

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Indikation	CIS	RRMS	SPMS
Hochaktive MS		1. Wahl Alemtuzumab Fingolimod Cladribin Natalizumab Daclizumab ¹ 2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid)	mit Schüben Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc Mitoxantron (Cyclophosphamid) ohne Schübe Mitoxantron (Cyclophosphamid)
Milde/moderate MS	Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc PEG-IFN-β 1a sc Teriflunomid	

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie: Ein Korridor der Vernunft

A. Gruber

NEUROLOGIE

Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose

P. Altmann, F. Leutmezer

NEUROCHIRURGIE

Meilensteine in der Entwicklung des aktuellen Behandlungskonzeptes für niedriggradige Gliome

S. Schmid, M. Seifert, S. Hönigschnabl, W. Pfisterer, M. Mühlbauer

PSYCHIATRIE

Emotionen psychiatrischer Patienten während der Fixierung

G. Fugger, A. Gleiss, M. Aigner, S. Kasper, R. Frey

Therapeutische Haltung als Zugang zur Psychotherapie für Menschen mit schizophrenen Psychosen und die Notwendigkeit einer Modifikation der psychodynamischen Behandlungstechnik

D. von Haebler

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles: Migräne

Pharma-News

Buchbesprechung

Indexed in

EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE FÜR IHRE nvVHF-PATIENTEN

LIXIANA®

EINFACH SICHERER^{c,7}

- ✓ Das einzige 1× tägliche NOAK mit überlegener Sicherheit im Vergleich zu Warfarin^{a,b,1-5}
- ✓ Erwiesene Wirksamkeit in der Prophylaxe von Schlaganfall/SEE im Vergleich zu Warfarin^{d,1,2,4}
- ✓ Keine klinisch relevanten Interaktionen mit Nahrungsmitteln und CYP 450^{1,6}

EINFACH^a
SICHERER^{b,2-5}

Lixiana®
edoxaban



Fachkurzinformation siehe Seite 2

Lixiana.at

- a** 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen. Standarddosierung einmal täglich 60 mg Edoxaban über alle zugelassenen Indikationen (VTE: nach mind. 5 Tagen parent. Antikoagulation) mit Dosisreduktion auf 30 mg (eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min), geringes Körpergewicht ≤ 60 kg, P-gp-Inhibitoren (Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin)).
- b** im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt (nvVHF: Auftreten schwerer Blutungen; VTE: Auftreten klinisch relevanter Blutungen; s. Ref. 1–3).
- c** 1× täglich 60 mg LIXIANA® vs. 2× täglich 30 mg LIXIANA® in Bezug auf primären Endpunkt (Inzidenz von Blutungen) in Phase II Dosisfindungsstudie an nvVHF-Patienten.
- d** im Vergleich zu Warfarin im primären Wirksamkeitsendpunkt (nvVHF: kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und SEE).

1. Fachinformation LIXIANA®. Stand Juli 2017.
2. Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2013; 369 (22): 2093–2104.
3. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. NEJM 2013; 369 (15): 1406–1415.
4. 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 2014; 383 (9921): 955–962.
5. Black SA et al. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach. Thromb Haemost 2015; 114 (4): 660–669.
6. Mendell J et al. Effects of Food on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Volunteers. J Clin Pharmacol 2011; 51 (5): 687–694.
7. Modifiziert nach Weitz JI et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2010; 104 (3): 633–641.

Lixiana®
edoxaban

Entwickelt in Japan – produziert in Deutschland

Daiichi-Sankyo

- 1 Ein Korridor der Vernunft**
A. Gruber

- 3 Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose**
P. Altmann, F. Leutmezer

- 14 Meilensteine in der Entwicklung des aktuellen Behandlungskonzeptes für niedrig-gradige Gliome**
S. Schmid, M. Seifert, S. Hönigschnabl, W. Pfisterer, M. Mühlbauer

- 20 Emotionen psychiatrischer Patienten während der Fixierung**
G. Fugger, A. Gleiss, M. Aigner, S. Kasper, R. Frey
- 28 Therapeutische Haltung als Zugang zur Psychotherapie für Menschen mit schizophrenen Psychosen und die Notwendigkeit einer Modifikation der psychodynamischen Behandlungstechnik**
D. von Haebler

- 36 News-Screen Neurologie**
- 38 News-Screen Psychiatrie**

Aktuelles

- 40 Migräne**
G. Brössner

- 42 Pharma-News**

- 45 Buchbesprechung**
G. Egloff

- 32 Impressum**

Titelbild: Therapieoptionen für Patienten mit RRMS. Aus P. Altmann, F. Leutmezer, Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose. Abb. 1, S. 4.

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
F. Riederer, Wien
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

GILENYA® –

Die bewährte RRMS-Therapieoption...^{2,5}

-  mit reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten⁶
-  mit guter Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit^{3,5}
-  mit langjähriger Erfahrung^{4,5}
-  einmal täglich, eine Kapsel⁷

GILENYA® ...

*Rechtzeitig optimieren,
langfristig profitieren!*^{1,2,3,4}

 1x täglich
GILENYA®
(fingolimod)

 **NOVARTIS**

Novartis leistet einen wertvollen Beitrag in der MS-Forschung.

www.ms-experts.at

1 M. Agius et al. CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 446-451 | 2 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634 | 3 L. Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591 | 4 Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475 | 5 Khatri BO. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol.9 (2) 130-147 | 6 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262:2627-2634 | 7 Gilenya Fachinformation

Novartis Pharma GmbH, Stalla-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at
Datum der Erstellung: 01/2018, AT1802773800

Fachkurzinformation siehe Seite 2

Ein Korridor der Vernunft

A. Gruber



Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber

Wenige Bereiche der Medizin besitzen eine so hohe Technikaffinität und befinden sich in so großer Abhängigkeit von der modernen Apparatedizin wie die Neurochirurgie. Intrakranielle Eingriffe sind heute ohne Operationsmikroskop undenkbar, die Neuronavigation stellt einen integralen Bestandteil der neurochirurgischen Eingriffsplanung dar. Neben der individuellen Neuroanatomie des Patienten können funktionelle Bahnsysteme in den Datensatz der Neuronavigation integriert und dieser Datensatz mit weiteren Informationen, z. B. dem funktionellen MRI oder dem PET, fusioniert werden. Die Hämodynamik zerebraler Gefäßerkrankungen kann durch Tracer, welche unter dem Operationsmikroskop im Fluoreszenzlicht sichtbar gemacht werden, dargestellt und die chirurgische Strategie anhand dieser Informationen gegebenenfalls modifiziert werden. Die Grenzen hirneigener Tumore können in ähnlicher Weise durch sich im Tumorgewebe anreichernde, im Fluoreszenzlicht unter dem Operationsmikroskop sichtbare Tracer dargestellt und das Resektionsausmaß danach ausgerichtet werden. Tumore in hocheloquenten Hirngebieten können unter intraoperativem neurophysiologischen Monitoring größtmöglich reseziert werden. Hirneigene Tumore der Sprachregion können nötigenfalls im Rahmen von Wachoperationen unter Monitoring der Sprachfunktion funktionserhaltend operiert werden. Das Tumorsektionsausmaß kann durch die intraoperative MR-Tomographie dokumentiert und maximiert werden.

Neben diesen etablierten Verfahren der modernen Neurochirurgie befinden sich zahlreiche weitere Methoden, deren zukünftige Bedeutung für die Neurochirurgie aus heutiger Sicht noch nicht sicher abschätzbar ist, in Erprobung. Zu diesen Technologien zählt die neurochirurgische Robotik, wobei die eigentliche Roboterfunktionalität je nach Hersteller und Modell unterschiedlich interpretiert wird. In den meisten Fällen besteht die erweiterte Funktionalität dieser Geräte, welche folgerichtig als stereotaktische Mikromanipulatoren zu verstehen sind, in einer höheren Präzision und Geschwindigkeit serieller zerebraler Biopsien, Punktionen oder Sondenimplantationen. Echte robotische Fähigkeiten, wie sie z. B. im Bereich der Abdominal- und Thoraxchirurgie genutzt werden, sind in der Neurochirurgie nicht verfügbar. Die plausibelste Erklärung dafür ist wohl, dass sich mikroneurochirurgische Operationsabläufe grundlegend von jenen in anderen Bereichen der Chirurgie

unterscheiden und so die Miniaturisierung bereits bestehender Robotiksysteme nicht notwendigerweise zur uneingeschränkten Einsetzbarkeit in der Neurochirurgie führt.

Neurochirurgie ist nicht „Abdominalchirurgie im Kleinen“. Verfahren der minimal invasiven Neurochirurgie stellen ein weiteres „Potentialfeld“ dar. Stereotaktisch positionierte Laserablationssonden werden zukünftig in der Epilepsiechirurgie temporomesialer Anfallsleiden als minimal invasive Alternative zu den etablierten mikrochirurgischen Techniken Einsatz finden. Der geringeren Invasivität des Verfahrens und den in ersten Fallserien geringeren postoperativen neuropsychologischen Defiziten stehen eine – insbesondere im Vergleich zur Mikrochirurgie – merklich geringere Präzision der Läsionierung selbst und nicht zuletzt ein derzeit noch erheblich höherer Preis gegenüber. Ein weiteres minimal invasives Läsionierungsverfahren ist der MRI geführte fokussierte Ultraschall, welcher zukünftig in der Behandlung intrazerebraler Tumore und im Rahmen funktioneller neurochirurgischer Eingriffe Verwendung finden könnte. Reproduzierbare Behandlungserfolge sind derzeit jedoch lediglich für Uterustumore publiziert.

In Zeiten der Zentralisierung medizinischer Leistungen durch steigenden Kostendruck und Ressourcenverknappung muss die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer flächendeckenden Ausrollung der genannten Technologien gestellt werden. Diese Fragestellung betrifft die Bereiche bereits etablierter, kostenintensiver neurochirurgischer Behandlungsverfahren und ist für sogenannte „Potentialfelder“, d.h. Technologien, deren zukünftige Bedeutung aus heutiger Sicht noch nicht ausreichend absehbar ist, umso berechtigter. Selbst große universitäre Zentren stehen vor dem Problem, dass neben der Reinvestition in bereits realisierte Prestigeprojekte und der kostenintensiven Implementierung etablierter neuer Technologien wenig finanzieller Spielraum bleibt, um sich in einem der o.a. „Potentialfelder“ als wissenschaftlicher Vorreiter oder als Referenzzentrum zu positionieren. Im Spannungsfeld zwischen Kostendruck, wissenschaftlichem Wettbewerb und bestmöglicher medizinischer Versorgung sollte ein *Korridor der Vernunft* – in welchem dem härtesten Strukturqualitätskriterium im Gesundheitswesen, nämlich der Behandlungsfrequenz und der damit einhergehenden Erfahrung der behandelnden Ärzte, besondere Bedeutung beigemessen wird ist – proaktiv beschritten werden. ►

Unter diesem Gesichtspunkt werden auch in der Neurochirurgie die Etablierung von Mindestfallzahlen und eine Zentrumsbildung in bestimmten Bereichen wie der zerebrovaskulären und der pädiatrischen Neurochirurgie erforderlich sein. Investitionen werden unter diesen Voraussetzungen den erbrachten Leistungen folgen und Leuchttürme vernünftigerweise nur in Hafenstädten errichtet werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber
Univ. Klinik für Neurochirurgie, Kepler-Universitätsklinikum, Johannes Kepler Universität Linz
Med Campus II
A-4020 Linz, Krankenhausstraße 7a
E-mail: andreas.gruber_1@kepleruniklinikum.at

Literatur:

1. Dorfer C, Minchev G, Czech T, Stefanits H, et al. A novel miniature robotic device for frameless implantation of depth electrodes in refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2017; 126: 1622–8.
2. Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, Miller-Thomas M, Leuthardt EC. Magnetic resonance imaging-guided focused laser interstitial thermal therapy for intracranial lesions: single-institution series. *Neurosurgery* 2013; 73: 1007–17.
3. Lefranc M, Peltier J. Evaluation of the ROSA™ Spine robot for minimally invasive surgical procedures. *Expert Rev Med Devices* 2016; 13: 899–906.
4. Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat Med* 2008; 26: 198–205.
5. Minchev G, Kronreif G, Martínez-Moreno M, Dorfer C, et al. A novel miniature robotic guidance device for stereotactic neurosurgical interventions: preliminary experience with the iSYS1 robot. *J Neurosurg* 2017; 126: 985–96.
6. Schreglmann SR, Hägele-Link S, Werner B, Martin E, Kägi G. Focused ultrasound ablation as tremor treatment. *Nervenarzt* 2018; Jan 11. doi: 10.1007/s00115-017-0470-4 [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

▼ 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:** Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte 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 sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2017. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite II

▼ 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. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** GILENYA® 0,5 mg Hartkapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Mannitol (Ph.Eur.) Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine. **Druckteinte:** Schellack (E 904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). 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. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Patienten mit Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/transitorisch ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich), oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV Herzinsuffizienz in den vorhergehenden 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine antiarrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall ≥ 500 ms (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATCCode: 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: 12/2017

Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose

P. Altmann, F. Leutmezer

Kurzfassung: Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei der je nach Krankheitsstadien entzündliche und/oder neurodegenerative Pathomechanismen im Vordergrund stehen. Obwohl seit den 1990er Jahren immunmodulatorische Therapien zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RRMS) zur Verfügung stehen, entwickelt ein signifikanter Anteil aller Patienten trotz dieser Therapie bleibende neurologische Defizite.

