Pramulex wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminooxidase-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 vererbtem langem 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 Filmtabletten. **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 12,495/24,990/49,980 mg Citalopramhydrobromid entsprechend 10/20/40 mg Citalopram. **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 den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminooxidase-Hemmer): In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminooxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram 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 Citalopram 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, wie z.B. Pimozid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme-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 sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation!** **update:** 03/2015



MS-Service: Das produkt-unabhängige Unterstützungsprogramm bei Multipler Sklerose von Novartis

Seit 2012 unterstützt MS-Service Patienten, Angehörige und medizinische Fachgruppen auf persönliche, zuverlässige und kompetente Art und Weise.

Österreichweit war es die erste Initiative eines Pharmaunternehmens, die alle MS-Patienten – unabhängig von deren Therapiekonzept oder Verlaufsform – einschließt. Es ist produktunabhängig, mit Informationen zu allen relevanten Themen rund um Multiple Sklerose bzw. neurologische Erkrankungen, die gemeinsam mit **einschlägigen** Organisationen erarbeitet wurden. Die Vision von MS-Service ist es, Patienten, Angehörigen und medizinischen Fachgruppen die richtige Unterstützung zum richtigen Zeitpunkt zur Verfügung zu stellen und somit ein nachhaltiges Programm zu schaffen. Die große Akzeptanz und das positive Feedback zeigen, dass MS-Service eine Lücke gefüllt, als auch eine Vorreiterrolle eingenommen hat.

Steigerung der Lebensqualität im Fokus von MS-Service

Allen voran zielen die Aktivitäten von MS-Service auf eine Steigerung der **Lebensqualität** von Patienten und deren Angehörigen ab. Die Erhöhung eines fundierten Wissensstands bei allen direkt und indirekt betroffenen Menschen, Tipps zu verschiedenen Themen sowie Kontakte für Beratungen sollen zum Abbau und zur Bewältigung von Barrieren und Hürden im Alltag beitragen.

Das **Angebot** reicht von der informativen Website www.ms-service.at, dem tertiär erscheinenden Magazin „MSeitenweise“ über Veranstaltungen bis hin zu Informationsmaterialien zu Themen wie Soziales und Recht, Psychologie, Bewegung, Sexualität und Ernährung. Die kostenfreie Infoline von MS-Service bietet die Möglichkeit, Kontakt zu Ex-

perten des MS-Kompetenzteams in den Bereichen Recht und Soziales, Psychologie und Medizin aufzunehmen.

Zusätzlich gibt es das Angebot von drei videounterstützten Online-Übungsmodulen in den Bereichen Bewegung, Entspannung und Kognition. Diese werden auch als App zur Verfügung gestellt.

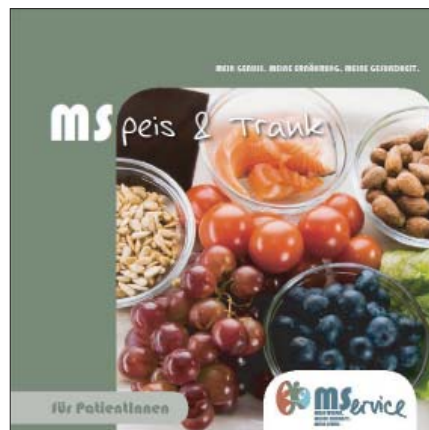
Seit kurzem ist MS-Service auch mit einer Fanseite auf Facebook vertreten. Ein weiterer, zeitgemäßer Schritt, um besonders die jüngere Generation mit guten und fundierten Informationen rund um MS zu erreichen. Die MS-Service Broschüren decken alle wichtigen MS Alltagsthemen ab.

MSexualität und Partnerschaft



Diese Broschüre informiert und hilft, die Behandlungsmöglichkeiten sexueller Funktionsstörungen zu nutzen, damit ein gestärktes Selbstwertgefühl und eine verbesserte Lebensqualität der MS-Betroffenen erreicht werden kann.

MSpeis und Trank



Viele fragen sich, ob sie durch Ernährung den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Es wurde daher mit Experten und Organisationen (Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Ver-

band der Diätologen, FH Joanneum) eine Broschüre dazu verfasst.