In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Therapien mit zum Teil deutlich verbesserter Wirksamkeit auf den Markt gekommen und weitere stehen kurz vor der Zulassung. In dieser Übersichtsarbeit sollen die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung dargestellt

und zugelassene sowie kurz vor der Zulassung stehende Immuntherapien im Hinblick auf ihre Wirksamkeit ebenso wie auf zu beachtende Sicherheitsaspekte vorgestellt werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose – Immuntherapie – Wirksamkeit – Sicherheit

Abstract: Therapy options of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, encompassing both neuroinflammatory as well as prominent neurodegenerative aspects. A significant proportion of MS patients will develop neurological disability over time and up until recently licensed drugs could not satisfactorily halt this process.

However, in the last years MS treatment has raised a stage of rapid progress. Several new drugs for relapsing remitting MS (RRMS) with improved efficacy have entered the therapeutic field and several others are on the way. In this review, we will summarize pathophysiological aspects of the disease as well as efficacy, safety and tolerability issues of currently licensed drugs for RRMS. Furthermore, new drugs with positive results from phase III clinical trials in RRMS will be highlighted. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (1): 3–13.

Keywords: multiple sclerosis – immunomodulatory therapies – efficacy – safety

■ Einleitung

In Österreich leiden, rezenten Daten zufolge, mehr als 13.000 Patienten an Multipler Sklerose (MS) [1]. Während die Erkrankung bis Anfang der 1990er Jahre (mit Ausnahme einer Kortikosteroidtherapie akuter Schübe) keiner immunmodulatorischen Behandlung zugänglich war, existieren nunmehr 13 zugelassene Immuntherapien (Abb. 1) [2]. Sämtliche dieser Therapien sind jedoch, von wenigen Ausnahmen abgesehen, ausschließlich für die schubförmige MS zugelassen, während die therapeutischen Optionen für die primär und sekundär chronisch progrediente MS (PPMS und SPMS) ähnlich rar sind wie jene für die RRMS Anfang der 1990er Jahre.

Dieser Artikel soll nach einer kurzen Einführung in die pathophysiologischen Konzepte der MS einen Überblick über die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten der Erkrankung geben.

■ Ursachen der Multiplen Sklerose

Die Ursachen der Multiplen Sklerose dürften in einem Wechselspiel aus genetischer Disposition und auslösenden Umweltfaktoren zu suchen sein, wobei der quantitative Anteil der beiden Faktoren am Zustandekommen der Erkrankung ebenso unklar ist wie die Frage, welche Gene und welche Umweltfaktoren im Detail eine Rolle spielen.

Das erste Gen, für das eine Assoziation mit dem Auftreten der MS gefunden wurde, war das HLA-Gen, welches für die Antigenerkennung von T-Lymphozyten kodiert. In der Folge haben genomweite Assoziationsstudien mehr als 150 Genvarianten außerhalb des HLA-Gens identifiziert, deren Gemeinsamkeit darin besteht, dass sie überwiegend für strukturelle oder funktionelle Aspekte des Immunsystems kodieren und somit die

Bedeutung der MS als eine Erkrankung des Immunsystems unterstreichen [3]. Gleichzeitig wurde jedoch immer klarer, dass es kein einzelnes „MS-Gen“ gibt, das für die Entstehung der Erkrankung federführend verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr scheint die Interaktion zwischen genetischer Disposition (mit zahlreichen aggravierenden, aber möglicherweise auch einzelnen protektiven Genvarianten) und Umweltfaktoren der Schlüssel für die Entstehung der Erkrankung zu sein.

Ähnlich wie bei den genetischen Faktoren liegt auch für die Umweltfaktoren eine lange Liste an möglichen „Kandidaten“ vor, von denen allerdings nur wenige einer kritischen Prüfung standhalten. So konnte eine Metaanalyse aus insgesamt über 400 Studien zum Thema Umweltfaktoren und MS nur Seropositivität für Epstein-Barr-Virus, die durchgemachte infektiöse Mononukleose sowie Zigarettenrauchen als robuste Risikofaktoren identifizieren [4].

■ Pathophysiologie der MS

Die pathophysiologisch gängigen Hypothesen zur Entstehung der MS gipfeln im Konzept der sog. „Outside-In-Hypothese“ [5]. Nach dieser Hypothese kommt es zur Einwanderung aktivierter T-Lymphozyten (vornehmlich CD8+, MHC-I restringierte T-Lymphozyten) aus der peripheren Zirkulation über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das zentrale Nervensystem (ZNS). Diese Entzündungsreaktion, die zunächst durch T-Lymphozyten ausgelöst und später durch andere Immunzellen einschließlich Makrophagen und Mikroglia getragen wird, führt letztlich zu dem für die Erkrankung pathognomonischen Bild einer fokalen Demyelinisierung, die sich klinisch als akuter Schub äußern kann. Im Fall einer fokalen Entzündung in einem nicht eloquenten Areal des Gehirns kann ein solcher „Schub“ auch symptomlos ablaufen und lediglich in Form eines neuen, fokalen Demyelinisierungsareals in der Magnetresonanztomographie (MRT) eine Spur hinterlassen. Nach Abflauen der akuten Entzündungsreaktion kann nach unterschiedlich langen Intervallen als Folge einer neuerlichen Aktivierung von T-Lymphozyten ein neuerlicher Entzündungsschub ausgelöst werden.

Eingelangt am 24.07.2017, angenommen nach Review am 26.08.2017
Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer,
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20, e-mail: office@neuro-logisch.at

Indikation	CIS	RRMS	SPMS
Hochaktive MS		1. Wahl Alemtuzumab Fingolimod Cladribin Natalizumab Daclizumab ¹ 2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid)	mit Schüben Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc Mitoxantron (Cyclophosphamid) ohne Schübe Mitoxantron (Cyclophosphamid)
Milde/moderate MS	Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc PEG-IFN-β 1a sc Teriflunomid	

Abbildung 1: Therapieoptionen für Patienten mit RRMS (modifiziert nach www.dgn.org, Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Stand: August 2014)

¹aufgrund einer vorläufigen Empfehlung der EMA, eine endgültige Bewertung steht dzt. noch aus.

Nachdem auch B-Zell-depletierende Therapien einen überzeugenden klinischen Effekt bei RRMS gezeigt haben, rückten B-Zellen in den letzten Jahren vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses. Dabei konnte gezeigt werden, dass B-Zellen nicht nur eine Rolle bei der Produktion von Antikörpern spielen, sondern auch potente Antigen-präsentierende Aufgaben im Rahmen der Aktivierung von T-Zellen übernehmen und darüber hinaus ähnlich wie T-Lymphozyten Zytokine sezernieren, die sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte haben können [6].

Die Tatsache, dass sämtliche bis dato als wirksam identifizierte Therapien auf das Immunsystem einwirken, und die Tatsache, dass durch eine aggressive Immuntherapie nicht nur Schübe verhindert, sondern auch die Behinderungsprogression gebremst werden kann, unterstützen die „Outside-In-Hypothese“, auch wenn beim Menschen bis heute kein einziges Antigen identifiziert werden konnte, das eine solche Immunreaktion in der peripheren Zirkulation auslösen würde.

Eine alternative Hypothese zur pathophysiologischen Entstehung der MS wäre die sog. „Inside-Out-Hypothese“, die von einem primären Problem im ZNS ausgeht (Infektion, neuronale Schädigung), das dann sekundär eine Entzündungskaskade in Gang setzt [7]. Als wichtigstes Argument für eine solche Hypothese werden Patienten angeführt, bei denen die kortikale Atrophie den demyelinisierenden Veränderungen zeitlich vorausgeht, sowie die Tatsache, dass das Ausmaß der kortikalen Atrophie ein besserer prognostischer Marker für den Langzeitverlauf der MS zu sein scheint als die Anzahl bzw. das Volumen demyelinisierender Läsionen. Ähnlich wie bei der Suche nach

einem auslösenden Antigen sind jedoch auch die Proponenten einer solchen „Inside-Out-Hypothese“ den Nachweis eines primär kausalen infektiösen Agens oder einer spezifischen Störung des Nervengewebes als Ursache der nachfolgenden Entzündungsreaktion bis dato schuldig geblieben.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung, die klinisch als sekundäre chronisch progrediente Phase imponiert, verändern sich die zur Schädigung des ZNS führenden Mechanismen. Anstelle der Invasion aktivierter Lymphozyten aus dem Blut durch eine geöffnete Bluthirnschranke (BHS), welche zu fokalen Demyelinisierungen führt, spielen sich die Entzündungsvorgänge in den späteren Stadien der Erkrankung hinter einer geschlossenen BHS ab. Im Vordergrund stehen nunmehr entzündliche Prozesse im Randbereich präexistenter Läsionen, die dadurch langsam an Größe zunehmen, während es gleichzeitig im Zentrum zu einem Untergang von Axonen und damit zur Atrophie kommt. Die Demyelinisierung verlagert sich zunehmend in den Kortex, wobei hier vor allem die subpiale diffuse Demyelinisierung, oft über mehrere Gyri und Sulci reichend, typisch für das progrediente Stadium der Erkrankung ist. Diese wird wahrscheinlich von löslichen Faktoren verursacht, die von B-Zellen produziert werden, die sich in sog. meningealen follikulären Strukturen ansammeln.

Ein drittes Charakteristikum der progredienten MS ist eine diffuse Schädigung der im MRT als normal erscheinenden weißen und grauen Substanz. Diese ist zwar auch in Frühstadien der Erkrankung bereits erkennbar, in späteren Stadien dürfte aber vor allem die diffuse Schädigung der grauen Substanz mit dem Fortschreiten der klinischen Behinderung korrelieren [8].

Tabelle 1: Monitoringbedarf unter immunmodulatorischer Therapie (modifiziert nach www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de)

	EDSS	Labor	MRT	Sonstiges
Alemtuzumab	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, CRP, Harn monatlich TSH, LFP 4x/J	1 x/J	HPV-Screening 1 x/J
Cladribin	2–4 x/J	BB 2 und 6 Monate nach jeder Behandlungswoche, bei Lymphozytenwerten < 500/mm ³ aktive Überwachung	1 x/J	Vorläufige Daten auf Basis von Herstellerangaben
Daclizumab	2–4 x/J	LFP monatlich BB, Krea/GFR, Harn, CRP 4x/J	1 x/J	
Dimethylfumarat	2–4 x/J	BB, LFP, Krea/GFR, Harn nach 4 Wo, dann 4x/J	1 x/J	
Fingolimod	2–4 x/J	BB nach 4 Wo, danach BB, LFP, Krea/GFR 4x/J	1 x/J	Blutdruckkontrollen Dermatologische Kontrolle 1x/J Maculakontrolle nach 3–6 Mo
Glatirameracetat	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 1x/J		
Interferon-β	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 1x/J		
Natalizumab	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 2x/J JCV-AK 2x/J bei neg. Antikörperstatus	1 x/J bei JCV- 2–4 x/J bei JCV+	Schriftliches Einverständnis nach bei Fortführung der Therapie nach 24 Monaten
Teriflunomid	2–4 x/J	LFP 2 x/Mo, ab 6. Monat 6x/J BB im 1. Halbjahr 6 x/J, danach 4 x/J	1 x/J	Blutdruckkontrollen
Mitoxantron	2–4 x/J	BB, LFP, Krea/GFR, Harn vor jeder Infusion BB wöchentlich bis 4 Wo nach jeder Infusion	1 x/J	TTE und EKG vor jeder Infusion

Legende: BB – Blutbild, CRP – C-reaktives Protein, EKG – Elektrokardiogramm, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, HPV – Humanes Papilloma-Virus, JCV – John Cunningham-Virus, Krea – Kreatinin, LFP – Leberfunktionsparameter, TSH – Thyroidea-stimulierendes Hormon, TTE – Transthorakale Echokardiographie

Als weiterer wichtiger pathogenetischer Faktor in der progredienten MS dürfte oxidativer Stress eine Rolle spielen. Obwohl oxidativer Stress, der von aktivierten Makrophagen und Mikroglia getragen wird, primär auch in aktiven MS-Läsionen in Form einer vermehrten Expression von „inducible nitric oxide synthase“ (iNOS) nachweisbar und dort Folge akuter Entzündungsvorgänge ist [9], findet er sich in ähnlich hohem Ausmaß auch in chronischen MS-Läsionen. Dort scheinen v.a. Eisenablagerungen, die einerseits aus geschädigten Oligodendrozyten freigesetzt und andererseits im Rahmen normaler Alterungsprozesse im Gehirn abgelagert werden, die Triebfeder oxidativer Schäden zu sein.

Ein anderer Faktor, der für die Degeneration der Neurone in der progredienten MS verantwortlich sein dürfte, ist eine hypoxisch bedingte Schädigung von Mitochondrien, die über mitochondriale Gendelektionen degenerative Kaskaden anstößt.

Diese Unterschiede in der Pathophysiologie der frühen schubförmigen und der späten progredienten Phase der Erkrankung scheinen dabei vor allem quantitativer Natur zu sein, qualitative Unterschiede dagegen konnten bis dato nicht in überzeugendem Ausmaß nachgewiesen werden.

■ Therapieoptionen bei RRMS

Die Auswahl der Therapie für Patienten mit RRMS hängt zunächst von der Einschätzung der Krankheitsaktivität ab, spiegelt aber nur zum Teil die Wirksamkeit der jeweiligen Therapien wider. Innerhalb der Gruppen „milde/moderate“ und „(hoch-) aktive“ MS ist die Auswahl weniger von der Wirksamkeit der

Substanzen, sondern mehr von Patientenwünschen, Komorbiditäten und zu erwartenden Nebenwirkungen geleitet (siehe Abb. 1, Tab. 1).

Allerdings ist die heute verwendete Definition von milder/moderater MS letztlich unklar und im Ermessensspielraum der behandelnden Personen. Am ehesten definiert sie sich noch durch Abgrenzung von der hochaktiven MS, die zumindest für Fingolimod und Natalizumab von den Zulassungsbehörden klar definiert wurde. Auch die Tatsache, dass einzelne neuere Substanzen von den Behörden eine breite (d.h. für alle Formen der RRMS) Zulassung erhalten haben, macht das Fortführen dieser Einteilung nicht leichter.

■ Interferon-beta- (IFNβ-) Präparate (IFNβ-1b, Betaferon®, IFNβ-1a, Rebif®, Avonex®, pegyliertes IFNβ-1a, Plegridy®)

Wirkmechanismus

Obwohl eine Vielzahl von Wirkmechanismen für IFNβ nachgewiesen werden konnte, ist ihr jeweiliger Anteil für den tatsächlichen klinischen Effekt der Substanz unklar: So können IFNβ-Präparate sowohl den Austritt aktivierter Lymphozyten aus den Lymphknoten über S1P-Rezeptoren unterdrücken, als auch den Übertritt über die BHS mittels Reduktion der Rezeptordichte von VLA-4-Adhäsionsmolekülen erschweren. Darüber hinaus führen IFNβ-Präparate zu einer Verschiebung der Immunantwort von einer proinflammatorischen Th1-Antwort in Richtung einer entzündungshemmenden Th2-Antwort. Aber auch ein Anstieg natürlicher Killerzellen sowie eine Re-

duktion antigenpräsentierender Zellen über eine Downregulation der MHC-II-mRNA sind mögliche Wirkmechanismen von IFN β [10].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit jedes der heute zugelassenen IFN β -Präparate wurde in doppelblinden, placebokontrollierten 2-jährigen Phase-III-Studien untersucht [11–13]. Und obwohl eine Cochrane-Analyse eine etwas höhere Wirksamkeit der höher dosierten bzw. häufiger applizierten IFN β -Präparate vermuten lässt [14], kann im Großen und Ganzen für alle Präparate von einer etwa 30 %igen Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu einer Placebobehandlung ausgegangen werden.

Ein Problem der IFN β -Therapie ist die Notwendigkeit der häufigen Applikation der Substanz. Dies konnte durch Pegylierung eines IFN β -1a-Präparates soweit verbessert werden, dass die Substanz nur mehr 2×/Monat verabreicht werden muss. Eine solche pegylierte Form eines IFN β -1a-Präparates wurde im Rahmen einer einjährigen Phase-III-Studie im Vergleich zu einer Placebobehandlung untersucht, wobei sich eine zu den anderen IFN β -Präparaten in etwa vergleichbare Wirksamkeit fand [15].

IFN β -Präparate wurden auch in Kohorten von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) hinsichtlich ihrer Wirkung im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei konnte in mehreren Studien konsistent gezeigt werden, dass diese Substanzen das Risiko einer Konversion zu einer RRMS mit einer „number-needed-to-treat“ von 5–7 signifikant reduzieren [16–18]. Diese Studien waren auch die Basis für die heute gängige Praxis, eine immunmodulatorische Therapie bei gesicherter Diagnose bereits nach einem einmaligen klinischen Ereignis möglichst frühzeitig zu starten.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen einer IFN β -Therapie sind grippeartige Symptome, Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sowie ein (in der Regel asymptomatischer) Anstieg der Transaminasen im Serum. Seltener wurden Schilddrüsenfunktionsstörungen und in Einzelfällen das Auftreten einer Depression (u.U. bei prädisponierten Personen) mit einer IFN β -Einnahme in Zusammenhang gebracht. Im Gegensatz dazu fanden sich auch nach mehr als 20-jähriger Anwendung der Substanz keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, insbesondere auch kein erhöhtes Risiko für Malignome oder (opportunistische) Infektionen [19].

■ Glatirameracetat (GA, Copaxone® und Glatirameroide, Perscleran®)

Wirkmechanismus

Bei GA handelt es sich um ein Gemisch aus 4 Aminosäuren, das ursprünglich als Analogon von myelinbasischem Protein (MBP) entwickelt wurde, um im Tiermodell der experimentell allergischen Enzephalomyelitis (EAE) eine MS-ähnliche Erkrankung auslösen zu können. Unerwarteterweise fand sich aber ein gegenteiliger, nämlich krankheitsprotektiver Effekt, was zu einer Weiterentwicklung der Substanz hin zu einer immunmodulatorischen Therapie der MS führte. Der klinische Effekt von GA basiert vermutlich auf einer Verschiebung von

einem inflammatorischen Th1- zu einem antiinflammatorischen Th2-Immunrepertoire, einer Reduktion Myelin-reaktiver T-Zellen sowie einer Aktivierung von CD8+-Supressorzellen. Auch neuroprotektive Effekte durch vermehrte Sekretion von „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) durch T-Lymphozyten werden diskutiert [20].

Wirksamkeit

Ähnlich wie für die IFN β -Präparate konnte auch für GA in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie eine etwa 30 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate gezeigt werden [21]. Die Wirksamkeit der Substanz auf MRT-Parameter war, im Gegensatz zu den IFN β -Studien, nicht Gegenstand der Phase-III-Studie und wurde erst post hoc analysiert [22]. Ähnliche Wirksamkeitsdaten konnten in einer Phase-III-Studie mit einer höheren Dosis bei gleichzeitig reduzierter Injektionsfrequenz (3× 40 mg pro Woche) gezeigt werden [23].

Seit 2017 steht in Österreich auch erstmals ein Nachahmerpräparat von GA zur Verfügung. Es handelt sich dabei um eine sog. „non-biological complex drug“ (NBCD), da anders als bei Biosimilars die exakte chemische Zusammensetzung von Zufällen beim Herstellungsprozess abhängt und nicht exakt bestimmbar ist. Bei GA handelt es sich um ein komplexes Gemisch aus kurzkettigen Peptiden. Im Rahmen standardisierter, aber letztlich geheimer Herstellungsbedingungen entstehen dabei immer nur annähernd gleiche Produkte, die aber im Gegensatz zu beispielsweise Antikörpern nie 100 % ident sind. Aus diesem Grund wurde von den Zulassungsbehörden auch eine Wirksamkeitsstudie verlangt, wobei sowohl GA als auch die getestete NBCD im Vergleich zu Placebo den primär definierten radiologischen Endpunkt erreicht haben. Klinische Endpunkte wurden dagegen von beiden Substanzen verfehlt [24]. Für die Zulassungsbehörden waren diese Ergebnisse aufgrund der Ähnlichkeit der Substanzen aber ausreichend, um eine positive Empfehlung hinsichtlich der Marktzulassung dieses Glatirameroide abzugeben.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von GA bestehen in lokalen Irritationen im Bereich der Injektionsstelle. Viel seltener tritt ein sog. Post-Injektions-Syndrom mit Tachykardie, thorakalem Druckgefühl und Atemnot auf. Ähnlich wie bei IFN β -Präparaten konnte auch für GA trotz mehr als 15-jähriger Routineanwendung kein Sicherheitsrisiko im Sinne von Malignomen, hämatologischen Erkrankungen oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen identifiziert werden [25]. Auch scheint eine Anwendung von GA in der Schwangerschaft weitgehend sicher zu sein und kann bei aktiver Erkrankung mit Notwendigkeit der Fortführung einer Immuntherapie während der Schwangerschaft eingesetzt werden [26]. Folgerichtig wurde die Kontraindikation „Anwendung in der Schwangerschaft“ mittlerweile auch aus der Fachinformation entfernt.

■ Teriflunomid (Aubagio®)

Wirkmechanismus

Teriflunomid hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase, ein Enzym, das für sich rasch teilende Zellen wie aktivierte Lymphozyten für die Bereitstellung von Pyrimidin notwendig ist.

Auf diesem Weg kommt es zu einer signifikanten Proliferationshemmung aktivierter Lymphozyten. Im Gegensatz dazu können ruhende Lymphozyten Pyrimidin über einen von diesem Enzym unabhängigen Mechanismus gewinnen und bleiben somit von der Teriflunomidwirkung weitgehend unbeeinträchtigt [27].

Wirksamkeit

Die Zulassung von Teriflunomid basiert auf zwei Phase-III-Studien. Im Rahmen der TEMSO-Studie wurden zwei Dosierungen (7 mg und 14 mg) gegen Placebo getestet. Während beide Dosierungen zu einer mit 31 % signifikanten Schubratenreduktion im Vergleich zu Placebo führten, konnte eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression um etwa 30 % nur für die höhere Dosis gezeigt werden [28]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die zweite Phase-III-Studie (TOWER), welche die gleichen Dosierungen gegen Placebo untersuchte. Unter einer Dosis von 14 mg waren sowohl die Schubrate (mit 36 %) als auch die Behinderungsprogression (mit 31 %) signifikant geringer als in der Placebogruppe, während mit einer Dosis von 7 mg lediglich die Schubrate mit 22 % eine signifikante Reduktion erfuhr [29]. Eine dritte Phase-III-Studie (TENERE) untersuchte die Wirksamkeit von 7 mg bzw. 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu Interferon β -1a subkutan (44 mcg 3x/Woche). Der primäre Outcomeparameter „Therapieversagen“, definiert als Auftreten eines Schubes oder eines Studienabbruches aufgrund anderer Ursachen, unterschied sich nicht signifikant zwischen der IFN β -1a- und der 14 mg-Teriflunomidgruppe [30].

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid zählen abdominelle Beschwerden (Völlegefühl, Durchfall, Schmerzen, Übelkeit), eine Erhöhung der Transaminasen im Serum, Alopecie in den ersten Monaten der Anwendung, Hautausschläge und Hypertonie. Schwerwiegende Nebenwirkungen inklusive Malignome, Todesfälle oder opportunistische Infektionen traten in der Therapiegruppe nicht häufiger als unter Placebo auf.

Daten zur Langzeitsicherheit von Teriflunomid können mit einer gewissen Analogie von Leflunomid abgeleitet werden. Es handelt sich dabei um eine seit 1998 für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene Substanz, die eine Pro-drug darstellt, die im Körper zu Teriflunomid verstoffwechselt wird. Zwei Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter einer Therapie mit Leflunomid bei Patienten mit rheumatoider Arthritis rechtfertigen jedenfalls eine gewisse Vigilanz, wenn auch beide Fälle in einer Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva aufgetreten waren.