MSchutz und Recht



In Abstimmung mit dem Bundessozialamt (BSA), Arbeitsmarktservice (AMS) und einem Juristen wurde diese Broschüre erarbeitet. Sie dient dazu, Menschen mit Behinderung und deren Angehörigen Behördenwege einfacher zu gestalten, Sparmöglichkeiten aufzuzeigen und die Rechtslage verständlich näherzubringen.

MStärkend & stützend



Hier ist eine Sammlung von physiotherapeutischen Übungen vorzufinden. Alle Übungen sind in häuslicher Umgebung umsetzbar.

MSelbstsicher & sorgsam



Diese Broschüre bietet Angehörigen neben physiotherapeutischen Partner-Übungen zahlreiche psychologische Aspekte.

Zusätzlich werden **Fachinformationen** zu den Themen Ernährung und Tabak angeboten, in dem der Einfluss des Le-

bensstils im Zusammenhang mit der Erkrankung diskutiert wird. Eine **Checkliste** zu primären, sekundären und tertiären Sexualstörungen und diverse **Info-Aufsteller** zu Yoga, Physiotherapie und Ernährung runden das Angebot ab.

Veranstaltungen

MS-Service konzipiert, plant und organisiert Veranstaltungen zu nachfolgenden Themenbereichen mit Experten aus den Bereichen:

- MS und sozialrechtliche Fragestellungen
- MS und Sexualität
- MS und Depression
- Stammtisch für Angehörige
- Interdisziplinäre Fachgruppen-Coachings
- MS und die Nutzung mentaler Ressourcen
- MS und Ernährung
- MS und Ergotherapie
- MS und Sport
- MS und Hippotherapie
- MS und Patienten mit Migrationshintergrund

Anmeldung und weitere Informationen zu den Veranstaltungen und dem Angebot zu MS-Service erhalten Sie über die Infoline oder www.ms-service.at.



Über den QR-Code gelangen Sie direkt zur Facebook-Fanseite.

Kontakt und weitere Informationen:



MS-Service der Firma Novartis
Pharma GmbH

A-1020 Wien

Stella-Klein-Löw-Weg 17

www.ms-service.at

<https://www.facebook.com/msservice.at>

info@ms-service.at

Infoline: 0800/203909

Datum der Erstellung: 07/2015 AT1507361057

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 94

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **GILENYA 0,5 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid × 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 Frimley Business Park Camberley GU16 7SR 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:** 05/2015

Teriflunomid (Aubagio®) – Patienten mit Multipler Sklerose von Anfang an wirksam oral therapieren

Mit einer einmal täglichen oralen Einnahme von Teriflunomid 14 mg (Aubagio®) konnte bei Patienten mit schubförmig remittierender MS die Rate der Schübe mit Residuen halbiert und die Behinderungsprogression bei aktiverer MS um fast die Hälfte verringert werden – und dies bei hoher Patientenzufriedenheit.

Mit Teriflunomid (Aubagio®) steht für Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eine Therapieoption zur Verfügung, die Patienten aufgrund der nur einmal täglichen, von Mahlzeiten unabhängigen oralen Anwendung sehr entgegenkommt [1].

Mit Aubagio® behandelte Patienten waren mit ihrer Therapie zufriedener als Patienten unter IFN-beta-1a. Hervorgehoben wurden die im Vergleich zu IFN-beta-1a einfache Anwendung und der Aspekt der Nebenwirkungen [2]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid in den Studien waren Durchfall, Übelkeit und eine meist reversible verminderte Haardichte [1].

Halbierte Rate von Schüben mit Residuen, verringerte Behinderungsprogression

Teriflunomid reduziert nachweislich die Schubrate und verlangsamt die Behinderungsprogression. Wie eine Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten der beiden Zulassungsstudien TEMSO [3] und TOWER [4] zeigt, profitieren Patienten unter Teriflunomid 14 mg durch eine signifikante Reduktion der Krankheitschübe mit Residuen* um 53 % gegenüber Placebo ($p < 0,001$; Abb. 1) [5].