Erhöhte Wachsamkeit ist jedenfalls bei Patientinnen geboten, bei denen ein Kinderwunsch nicht definitiv ausgeschlossen ist, da ein teratogenes Potential der Substanz bis dato nicht ausgeschlossen ist. Aus diesem Grund müssen Frauen bereits ein Jahr vor einer möglichen Konzeption die Therapie beenden, die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Männer, wenn auch das Risiko in diesem Fall signifikant geringer ist. Im Fall eines kürzeren Intervalls zwischen Beendigung der Therapie und Wunsch nach einer Schwangerschaft ist eine Messung der Serumspiegel von Teriflunomid und ggf. eine for-

cierte Elimination mittels Cholestyramin notwendig, bis 2x im Abstand von mindestens 14 Tagen eine Serumkonzentration < 0,02 mg/l erreicht wurde [31].

■ Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®)

Wirkmechanismus

Der für die klinische Wirksamkeit maßgebliche Effekt der Substanz ist bis heute nicht zweifelsfrei identifiziert. Diskutiert werden unter anderem eine verminderte Produktion inflammatorischer Zytokine über eine Hemmung der Translokation des zytoplasmatischen „nuclear factor kappa B protein“ (NF- κ B), neuroprotektive Effekte über Aktivierung von NF-E2-related factor 2 (Nrf-2) assoziierten antioxidativen Mechanismen sowie eine Reduktion der T-Zell-Migration über die BHS durch Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche aktivierter Lymphozyten [32].

Wirksamkeit

Grundlage für die Zulassung der Substanz bei Patienten mit schubförmiger MS waren zwei Phase-III-Studien. In der ersten Studie (DEFINE) wurde eine Dosis von 2 x 240 mg und 3 x 240 mg mit einer Placebobehandlung verglichen. Beide Dosierungen führten zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate (53 %) und der Behinderungsprogression (38 %) [33]. In einer zweiten Studie (CONFIRM) wurde ebenfalls DMF in einer Dosis von 2 x 240 mg oder 3 x 240 mg mit Placebo sowie Glatirameracetat verglichen. Unter DMF 2 x 240 mg kam es zu einer 44 %igen und in der GA-Gruppe zu einer 29 %igen Schubratenreduktion, beide Ergebnisse erreichten im Vergleich zu Placebo statistische Signifikanz. Ein direkter Vergleich GA – DMF war daraus aber nicht ableitbar, da die statistische Power der Studie a priori nicht dafür ausgelegt und die GA-Gruppe aufgrund der unterschiedlichen Applikationsform nicht verblindet war. Die Behinderungsprogression war, verglichen mit Placebo, in keiner Behandlungsgruppe signifikant reduziert [34].

Nebenwirkungen

Die häufigsten unter DMF beobachteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome (Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen), wobei deren Häufigkeit innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate kontinuierlich abnimmt, bzw. durch ein langsames Auftritieren der Zieldosis und eine Einnahme der Substanz gemeinsam mit (fetter) Nahrung von Beginn an reduziert werden kann. Ähnliches gilt auch für plötzlich auftretende Episoden von Hitzegefühl und Hautrötung (sog. Flush). Weitere Nebenwirkungen waren Lymphopenien und ein Anstieg der Transaminasen im Serum, sowie Einzelfälle von Proteinurie und PML (sowohl unter Tecfidera® als auch anderen DMF-Derivaten).

■ Therapieoptionen für die (hoch-) aktive RRMS

Die Definition „hochaktive MS“ wurde von den Zulassungsbehörden zumindest im Fall von Fingolimod und Natalizumab klar beschrieben. Die Einschränkung auf diese Patientengruppe erfolgte dabei weniger auf Basis von Studienergebnissen, sondern von Nutzen-Risiko-Abschätzungen anhand von – zur Zeit der Zulassung noch eingeschränkt vorliegenden –

Langzeitsicherheitsdaten. Nur so ist es zu verstehen, dass in Ländern wie den USA, der Schweiz oder Australien Fingolimod auch als First-Line-Therapie etabliert ist. In Europa dagegen ist Fingolimod wie auch Natalizumab nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit mindestens einer Gadolinium-anreichernden Läsion im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, zugelassen.

Für Alemtuzumab wurde die Zulassung weniger restriktiv gehandhabt, in der Praxis hat sich jedoch aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles der Substanz eine ähnliche Indikation für die Anwendung der Substanz etabliert. Auch Daclizumab wurde primär für jede Art von schubförmiger MS zugelassen, bevor im Juli 2017 aufgrund von Sicherheitsbedenken zumindest vorläufig eine Einschränkung auf Patienten mit hochaktiver MS erfolgte.

■ Natalizumab (Tysabri®)

Wirkmechanismus

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen $\alpha 4$ -Integrin, eine Untereinheit von VLA-4, einem Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche aktivierter Lymphozyten richtet und so die Adhäsion und Transmigration dieser Zellen aus dem Blut über die BHS in das ZNS blockiert.

Wirksamkeit

Die Zulassung von Natalizumab 2004 durch die FDA und 2006 durch die EMA basiert auf 2 Phase-III-Studien. In der ersten Studie (AFFIRM) fand sich eine signifikante Überlegenheit von Natalizumab gegenüber Placebo, sowohl im Hinblick auf die Schubratenreduktion (-68 %) als auch die Krankheitsprogression (-42 %) [35]. In der zweiten Studie (SENTINEL) wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Natalizumab oder Placebo mit IFN β -1a i.m. bei Patienten getestet, die unter einer Therapie mit IFN β -1a i.m. weiterhin Zeichen einer Krankheitsaktivität zeigten. Die Kombination von IFN β -1a i.m. einmal pro Woche mit Natalizumab 300 mg einmal pro Monat zeigte, verglichen mit einer Kombination aus Natalizumab und Placebo, eine 54 %ige Schubratenreduktion sowie eine um 24 % geringere Krankheitsprogression [36].

Nebenwirkungen

Die einzige statistisch signifikant häufigere Nebenwirkung einer Natalizumabtherapie im Rahmen der Zulassungsstudien waren allergische Infusionsreaktionen sowie ein (klinisch aber asymptomatischer) Anstieg der Leukozyten im Serum. Eine Post-Marketing-Studie zeigte, dass Infusionsreaktionen bei Patienten mit positiven Anti-Natalizumab-Antikörpern mit 42 % signifikant häufiger auftreten als bei Patienten ohne solche Antikörper (4 %) [37]. Ansonsten bestätigte sich auch in dieser Post-Marketing-Studie das günstige Nebenwirkungsprofil von Natalizumab.

Die einzige klinisch relevante Komplikation neben den Infusionsreaktionen ist das erhöhte Risiko einer PML. So ergab eine Datenbankabfrage des Herstellers Mitte 2016 bei mehr als 500.000 Patientenjahren mit Natalizumabexposition 685 PML-Fälle, wobei 24 % letal endeten. Die Gesamtinzidenz betrug 4,2 %, wobei das individuelle Risiko, an einer PML zu erkranken, abhängig ist vom Vorhandensein von JC-Virus-Antikörpern bzw. der Höhe des AK-Titers im Serum, der Anzahl der bis dato verabreichten Infusionen sowie einer eventuellen immunsuppressiven Vortherapie [38].

■ Fingolimod (Gilenya®)

Wirkmechanismus

Fingolimod wird zu Fingolimodphosphat metabolisiert und wirkt als funktioneller Agonist am S1P-Rezeptor. Dieser Rezeptor an der Oberfläche von T-Lymphozyten mediiert die Auswanderung aktivierter Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe in die Zirkulation. Als Folge einer Fingolimodtherapie verbleiben die aktivierten Lymphozyten in den Lymphknoten [39]. In-vitro-Daten legen auch einen positiven Effekt von Fingolimod auf Oligodendrozyten nahe, was gemeinsam mit radiologischen Hinweisen einer verminderten Hirnatrophie unter Fingolimodtherapie als Argument für einen neuroprotektiven Effekt herangezogen wird. Ob dieser pathophysiologisch interessante Aspekt auch von klinischer Relevanz ist, muss jedoch zumindest vorerst offen bleiben.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Fingolimod wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien gezeigt. In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie fand sich eine um > 50 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate und eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression im Vergleich zu einer Placebobehandlung [40]. In einer zweiten Studie wurde Fingolimod gegen IFN β -1a 1x/Woche i.m. getestet. Fingolimod zeigte dabei eine statistisch signifikante 40 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate, während die Behinderungsprogression in der Fingolimodgruppe lediglich tendenziell geringer war [41].

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Zulassungsstudien waren Infekte der oberen Atemwege unter Fingolimod tendenziell häufiger als unter Placebo oder IFN β -1a – eine Beobachtung, die allerdings im Rahmen der Extensionsstudien nicht mehr gemacht wurde. Häufig fanden sich (klinisch meist asymptomatische) Lymphopenien und erhöhte Transaminasen im Serum, seltener auch Leukopenien. Weitere mögliche Nebenwirkungen betreffen Bradykardien und AV-Block I/II (vor allem bei der ersten Einnahme sowie bei Patienten mit kardialer Anamnese oder Vortherapie), Maculaödeme und Herpesinfektionen. Aus diesen Gründen wurde ein Screening auf VZV-Immunität (und bei fehlender Immunität eine Immunisierung gegen VZV) und das Vorhandensein von Maculaödem vor Therapiebeginn und ein kardiales Monitoring für zumindest 6 Stunden etabliert (sowohl bei der Ersteinnahme als auch nach einer Therapieunterbrechung von mehr als 2 Wochen nach zumindest einmonatiger Behandlungsdauer). In Post-Marketing-Analysen wurde in Einzelfällen über dermatologische Neoplasien, Kryptokokkus-Meningoenzephalitiden sowie progressive multifokale Leukenzephalopathien (PML) berichtet [42].

■ Alemtuzumab (Lemtrada®)

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein humanisierter AK, der sich gegen das CD-52-Epitop richtet, das hauptsächlich an der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten, in geringerem Ausmaß aber auch von Monozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Im Gegensatz dazu findet es sich kaum an Knochenmarkstammzellen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Die biologische Funktion von CD-52 ist nicht klar, vermutet wird eine Rolle bei der Lymphozytenmigration und Ko-Stimulation, allerdings sind CD-52-Knock-out-Mäuse phänotypisch unauffällig, sodass CD-52 für eine normale Funktion des Immunsystems möglicherweise nicht relevant ist. Die Zerstörung der T- und B-Lymphozyten erfolgte nach Andocken des AK an das CD-52-Epitop binnen weniger Stunden über antikörpermedierte und komplementabhängige Wege [43].

Die Repopulation der Lymphozyten folgt einer unterschiedlichen Kinetik. Während B-Lymphozyten im Median nach 3–6 Monaten wieder in ähnlicher Zahl vorhanden sind, dauert derselbe Vorgang für Memory-B-Zellen etwa ein Jahr und für T-Lymphozyten bis zu 5 Jahre, wobei die Repopularisierung von CD8+-T-Lymphozyten rascher erfolgt als jene für CD4+ [44]. Zusätzlich zur lange anhaltenden Depletion scheinen die neu entstandenen Lymphozyten auch eine phänotypische Änderung zu erfahren. So war der Prozentsatz regulatorischer T-Zellen nach Alemtuzumabtherapie ebenso höher wie die Produktion neurotropher Faktoren [45, 46].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Alemtuzumab wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien untersucht, die zur Zulassung der Substanz für Patienten mit aktiver MS durch die EMA im September 2013 führten. CARE-MS-I testete die Wirksamkeit von 2 Therapiezyklen Alemtuzumab 12 mg (an 5 und 3 Tagen im Abstand von einem Jahr) im Vergleich zu IFN β -1a s.c. 3x/Woche bei therapienaiven RRMS-Patienten. Alemtuzumab führte zu einer signifikanten 55 %igen Schubratenreduktion, während die Behinderungsprogression keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte [47]. CARE-MS-II hatte ein ähnliches Design mit dem Unterschied, dass initial auch ein Behandlungsarm mit Alemtuzumab 24 mg inkludiert war, der jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig aufgelassen wurde. Der zweite wesentliche Unterschied zu CARE-MS-I war, dass nur Patienten inkludiert wurden, die unter einer Standardimmuntherapie zumindest einen Schub im vorausgegangenen Jahr erlitten hatten. Im Vergleich zu IFN β -1a s.c. 3x/Woche fand sich in der Alemtuzumabgruppe eine Schubratenreduktion von 42 % und eine Reduktion der Behinderungsprogression um 40 %, wobei beide Ergebnisse statistisch signifikant ausfielen. Auch der Endpunkt einer klinischen Verbesserung wurde in der Alemtuzumabgruppe mit 29 % vs. 13 % signifikant häufiger erreicht.

Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen, wie Juckreiz, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Übelkeit und Flushes treten bei bis zu 90 % aller Patienten auf, sind aber in weniger als 3 % schwerwiegend. Ursache ist die plötzliche Freisetzung von Zytokinen aus den lysierten Lymphozyten. Infekte treten ebenfalls signifikant häufiger

unter einer Therapie mit Alemtuzumab auf, allen voran respiratorische und Harnwegsinfekte sowie Herpesinfektionen. Letztere waren im Rahmen der CARE-MS-Studien mit bis zu 16 % so häufig, daß eine prophylaktische Therapie mit Aciclovir 2 $\times$ 200 mg über 28 Tage dem Standard-Therapieregime hinzugefügt wurde. Eine weitere Komplikation, die v.a. im Langzeitverlauf in bis zu 25 % der Patienten beobachtet wurde, sind andere Autoimmunerkrankungen. Neben den häufigen, aber gut behandelbaren Schilddrüsenerkrankungen zählen hierzu auch sporadische, aber potentiell bedrohliche Komplikationen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Glomerulonephritiden oder Fälle von Autoimmunpanzytopenie [48].

■ Daclizumab (Zinbryta®)

Wirkmechanismus

Daclizumab bindet an die α -Untereinheit (CD25) des hoch-affinen Interleukin-2- (IL-2-) Rezeptors, während der niedrig-affine Rezeptor nicht blockiert wird. So werden die Expansion und die Differenzierung aktivierter, autoreaktiver T-Zellen gehemmt, die Anzahl regulatorischer T-Zellen vermindert und jene der CD56-bright-natürlichen Killerzellen (NKZ) erhöht [49].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Daclizumab wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien bei RRMS untersucht. In der ersten, placebo-kontrollierten Studie (SELECT) zeigte sich in der (mittlerweile zur Zulassung gelangten) Dosierung von 150 mg 1x/Monat mittels subkutaner Injektion eine im Vergleich zu Placebo um 54 % geringere jährliche Schubrate. Auch der sekundäre Endpunkt einer Reduktion der Behinderungsprogression zeigte sich unter Daclizumab im Vergleich zu Placebo um 56 % vermindert [50]. Die zweite Phase-III-Studie (DECIDE) untersucht die Wirksamkeit von Daclizumab im Vergleich zu einer Standardtherapie mit IFN- β 1a 1x/Woche i.m. Die jährliche Schubrate war in der Daclizumabgruppe um 45 % geringer, während sich die Behinderungsprogression, bestätigt nach 12 Wochen, zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht unterschied [51].

Die beiden Studien führten schließlich zu einer Zulassung von Daclizumab für erwachsene Patienten mit RRMS durch die EMA im Jahr 2016. Die Zulassung wurde jedoch aufgrund weiterer Fälle von hepatotoxischen Nebenwirkungen im Juli 2017 vorerst eingeschränkt auf Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder auf Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger MS, für die eine Behandlung mit anderen Immuntherapien nicht geeignet ist.

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören: (1) ein klinisch meist asymptomatischer Anstieg der Leberfunktionsparameter. In Einzelfällen sind jedoch auch letale Verläufe einer Hepatotoxizität dokumentiert. Dies führte letztlich dazu, dass ein monatliches Monitoring der Leberfunktionsparameter im Blut in der Routineanwendung etabliert wurde, das bis zu 4 Monaten nach Beendigung der Therapie beibehalten werden muss. Weitere Nebenwirkungen sind (2) gehäufte Infektionen (v.a. der oberen Atemwege und des Urogenitaltraktes), (3) dermatologische Nebenwirkungen, allen voran Hautausschläge,

Ekzeme und allergische Reaktionen und (4) gastrointestinale Nebenwirkungen (v.a. Durchfall). (5) Eine gewisse Aufmerksamkeit sollte in der klinischen Routine auch dem möglichen Risiko von therapieassoziierten Autoimmunerkrankungen zuteil werden. Bis dato sind jedoch nur Einzelfälle von Autoimmunthyreoiditis und Autoimmunhepatitis dokumentiert [52].

■ Cladribin (Mavenclad®)

Ist ein Purinanalogon, das in proliferierenden Zellen die DNA-Synthese hemmt. Es handelt sich dabei um eine Pro-Drug, die im Organismus durch das Enzym Desoxycytidin-Kinase (dCK) erst in seine aktive Form umgewandelt wird. Aufgrund der höheren Aktivität dieses Enzyms in Lymphozyten im Vergleich zu Monozyten oder Zellen anderer Organe hat es eine relative spezifische Wirkung auf T- und in geringerem Ausmaß auch B-Lymphozyten [53]. Im Gegensatz zu vielen anderen Molekülen, die für die Therapie der MS zur Verfügung stehen, ist Cladribin gut liquorgängig, was Spekulationen über mögliche, über die periphere Wirkung hinausgehende Effekte ermöglicht.

In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie führte Cladribin im Vergleich zu Placebo zu einer mit 57 % statistisch signifikanten Reduktion der Schubrate sowie einer ebenfalls signifikanten Reduktion jener Patienten, die eine Behinderungsprogression erfuhren [54]. In einer weiteren Studie bei Patienten mit CIS konnte die Zahl der Patienten, die in eine definitive RRMS konvertierten, durch Cladribin im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant gesenkt werden [55].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neben der Lymphopenie Kopfschmerzen, Herpesinfektionen und Bauchschmerzen. Eine erhöhte Inzidenz von Malignomen, die ursprünglich als Begründung für eine nicht erfolgte Zulassung durch die EMA diente, dürfte auf die unüblich niedrige Inzidenz in der Placebogruppe zurückzuführen sein. Jedenfalls konnte in Metaanalysen keine, im Vergleich zu anderen zugelassenen Immuntherapien der MS, erhöhte Inzidenz von Tumorerkrankungen nachgewiesen werden [56].

Die Zulassung für Cladribin in Europa erfolgte Ende August 2017 für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, wobei die Aktivität (in Analogie zu Natalizumab und Fingolimod) durch klinische und ggf. zusätzliche bildgebende Verfahren dokumentiert sein muss. Die Substanz wird in 2 Behandlungswochen mit einem Abstand von 12 Monaten an 4–5 Tagen (abhängig vom Körpergewicht) eingenommen. In den folgenden beiden Jahren ist aus heutiger Sicht keine Behandlung erforderlich, ob danach ein neuerlicher Behandlungszyklus verabreicht werden soll ist bis dato nicht hinreichend untersucht.

■ Mitoxantron (Ebexantron®, Novantron®)

Wirkmechanismus

Mitoxantron ist ein Zytostatikum, das sich über Bildung von Wasserstoffbrücken an die DNA anlagert. Dadurch kommt es zu Quervernetzungen und schließlich zu Strangbrüchen der DNA. Zusätzlich interagiert Mitoxantron mit dem Enzym Topoisomerase II, welches für DNA-Reparaturmechanismen verantwortlich ist. Beide Mechanismen bewirken letztlich eine

Störung der Zellteilung, was sich bei rasch proliferierenden Zellen wie Tumorzellen, aber auch Lymphozyten besonders auswirkt. Dementsprechend wurde die Substanz initial in der Behandlung von Leukämien und in den 1990er Jahren auch von Multipler Sklerose untersucht [57].

Wirksamkeit

Die im Jahr 2000 durch die FDA erfolgte Zulassung von Mitoxantron erfolgte auf Basis zweier Phase-II-Studien bei Patienten mit RRMS [58] und einer Phase-III-Studie bei Patienten mit SPMS mit oder ohne aufgesetzte Schübe [59]. Basierend auf letzterer Studie etablierte sich eine Dosierung von 12 g/m² Körperoberfläche pro Infusion im Abstand von initial einem und später bis zu 3 Monaten, wobei eine kumulative Gesamtdosis von 140 mg/m² Körperoberfläche keinesfalls überschritten werden soll.

Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen ein erhöhtes Infektrisiko, das (dosisabhängige) Auftreten einer Kardiomyopathie, Menstruationsstörungen und Infertilität sowie Leukämien, die meist mit einer Latenz von Jahren bis Jahrzehnten auftreten können [60].

■ Wirksamkeitsvergleich der Therapien für milde/moderate RRMS

Ein Vergleich der Therapien für milde bis moderate RRMS hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ist nur eingeschränkt möglich, da es nur wenige direkte Vergleichsstudien gibt, die darüber hinaus auch methodische Fragen aufwerfen. Zwei verschiedene Studien zeigten konsistent keine Überlegenheit der hochdosierten IFN-Therapie (Betaferon®, Rebif®) gegenüber Copaxone [61, 62]. Eine Überlegenheit fand sich jedoch für die höher dosierte und höher frequente im Vergleich zur wöchentlich verabreichten IFNβ-Therapie [63, 64].

Eine Metaanalyse aller placebokontrollierten Studien kam zu dem Ergebnis, dass Rebif eine etwas höhere Wirksamkeit im Hinblick auf die Schubratenreduktion hat als Betaferon, gefolgt von Copaxone und Avonex. Einschränkend bei dieser Metaanalyse war allerdings die Tatsache, dass der Studie ein höchst komplexes statistisches Modell zugrunde lag und die Datenlage nur bedingt ausreichend war, um zuverlässige Aussagen treffen zu können [14].

Für die neueren (oralen) Therapien der milden/moderaten RRMS existiert nur eine direkte Vergleichsstudie zwischen Teriflunomid und IFN-β1a 44 mcg 3 ×/Woche. Diese konnte keine Überlegenheit einer dieser Substanzen im Hinblick auf die Schubratenreduktion zeigen [30]. Eine Studie, in der die Wirksamkeit von Dimethylfumarat gegenüber Placebo und Glatirameracetat getestet wurde, war für einen Vergleich zwischen DMF und GA nicht hinreichend statistisch gepowert [34].

■ Wirksamkeitsvergleich der Therapien für (hoch-) aktive RRMS

Direkte Vergleichsstudien zwischen Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab liegen nicht vor, sodass sich diesbezüg-

liche Beurteilungen auf Postmarketing-Beobachtungen und Registerstudien beschränken müssen, wobei hier dem methodischen Problem der nicht direkten Vergleichbarkeit durch eine große Zahl an Patienten und neuere statistische Verfahren wie das „Propensity Score Matching“ beizukommen versucht wird. Vergleichsbeobachtungen zwischen Fingolimod und Natalizumab weisen konsistent auf eine ähnliche Wirksamkeit oder eine leichte Überlegenheit von Natalizumab in Bezug auf die Schubratenreduktion und MRT-Parameter hin [65–67]. Studien, welche Patienten mit einem Therapiewechsel von Natalizumab auf Fingolimod aufgrund positiver JCV-AK-Titer untersuchten, zeigten jedoch unter Fingolimodtherapie eine höhere jährliche Schubrate als unter der vorangegangenen Therapie mit Natalizumab, was als Hinweis für eine mögliche Überlegenheit von Natalizumab gewertet werden könnte [68].

In einer Datenbankauswertung des MS-Base-Registers waren Alemtuzumab und Natalizumab in Bezug auf die Schubratenreduktion vergleichbar, während Alemtuzumab gegenüber Fingolimod wirksamer war. Im Hinblick auf die Behinderungsprogression war dagegen keine Überlegenheit für eine dieser Substanzen nach einer Beobachtungsdauer von 3 Jahren nachweisbar [69, 70].

■ Was ist der richtige Zeitpunkt für den Therapiestart?

Voraussetzung für den Start einer immunmodulatorischen Therapie ist in jedem Fall eine hinreichende diagnostische Sicherheit, dass es sich tatsächlich um eine MS handelt. Dies ist keine Selbstverständlichkeit, wie eine Untersuchung in vier spezialisierten MS-Zentren in den USA zeigt. Dort fanden sich 110 Patienten mit einer falschen Diagnose MS, bei der Hälfte währte diese Fehldiagnose mehr als 5 Jahre und > 50 % erhielten aufgrund dieser (Fehl-) Diagnose eine oder mehrere immunmodulatorische Therapien [71].

Steht die Diagnose dagegen mit hinreichender Sicherheit fest, sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden. So konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass sich durch eine Behandlung mit IFN-beta oder Glatirameracetat schon nach dem ersten Krankheitsschub das Risiko für einen weiteren Schub und damit der Übergang in eine definitive RRMS reduzieren lässt [17, 72–74] – ein Effekt, der auch nach vielen Jahren noch nachweisbar ist und möglicherweise sogar das Langzeitüberleben beeinflussen könnte [75].