Aubagio® ist das einzige orale Basistherapeutikum, das in zwei Zulassungsstudien die Behinderungsprogression signifikant reduzieren konnte. Bei Patienten mit aktiverer MS (≥ 2 Schübe im Jahr vor Studienbeginn) verringerte Teriflunomid die Behinderungsprogression** um 46 % im Vergleich zu Placebo ($p = 0,004$) [6]. Teriflunomid beeinflusste auch die radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität. Die Zahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT war unter Teriflunomid im Vergleich zu Placebo signifikant um 80 % ($p < 0,001$) verringert und die Läsionslast war insgesamt reduziert [3].

Teriflunomid hat sich bisher nicht nur als gut verträgliches MS-Therapeuti-

kum erwiesen, sondern auch als Wirkstoff mit sehr günstigem Sicherheitsprofil. Die aktuelle Sicherheitsanalyse zu Teriflunomid umfasst mittlerweile über 3.000 Patienten [7]. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmten mit den Ergebnissen der Einzelstudien überein und ergaben keine unerwarteten Sicherheitssignale.

**GELBE
BOX
(RE1)**

MIT 1. 8. 2015

Literatur:

1. Aubagio®-Fachinformation.
2. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705–16.
3. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
4. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–56.
5. Macdonell R et al. Teriflunomide reduces relapse-related sequelae, severe relapses, hospitalisations, and corticosteroid use: pooled data from the phase 3 TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Int* 2013; 19 (S1): P1095 (ECTRIMS 2013).
6. Kappos L et al. Pooled efficacy data from two phase 3 placebo-controlled trials of oral, once-daily teriflunomide. *Mult Scler* 2013; 19 (S1): Poster 618 (ECTRIMS 2013).
7. Leist T et al. Pooled safety analyses from the teriflunomide clinical development program. *Mult Scler J* 2014; 20 (S1): P097 (ACTRIMS/ECTRIMS 2014).

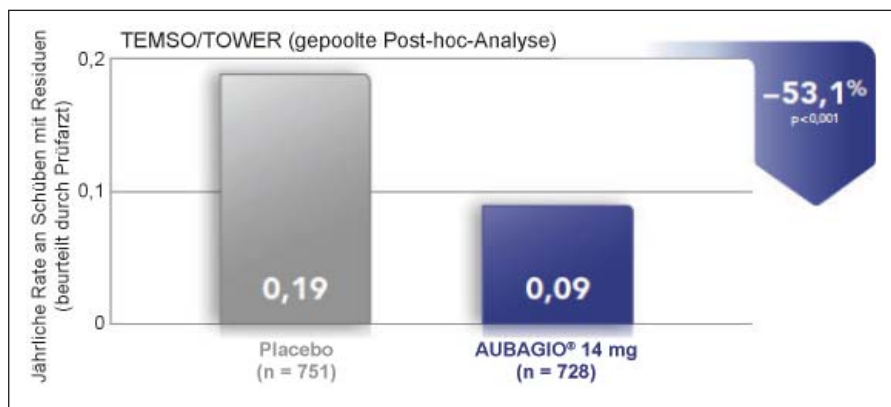


Abbildung 1: Teriflunomid reduzierte die Rate an Schüben mit Residuen* um 53,1 % (mod. nach [5])

* Schübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führen (beurteilt durch den Prüfarzt). Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO [3] und TOWER [4] betrug 31,5 % bzw. 36,3 %. Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzungen

* Schübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führten (Beurteilung durch Prüfarzte).

** > 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS um 1 Punkt bzw. um 0,5 Punkte bei EDSS < 5,5.

Weitere Information:

genzyme – a Sanofi Company

Mag. Andrea Spanlang

A-1220 Wien, Saturn-Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10

E-mail:

andrea.spanlang@genzyme.com



041328

DIE MS IM BLICK. DER MENSCH IM FOKUS.



**GELBE
BOX
(RE1)**

MIT 1. 8. 2015



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

- Wirksame Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression*¹⁻³
- Einfache Tabletteneinnahme (1 x täglich¹)
- Überzeugendes Sicherheitsprofil²⁻⁴

1 x täglich 
AUBAGIO®
teriflunomid 14mg Tabletten

* Im Vergleich zu Placebo.

¹ Fachinformation AUBAGIO®, Stand November 2013. ² O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365(14): 1293-1303.

³ Confavreux C. et al., Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256. ⁴ Confavreux C et al. Mult Scler 2012;18(9):1278-1289.