Für einen Therapiebeginn bei Patienten mit einem radiologisch isolierten Syndrom besteht dagegen keine Evidenz und eine solche sollte (allenfalls mit Ausnahme von Patienten im Rahmen klinischer Studien, siehe z. B. ClinicalTrials.gov, NCT02739542) nicht angedacht werden.

■ Therapieoptionen bei SPMS

Für IFNβ-1b wurden zwei Studien bei Patienten mit SPMS durchgeführt. Während in einer nordamerikanischen Studie keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisbar war [76], fand sich eine solche in einer europäischen Studie mit ganz ähnlichem Studiendesign [77]. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse wird v.a. in der unterschiedlichen

Zusammensetzung der Patientengruppen gesehen. So waren in der europäischen Studie mehr Patienten mit Hinweisen für eine anhaltende Krankheitsaktivität (sei es in Form von Schüben, kontrastmittelaufnehmenden MRT-Läsionen oder rascher Behinderungsprogression). In Post-hoc-Analysen wurde daher auch spekuliert, dass nur Patienten mit solchen Hinweisen von einer IFNβ-1b-Therapie profitieren würden [78], entsprechend erfolgte die Zulassung in Europa auch eingeschränkt.

Mitoxantron erhielt eine Zulassung für Patienten mit SPMS und progredienter MS mit Schüben in Europa auf Basis zweier Studien. In einer Phase-III-Studie [59] konnte für Mitoxantron in einer Dosis von 12 mg/m² alle 3 Monate für eine Dauer von 24 Monaten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression (gemessen anhand des EDSS-Scores und der Gehfähigkeit), aber auch der Schubrate gezeigt werden. In einer Phase-II-Studie [58] in einer Gruppe von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität konnte mit Mitoxantron in Kombination mit Methylprednisolon im Vergleich zu Methylprednisolon alleine eine signifikante Reduktion kontrastmittelaufnehmender Läsionen in der MRT, eine signifikante Verbesserung im (allerdings nicht verblindet erhobenen) EDSS-Score und eine signifikante Reduktion der Schubrate gezeigt werden.

■ Therapieoptionen in naher Zukunft

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper gegen CD20, ein Molekül, das an der Oberfläche aller B-Lymphozyten mit Ausnahme von frühen Vorläuferzellen und reifen Plasmazellen sowie auf 3–10 % aller T-Lymphozyten zu finden ist. Durch Bindung des AK an seinen Rezeptor kommt es zu einer antikörpermedierten oder komplementabhängigen zytotoxischen Zerstörung der betreffenden Zellen. B-Lymphozyten, die in der Pathogenese der MS zunächst wenig Beachtung fanden, wurden erst in den letzten Jahren im Hinblick auf ihre Rolle in der Pathogenese der MS genauer untersucht. So können sie, neben ihrer bekannten Funktion als Produzenten von Antikörpern, zahlreiche sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine sezernieren, spielen eine Rolle in der Antigenpräsentation für T-Lymphozyten und sind in Form von meningealen B-Zell-Follikeln wahrscheinlich kritisch für die progrediente Phase der Erkrankung [6].

Ocrelizumab wurde in zwei im Wesentlichen ident und für eine später gepoolte Auswertung der Daten geplanten Phase-III-Studien bei Patienten mit RRMS im Vergleich zu einer Therapie mit IFNβ-1a 44 mcg s.c. 3×/Woche getestet. Beide Studien zeigten konsistent eine im Vergleich zur IFNβ-Therapie statistisch signifikante 46 %ige geringere Schubrate. Auch die Krankheitsprogression, bestätigt nach 24 Wochen, war mit 12 % vs. 7,6 % signifikant geringer in der Ocrelizumabgruppe [79]. In einer weiteren Studie wurde Ocrelizumab bei Patienten mit PPMS gegen Placebo getestet und zeigte eine um 24 % geringere Krankheitsprogression [80]. Die in dieser Studie untersuchte PPMS-Population war jedoch aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität nur teilweise repräsentativ für eine in der klinischen Praxis anzutreffende PPMS-Gruppe, sodass hier noch weitere Subgruppenanalysen abgewartet werden sollten, um die idealen Kandidaten für eine solche Therapie identi-

zieren zu können. Jedenfalls ist Ocrelizumab damit die erste Substanz überhaupt, die im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie eine signifikante Wirkung bei Patienten mit PPMS zeigen konnte.

Das Nebenwirkungsprofil von Ocrelizumab ist in Anbetracht der guten Wirksamkeit moderat, in erster Linie ist eine etwas erhöhte Infektanfälligkeit zu nennen. Inwieweit ein häufigeres Auftreten von Brustkrebsfällen im Vergleich zur Placebogruppe Zufall war, bleibt abzuwarten. Ähnlich wie im Hinblick auf opportunistische Infektionen (wie beispielsweise PML) ist hier jedenfalls vorerst eine erhöhte Vigilanz geboten.

Die Zulassung der Substanz, die in Form einer 2× jährlichen Infusion verabreicht wird, soll in Europa Ende 2017 erfolgen, während sie in den USA bereits erfolgt ist.

Siponimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-Agonist, wurde im Rahmen der EXPAND-Studie an über 1650 Patienten mit SPMS gegen Placebo getestet. Der primäre Endpunkt, eine nach 3 Monaten bestätigte Krankheitsprogression, konnte durch die Substanz um statistisch signifikante 21 % reduziert werden. Dieses Ergebnis fand sich sowohl bei Patienten mit als auch ohne Schübe. Auch MRT-Parameter, wie die Anzahl an T2-Läsionen oder die Hirnatrophie, wurden durch die Behandlung signifikant reduziert (Novartis, Press Release, 17.9.2016). Detaillierte Ergebnisse dieser Studie wurden bis dato aber noch nicht veröffentlicht. Vor allem die Tatsache, dass auch Patienten ohne klinische Krankheitsaktivität von

der Behandlung mit Siponimod profitierten, und das aus den Erfahrungen mit Fingolimod ableitbare gute Sicherheitsprofil gibt Anlass zur Hoffnung, dass diese Substanz in Zukunft eine Option für Patienten mit SPMS sein könnte.

■ Zusammenfassung

Für die Behandlung der RRMS stehen eine große Anzahl an Substanzen mit unterschiedlichem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie unterschiedlichen Applikationsformen zur Verfügung, sodass schon heute eine mehr und mehr auf die Bedürfnisse und Wünsche der Patienten abgestimmte Therapie möglich ist. Für die (primäre und sekundäre) progrediente MS, für welche bis dato eine wirksame Therapie de facto nicht verfügbar war, geben die in Bälde verfügbaren ersten Therapien Anlass zur Hoffnung, dass auch in diesem Bereich der MS in Zukunft wirksame Therapien zumindest für einen Teil dieser Patienten zur Verfügung stehen könnten.

■ Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fritz Leutmezer erhielt Zuwendungen für Kongressbesuche und klinische Studien, Unterstützungen für wissenschaftliche Projekte sowie Honorare für Beratungstätigkeiten von folgenden Firmen: Biogen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Santhera; Schering, Teva-Ratiopharm.

Dr. Altmann erhielt Unterstützungen für Kongressbesuche von Biogen und Sanofi-Genzyme.

Literatur:

- Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *J Neuroepidemiol* 2017; 49: 40–4.
- Simonsen CS, Edland A, Berg-Hansen P, et al. High prevalence and increasing incidence of multiple sclerosis in the Norwegian county of Buskerud. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 412–8.
- Wekerle H. Nature plus nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14198. doi:10.4414/smw.2015.14189
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263–73.
- Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (Suppl 2): 14599–606.
- Agahozo MC, Peferoen L, Baker D, et al. CD20 therapies in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis – targeting T or B cells? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 110–7.
- Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247–69.
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93.
- Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585: 3715–23.
- Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25: 491–502.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–61.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–504.
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK*, 1996.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
- Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 1183–9.
- Kingwell E, Evans C, Zhu F, et al. Assessment of cancer risk with β-interferon treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 1096–102.
- Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 245–55.
- 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.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290–7.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–13.
- Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1433–41.
- Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16: 342–50.
- Alroughani R, Altintas A, Jumah AI M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 1034912–8.
- Fox RJ, Herrmann ML, Frangou CG, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93: 198–208.
- 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, O'Connor P, Comi G, 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.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, 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.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava): a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106–12.
- Ali R, Nicholas RSJ, Muraro PA. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2013; 73: 625–50.
- 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.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled

- trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
36. 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.
37. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014; 83: 78–86.
38. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 802–12.
39. Aktas O, Küry P, Kieseier B, et al. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 373–82.
40. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
41. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
42. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 130–47.
43. Minagar A, Alexander JS, Sahraian MA, et al. Alemtuzumab and multiple sclerosis: therapeutic application. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 421–9.
44. Thompson SAJ, Jones JL, Cox AL, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol* 2010; 30: 99–105.
45. Cox AL, Thompson SAJ, Jones JL, et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3332–42.
46. Jones JL, Anderson JM, Phuah C-L, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* 2010; 133: 2232–47.
47. 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.
48. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015; 86: 208–15.
49. Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 2010; 33: 153–65.
50. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167–75.
51. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418–28.
52. Giovannoni G, Kappos L, Gold R, et al. Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of clinical studies. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 36–46.
53. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 28–35.
54. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.
55. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 257–67.
56. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e158.
57. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 62: CD002127.
58. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 112–8.
59. Hartung H-P, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–25.
60. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, et al. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13: 80.
61. 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 Multiple Sclerosis [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–14.
62. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
63. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453–60.
64. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 785–92.
65. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, et al. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 1381–90.
66. Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, et al. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand* 2016; 277: 21453.
67. Koch-Henriksen N, Magyari M, Selberg F, et al. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2017; 23: 234–41.
68. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 950–8.
69. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18: 1640–3.
70. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 271–81.
71. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology* 2016; 87: 1393–9.
72. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
73. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–9.
74. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.
75. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology* 2012; 78: 1315–22.
76. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–95.
77. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491–7.
78. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–87.
79. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–34.

Dr. Patrik Altmann und Prof. Dr. Fritz Leutmezer



Mitarbeiter der MS-Ambulanz der Univ. Klinik für Neurologie im Wiener Allgemeinen Krankenhaus.

Meilensteine in der Entwicklung des aktuellen Behandlungskonzeptes für niedriggradige Gliome

S. Schmid¹, M. Seifert¹, S. Hönigschnabl², W. Pfisterer¹, M. Mühlbauer¹

Kurzfassung: Eine große Herausforderung im Behandlungskonzept für niedriggradige Gliome (Low Grade Gliomas – LGG) ist die Entscheidungsfindung, wann welche therapeutischen Schritte gesetzt werden. Das Spektrum erstreckt sich von einem Wait-and-See-Procedure über Biopsie mit oder ohne anschließender Radiatio (und Chemotherapie) bis hin zur Maximal-Resektion.

Die Algorithmen zur Entscheidungsfindung haben sich in den letzten Jahren konstant weiterentwickelt. Wesentliche Faktoren sind das Alter der Patienten, klinisches Bild und Allgemeinzustand, Lokalisation und Größe des Tumors, Erscheinungsbild im MRT mit Befunddynamik in den Verlaufskontrollen und histopathologische bzw. molekularpathologische Merkmale des Tumors. Fortschritte in der Behandlung selbst betreffen vor allem die laufend verbesserten Operationstechniken mit Neuro-navigation, Neuromonitoring und Wach-OP sowie die Fortschritte in der Strahlentherapie und aktuelle Entwicklungen in der Chemotherapie bzw. „Targeted Therapy“.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine retrospektive Analyse von Patienten mit histologisch verifizierten niedriggradigen Gliomen an unserer Abteilung im Zeitraum von Mai 2006 bis September 2016; dabei wird dargestellt, welche Faktoren die Entwicklung des Behandlungskonzeptes bis zum heutigen Stand beeinflusst haben.

Schlüsselwörter: Niedriggradige Gliome, Neurochirurgie, Neuromonitoring, Strahlentherapie, Chemotherapie

Abstract: Cornerstones in the development of treatment concept of low grade gliomas. A major challenge in the treatment of Low Grade Gliomas (LGG) is decision making at what time which treatment should be offered. Treatment options include a wide range from wait-and-see concept through biopsy with or without consecutive irradiation (and chemotherapy) towards maximum surgical resection.

Algorithms regarding decision making were continuously developed forward throughout

the last years. Decisive variables are: age of the patients, clinical appearance and general health status, localization and size of the tumor, appearance in MRI and changes throughout follow-up investigations, and both histopathological and molecularpathological characteristics of the tumor. Progress in the treatment of LGG is mainly based on the currently improving surgery techniques including neuro-navigation, neuro-monitoring and awake-surgery, further on improvements in radiation treatment and recent developments in chemotherapy and targeted therapy, respectively.