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 14 mg Teriflunomid. **Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 72 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). • **Anwendungsgebiete:** AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C). Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden. Stillende Frauen. Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. Aids. Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat. Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist. Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom. • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA31. • **Stand der Information:** November 2014.

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

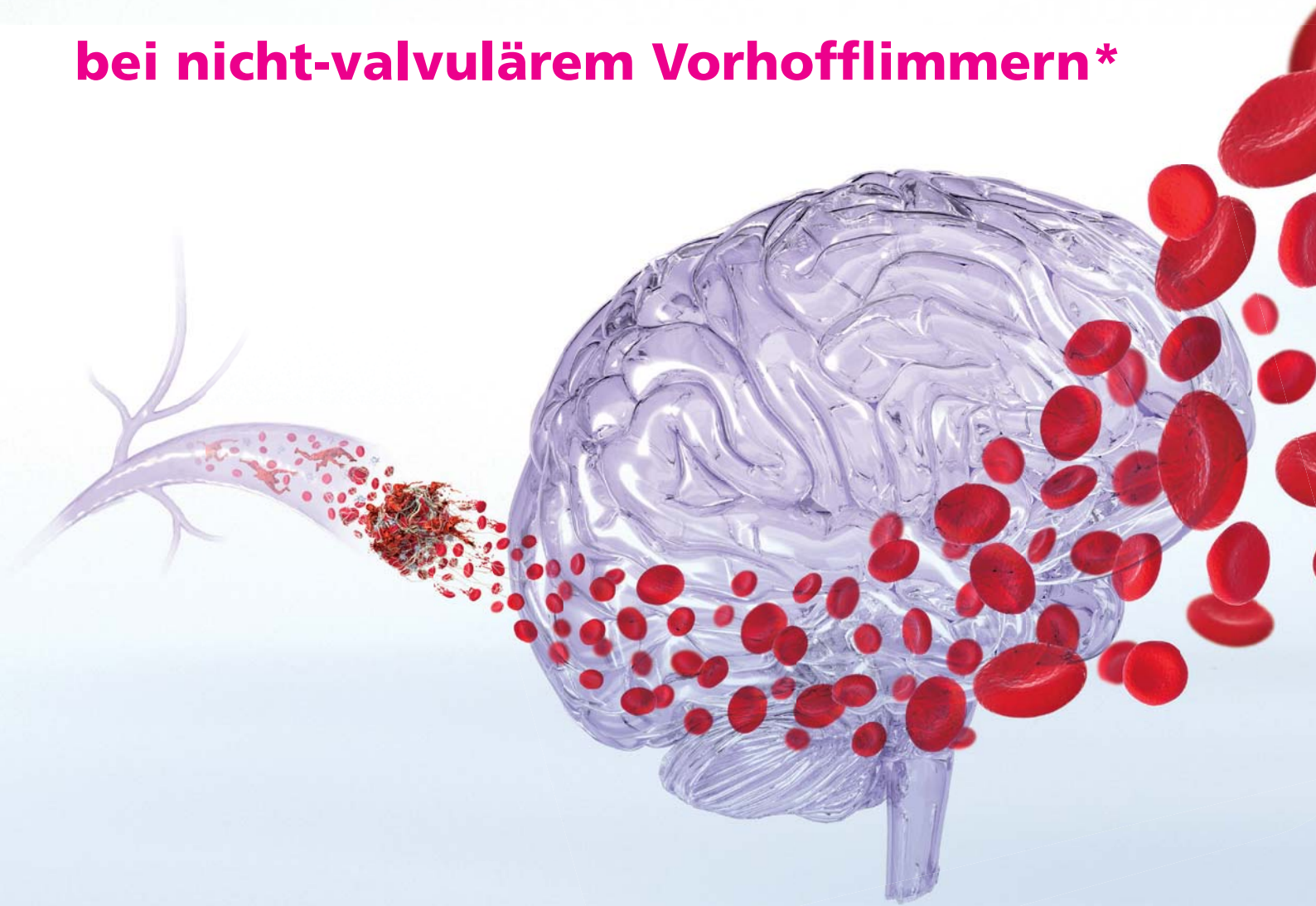


Science For A Better Life

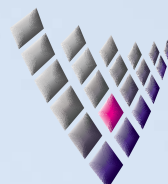
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

* Details siehe FKI Seite 130
LAT.01.2015.1586