This manuscript presents a retrospective analysis of patients with histologically verified LGG who have been treated between May 2006 and September 2016 at our department in order to outline which variables mainly contributed in the development of the treatment concept up to now. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (1): 14–9.**

Keywords: Low-grade gliomas, neurosurgery, neuromonitoring, radiotherapy, chemotherapy

■ Historische Aspekte der Gliom-Chirurgie

Dem englischen Chirurgen Rickman Godlee wird in der Literatur im Jahre 1884 weltweit die erste Hirnoperation an einem lebenden Menschen zugeschrieben, dieser überlebte den Eingriff drei Wochen. Harvey Cushing brachte die Neurochirurgie von England nach Amerika und gilt weithin als Begründer der modernen Hirnchirurgie.

1870 wurden die ersten kortikalen Hirnstimulationen durchgeführt, in den 1920er Jahren wurde von Wilder Penfield die Epilepsie-Chirurgie gegründet. In den 1970er Jahren wurde erstmals intraoperatives Monitoring mit SSEPs (somato-sensibel evozierte Potentiale) angewandt.

1989 zeigte George Ojeman mittels Sprachmotoring an wachen Patienten erstmals, dass Broca- und Wernicke-Zentrum und damit die entscheidenden Sprachregionen bei jedem Patienten individuell lokalisiert sein können [1]. Durch die Einführung der Magnetresonanztomographie 1973 von Paul Lauterbur, die Einführung der MR-Spektroskopie 1989 und der funktionellen MRT 1993 wurden nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten signifikant verbessert, sondern auch die Möglichkeiten für eine präzise präoperative Zugangsplanung. Die Verfügbarkeit von intraoperativen Neuronavigationssystemen sowie die intraoperative MRT erlaubten es, die Resektionsegenauigkeit

und Radikalität weiter zu verbessern, ohne das Risiko postoperativer neurologischer Defizite zu erhöhen.

■ Epidemiologie

Niedriggradige Gliome umfassen etwa 10 % der primären Hirntumore bei Erwachsenen und etwa 25 % aller Gliome. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt, mit einer jährlichen Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner, Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Histologisch werden Astrozytome, Oligodendrogliome und Oligoastrozytome definiert. Bis zu 50 % dieser Tumore zeigen eine maligne Transformationstendenz innerhalb von 5 Jahren [2–4].

Klinisch auffällig werden Patienten mit LGG häufig durch zerebrale Anfälle, unspezifische Cephalaea und Wesensveränderung. Bei Tumoren in eloquenten Regionen finden sich Sprachstörungen und sensomotorische Defizite. Intraventriculäre LGG können zu Liquorzirkulationsstörungen mit Hydrocephalus führen, aber auch asymptomatische Zufallsbefunde sind beschrieben.

■ Patientengut

52 Patienten wurden von Mai 2006 bis September 2016 neurochirurgisch an einem LGG behandelt (19 Frauen, 22 Männer), darunter 11 Patienten mit Rezidiv-Gliomen. Histologisch fanden sich bei den primären LGG 34 Astrozytome, 5 Oligodendrogliome, 2 Oligoastrozytome. Bei den 11 Patienten mit Rezidiv-Gliomen fanden sich 6 Astrozytome Grad II (davon 50 % mit erhöhten MIB), ein Astrozytom Grad III, ein Astrozytom Grad IV, zwei Oligodendrogliome Grad II und ein Oligoastrozytom Grad II.

Eingelangt am 17.05.2017, angenommen am 06.06.2017

Aus der ¹Neurochirurgischen Abteilung und dem ²Pathologisch-bakteriologischen Institut, Donauespital SMZO Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer, Vorstand der Neurochirurgischen Abteilung, Donauespital SMZ-Ost, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: manfred.muehlbauer@wienkav.at

Lokalisation

Von den 41 operierten LGG fanden sich 17 frontal, 5 parietal, 6 temporal, 6 in Sprachregionen, 2 im Thalamus, 1 zentral, 1 intraventrikulär, 1 suprasellär, 1 diffus hemisphäriell und eines im Hirnstamm. Bei 32 dieser Patienten (62 %) waren die Tumore in eloquenten Arealen lokalisiert.

Klinik

48 % der Patienten boten als Erstdiagnose ein zerebrales Anfallsgeschehen, 13 % eine Wesensveränderung, 13 % eine diskrete Halbseitensymptomatik, 11 % eine diskrete Sprachstörung, 6,5 % unspezifische Cephalaea, 4,5 % Liquorzirkulationsstörung mit Hydrocephalus, 2 % Torticollis, 2 % waren symptomfrei. Bei allen Patienten waren die neurologischen Ausfälle sehr mild ausgeprägt.

Diagnostik

Alle Patienten erhielten präoperativ eine MRT mit entsprechendem Datensatz zur Neuronavigation und mit Fiber-Tracking. Zwei Patienten erhielten präoperativ eine funktionelle MRT. 21 Patienten erhielten eine Positronen-Emissionstomographie entweder zur präzisen Definition des Zielpunktes für eine navigierte Biopsie oder zur Differenzialdiagnose „Rezidiv versus Strahlennekrose“ bzw. Nachweis oder Ausschluss einer malignen Transformation. Postoperativ erhielten 8 Patienten eine MRT innerhalb der ersten 24 Stunden, alle Patienten mit Totalresektion erhielten eine MRT-Spektroskopie innerhalb von 6 und 12 Monaten, Patienten mit subtotaler Resektion und Patienten nach alleiniger Biopsie nach 3 und 6 Monaten.

Operation

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten die Tumore eine Größe von 1,4 bis 9 cm Durchmesser (mean 4,4 cm). Bei 13 Patienten fand sich ein Durchmesser größer als 6 cm. Bei 26 Patienten konnte eine Totalresektion erzielt werden, bei 16 eine subtotale Resektion. Bei 10 Patienten wurde nur eine Biopsie durchgeführt. 13 Patienten erhielten vor der Operation 5-ALA, bei 4 dieser Patienten erwies sich dies als gute Resektionshilfe. 11 Patienten wurden unter laufendem SSEP- und MEP-Monitoring operiert. Bei 9 Patienten wurde eine intraoperative Stimulation mit dem Ojemian-Stimulator durchgeführt, bei 10 Patienten erfolgte eine Wachoperation mit neurolinguistischem Monitoring. Eine intraoperative MRT steht an unserer Abteilung nicht zur Verfügung.

Bei den 10 Wachoperationen zeigten 3 Patienten einen Speech-Arrest. 5 der 11 Patienten unter Neuromonitoring zeigten einen passageren MEP-Amplituden-Abfall, 1 Patient bot postoperativ eine passagere Globalaphasie, 2 Patienten eine Zunahme der Hemiparese, davon einer reversibel. 49 der 52 operierten Patienten zeigten postoperativ einen unveränderten neurologischen Status.

Pathohistologische bzw. molekularpathologische Merkmale

Der Proliferationsindex Ki67 lag zwischen 1 % und 20 % (mean 4,3 %). Seit 2016 wurden auch der IDH-1-Mutationsstatus und 1p/19q-Status untersucht, dies betrifft mittlerweile 9 Patienten, davon war bei 6 Tumoren die IDH-1-Mutation positiv, bei 3 negativ. Die 5 auf 1p/19q untersuchten Tumore zeigten 1 positives und 4 negative Ergebnisse. Der Methylierungsstatus

wurde zunächst lediglich bei Rezidiv-Gliomen zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine Temozolamid-Therapie untersucht, nunmehr ist die Bestimmung des MGMT-Status bei allen Patienten Standard.

Radiatio- und Chemotherapie

14 Patienten erhielten eine Strahlentherapie mit 54 bis 60 Gy in 30 Einzeldosen zu 1,8 bis 2 Gy: 6 Patienten nach Biopsie, 3 nach subtotal reseziertem Tumor, 3 wegen Rezidiv-Tumor und 2 bei Tumorprogression, 1 Patient mit Astrozytom-Rezidiv erhielt Radio-Chemotherapie mit Temozolamid nach dem Stupp-Schema [5], 1 Patient mit Oligodendrogliom-Rezidiv Grad II Chemotherapie mit PCV (Procarbazin 60 mg pro m², CCNU 100 mg pro m², Vincristin 1,4 mg pro m² Körperoberfläche).

■ Behandlungskonzept

Primäres Behandlungsziel ist die totale bzw. maximale sichere Tumorresektion ohne postoperative neurologische Verschlechterung. Nach entsprechender MRT-Diagnostik wird analysiert, ob der Tumor einer sinnvollen operativen Entfernung zugänglich ist. In diesem Falle findet eine navigierte 5-ALA-kontrollierte Tumorresektion unter Neuromonitoring – gegebenenfalls als Wachoperation – statt. Wird eine Operation für nicht sinnvoll oder nicht möglich erachtet, wird zur Gewebegewinnung eine navigierte Biopsie vorgenommen.

Anschließend erfolgt die interdisziplinäre Therapieplanung im Tumorboard. Neben Resektionsausmaß sind das Alter des Patienten und sein Karnofsky-Index sowie vorliegende Komorbiditäten wesentliche Faktoren für die weitere Therapie.

Nach Totalresektion erfolgt alle 6 bis 12 Monate eine MRT-Kontrolle (zumindest mit MR-Spektroskopie). Nach subtotaler Resektion erfolgt zumeist eine Radiatio mit einer Gesamtdosis von 60 Gy (30 Einzeldosen), im Falle einer bereits früher stattgefundenen Radiatio Dosisreduktion auf 36 Gy und Chemotherapie, in der Regel PCV, Stupp-Schema. Wurde nur eine Biopsie durchgeführt, so erfolgt eine Radiatio mit 30 × 2 Gy.

Bei Tumor-Rezidiv bzw. Tumorprogression wird eine neuerliche Operation durchgeführt, sofern dies mit einem geringen Morbiditätsrisiko verbunden ist und Allgemeinzustand sowie Karnofsky-Index dafür sprechen, ansonsten nur Radiatio. Bei suspekter Malignisierung in der MR-Spektroskopie und PET-Untersuchung wird zusätzlich eine Chemotherapie mit Temozolamid nach dem Stupp-Schema bzw. PCV-Schema verabreicht. Im Wesentlichen orientiert sich dieser Algorithmus an den NCCN Guidelines, Version 1.2016, Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilozytic Astrozytoma) für Low-Risk- und High-Risk-LGG-Patienten (Abb. 1 und 2) [6].

■ Diskussion

LGG sind gut differenzierte Neoplasien mit niedrigem Malignitätsgrad und diffus infiltrierendem Wachstum. Astrozytome zeigen eine geringe Kernpleomorphie, mäßig erhöhte Zellularität, kein Mitosen, keine Nekrosen. Typische Merkmale von Oligodendrogliomen sind isoforme Zellkerne, umgeben von einem Haloring („Spiegeleier“). Sie zeigen inhomogene

Zelldichte („back to back“) und Mikroverkalkungen. Oligoastrozytome zeigen oligodendrozytische und astrozytische Merkmale.

Neben den histologischen Merkmalen sind zytogenetische und molekulopathologische Aspekte bedeutend geworden, zum Beispiel Proliferationsindex (MIB-1 Ki67), GFAP (Glialfibrillary-acidic Protein) und zuletzt die Isocitrat-Dehydrogenase-1-Mutation (IDH 1), welche immunhistochemisch und in der Sequenz-DNA-Analyse festgestellt wird. Weiters die

1p/19q-Deletion, festgestellt mittels Fish-Technik, sowie der Methylierungsstatus MGMT.

Astrozytome zeigen in bis zu 88 %, Oligodendrogliome bis zu 79 %, Oligoastrozytome bis zu 94 % eine IDH-1-Mutation. 1p/19q-Ko-Deletionen finden sich bei Astrozytomen sehr selten, nur in bis zu 10 %, bei Oligodendrogliomen besteht eine sehr hohe 1p/19q-Deletionspositivität mit 80 %, die Oligoastrozytome sind bis zu 44 % positiv. 60 % der Oligodendrogliome zeigen sowohl 1p/19q-Deletion als auch IDH1-Mutation [7–9].

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung bei primärer Verdachtsdiagnose LGG (mod. nach: NCCN Guidelines, Version 1.2016 Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilocytic Astrocytoma) [6]

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 2: Algorithmus zur Behandlung bei Rezidiv- bzw. progredienten LGG (mod. nach: NCCN Guidelines, Version 1.2016 Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilocytic Astrocytoma) [6]

Diese Parameter korrelieren mit der Prognose bei LGG: Das 5-Jahres-Überleben ist bei Patienten mit Oligodendrogliomen 70 %, Oligoastrozytomen 56 % und Astrozytomen 37 % (Tab. 1). Bei 1p/19q-Deletion-Positivität ist das mediane Overall Survival (MOS) 11,9 Jahre versus 8,2 Jahre bei 1p/19q-Deletion-Negativität und das progressionsfreie Survival (PFS) 8,1 Jahre versus 3,0 Jahre. Das mediane MOS ist bei IDH-1-Mutation 8,2 Jahre versus 4,0 Jahre bei IDH-1-Mutation-Negativität (Tab. 2). Für 1p/19q-deletierte Tumore wird eine höhere Chemo- und Strahlensensibilität angenommen [10–14].

Dies führte schließlich zu einer Adaptierung der WHO-Klassifikation 2007, bei der das Augenmerk noch auf den histologischen Typ und Subtyp gelegt wurde. Die aktuelle WHO-Klassifikation 2016 nimmt nunmehr Rücksicht auf die Prognose- und Therapierelevanz von IDH-1-Mutation und 1p/19q-Deletion (Abb. 3) [15].

In der NCCN Guidelines Version 1.2016 wird für die Therapieplanung weiters eine Gruppenunterteilung in „Low-Risk“ und High-Risk durchgeführt. Zur Low-Risk-Gruppe zählen Patienten mit einem Alter unter 40 Jahre, mit einem Karnofsky-Index über 70, einem nur milden neurologischen Defizit, einer Tumorgroße unter 6 cm DM ohne Mittellinienüberschreitung und 1p/19q-Deletion und IDH-1-Mutation. In der Literatur zeigt die Low-Risk-Gruppe ein deutlich längeres MOS mit 10,8 Jahren versus 3,9 Jahren in der High-Risk-Gruppe, sowie ein PFS von 6,2 Jahren in der Low-Risk-Gruppe versus 1,9 Jahren in der High-Risk-Gruppe (Tab. 3) [6].

Viele dieser neuen Erkenntnisse und Klassifikationen haben dazu geführt, dass die Behandlung von Patienten mit LGG zu einer interdisziplinären Herausforderung für die Neurochirurgie,

Tabelle 1: 5-Jahres-Überleben bei LGG [13]

	Oligodendro- gliom	Oligoastro- zytom	Astro- zytom
5-Jahres-Überleben	70 %	56 %	37 %

Tabelle 2: Mittleres Überleben und progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von 1p/19q-Deletion und IDH-1-Mutation (MOS: Mittleres Überleben; PFS: progressionsfreies Überleben) [2]

	1p/19q Deletion +	1p/19q Deletion –	IDH-1- Mutation +	IDH-1- Mutation –
MOS	11,9 a	8,2 a	8,2 a	4,0
PFS	8,1 a	3,0 a	na	na

Tabelle 3: Mittleres Überleben und progressionsfreies Intervall bei LGG in der Low-Risk- bzw. High-Risk-Gruppe (MOS: Mittleres Überleben, PFS: progressionsfreies Überleben)

Definition Low-Risk: Alter < 40 a, KPS > 70 %, mildes neurologisches Defizit, Oligodendrogliom / Oligoastrozytom, Tumorgroße DM < 6 cm, Kein Midlinecrossing, 1p/19q-Ko-Deletion positiv, IDH-1-Mutation positiv [6].

	Low-Risk-Gruppe	High-Risk-Gruppe
MOS	10,8 a	3,9 a
PFS	6,2 a	1,9 a

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
Diffuse astrocytoma, NOS

Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
Anaplastic astrocytoma, NOS

Glioblastoma, IDH-wildtype
Giant cell glioblastoma
Gliosarcoma
Epithelioid glioblastoma
Glioblastoma, IDH-mutant
Glioblastoma, NOS

Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant and
1p/19q-co deleted
Oligodendroglioma, NOS

Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant
and 1p/19q-co deleted
Anaplastic Oligodendroglioma, NOS

Oligoastrozytom, NOS
Anaplastic Oligoastrozytom, NOS

Other astrocytic tumours
Pilocytic astrocytoma
Pilomyxoid astrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma

Abbildung 3: WHO Klassifikation 2016 (nach [15])

Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie und Onkologie geworden ist.

Herausforderung für die Radiologie

Die erste Verdachtsdiagnose eines LGG wird mittels MRT mit und ohne Kontrastmittelgabe gestellt. LGG zeigen sich in der T1-Gewichtung hypointens, in der T2-Gewichtung hyperintens und meist ohne KM-Enhancement, nur selten mit Einblutungen, aber häufig mit einem Masseneffekt und einem perifokalen Ödem. Weniger als 20 % der Astrozytome zeigen Kalzifikationen, aber in bis zu 90 % findet man diese beim Oligodendrogliom.

Zur OP-Planung wird eine Navigations-MRT mit Fibertracking durchgeführt. Liegt der Tumor in eloquenten Regionen, wird eine funktionelle MRT durchgeführt. Die Perfusions-MRT liefert Informationen über das relative zerebrale Blutvolumen im Tumor und damit Hinweise auf einen eventuell gesteigerten Zellstoffwechsel und Aggressivität der Tumorzellen. Zur Bestimmung des Resektionsausmaßes wird binnen 48 Stunden nach der OP eine Kontroll-MRT (T2 und Flair) durchgeführt. Je nach Resektionsgrad bzw. Therapieoption werden weitere MRT-Kontrollen in 3-, 6- oder 12-Monats-Intervallen jeweils mit MR-Spektroskopie und gegebenenfalls Diffusions- und Perfusions-MRT durchgeführt. PET-Untersuchungen sind erforderlich vor Biopsien zur präzisen Definition der Zielpunkte, zur Differentialdiagnose bei Verdacht auf Tumorrezidiv und bei Tumorprogression oder -rezidiv zur Evaluierung des Verdachtes einer Malignisierung. Die Radiologie liefert damit prä- und postoperativ entscheidende Informationen für die gesamte Therapieplanung.

Herausforderung für die Neurochirurgie

LGG-Patienten sind vorwiegend junge Patienten in einem Alter von 30–40 Jahren. Viele Tumore haben zum Zeitpunkt der Diagnose schon einen Durchmesser von über 6 cm, zeigen infiltratives Wachstum und eine Mittellinienüberschreitung. 80 % der Tumore sind in eloquenten Regionen lokalisiert oder können im Ventrikelsystem oder im Thalamus auftreten. Der wichtigste prognostische Faktor ist definitiv das Ausmaß der Tumoresektion [16–19]. Ziel der Operation ist daher immer die maximal mögliche Resektion ohne zusätzliche postoperative neurologische Ausfälle.

Allerdings muss bei LGG auch immer von einer möglichen Funktionalität der Nervenzellen im Tumor selbst ausgegangen werden. Dies erklärt möglicherweise auch die Symptomarmut und das oft milde neurologische Defizit auch bei sehr großen Tumoren. Es genügt daher nicht, die Tumorgrenzen zu definieren, sondern es muss bei Operationen in eloquenten Gehirnarealen ein adäquates intraoperatives Monitoring verfügbar sein, um gewissermaßen ein Real-Time-Feedback zu erhalten, wo die Resektionsgrenzen verlaufen, die noch eine gefahrlose Gewebsentfernung erlauben. Bei extensiven symptomarmen Tumoren mit großer Ausdehnung in eloquente Areale ist es durchaus legitim, zunächst überhaupt nur eine Wait-and-see-Strategie zu wählen. Neben Geschick und Routine des Neurochirurgen sind es aber zweifellos die technischen Hilfsmittel wie präoperative Zugangsplanung mittels Fibertracking und fMRI, intraoperative Navigation, Fluoreszenzmikroskopie mit 5-ALA, intraoperatives Neuromonitoring, Ojeman-Stimulation und neurolinguistisches Monitoring am wachen Patienten.

Tabelle 4: Prognose nach Radiatio bzw. Radiatio mit Chemotherapie jeweils nach subtotaler Resektion, Biopsie, Tumorprogression oder Rezidiv (MOS: Mittleres Überleben PFS: progressionsfreies Überleben) [22]

	Radiatio + PCV	Radiatio
MOS	13,3 a	7,8 a
5 Jahres PFS	61 %	44 %
10 Jahres PFS	51 %	21 %

ten, die dazu beitragen, solche Eingriffe mit minimaler Morbidität zu bewältigen.

Herausforderung für die Pathologie

Während historisch alleine der histologische Befund entscheidend war für die Diagnose, um welchen Tumor es sich bei dem nach erfolgter Operation untersuchten Gewebe handelt, führte der Weg über die Immunhistochemie schließlich zur Molekularpathologie und Zytogenetik. Eine wesentliche Herausforderung ist die Implementierung der neuen WHO-Klassifikation 2016, die definitiv die Bestimmung von IDH-1 und 1p/19q zur genauen LGG-Klassifikation erfordert, da dies nachweislich prognoserelevant ist. Nach WHO 2016 sind etwa diffuse Astrozytome unterteilt in IDH-1 mutant, IDH-1 wildtype und NOS (not other specified); falls im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung eine IDH-1-Bestimmung nicht erfolgen kann, wird der Tumor damit automatisch als Astrozytom NOS klassifiziert. Sich den nunmehrigen molekularpathologischen und zytogenetischen Anforderungen zu stellen, ist gleichzeitig Herausforderung für die Pathologie und auch der nächste Meilenstein in der Behandlung von LGG [14, 15].

Herausforderung für Strahlentherapie und Onkologie

Bei Patienten mit LGG und subtotaler Resektion ist eine postoperative fraktionierte Bestrahlung (1,8 bzw. 2 Gy in 30 Einzeldosen) indiziert, ebenso nach alleiniger Biopsie, sofern keine Wait-and-see-Strategie gewählt wird. Bei bereits vorbestrahlten Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogression wird eine kleinvolumige Re-Radiatio mit geringerer Dosis (18 × 2 Gy) diskutiert [20]. Die Herausforderung für die Strahlentherapie liegt dabei in den häufig längeren Überlebenszeiten der LGG-Patienten und damit verbunden dem Risiko, dass diese Patienten bestrahlungsbedingte neurokognitive Defizite noch erleben und eine drastische Einbuße an Lebensqualität erleiden. Ob dies möglicherweise mit einer – durchaus ökonomisch motivierten – Modifikation des Bestrahlungsschemas mit er-

höhten Einzeldosen bei weniger Fraktionen erklärt werden könnte, ist Gegenstand von Untersuchungen [21].

Eine aktuell veröffentlichte Studie mit Beobachtungszeitraum 1998–2016 zeigt für LGG mit subtotaler Tumoresektion bei kombinierter Bestrahlung und Chemotherapie (PCV-Schema) ein längeres medianes Gesamtüberleben (MOS) von 13,3 Jahren versus 7,8 Jahren bei alleiniger Radiatio und ein 5-Jahres-progressionsfreies Überleben von 61 % versus 44 % (Tab. 4) [22]. Damit werden LGG-Patienten auch für die Onkologie eine zunehmende Herausforderung. Entscheidend dabei ist der prognoserelevante Beitrag der Pathologie, ob strahlensensitive IDH-1-Mutationen und chemosensitive 1p/19q-Deletionen diagnostiziert werden [20]. Darüberhinaus leiten die aktuellen NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2016) einen Paradigmenwechsel ein: Auch nach Gross-total-Resektion von LGG wird nunmehr in Low-Risk- und High-Risk-Patienten differenziert. Für Low-Risk-Patienten wird alternativ empfohlen: Observation ODER Bestrahlung ODER Chemotherapie; für High-Risk-Patienten Observation ODER Bestrahlung UND Chemotherapie (Abb. 1). Die Empfehlung Bestrahlung UND Chemotherapie gilt auch nach subtotaler Resektion oder alleiniger Biopsie. Ebenfalls wird die Chemotherapie empfohlen bei Rezidiven oder bei Progression von vorbestrahlten LGG (Abb. 2).

■ Zusammenfassung

In die multimodale Behandlung von LGG-Patienten sind eine Reihe von Disziplinen involviert, die alle in den letzten Jahren maßgebliche Fortschritte erzielen konnten und damit im interdisziplinären Verbund dazu beitragen, die Behandlungsqualität für diese Patienten zu verbessern und schließlich auch die Überlebenszeiten zu erhöhen. Die enormen technischen Fortschritte in der Neurochirurgie erlauben in vielen Fällen eine Tumoresektion ohne zusätzliche postoperative neurologische Ausfälle. Die Therapieplanung in Tumorboards ist eine wesentliche Errungenschaft, um die Behandlung individuell und optimal auf die Patienten abstimmen zu können. Aber auch in der Langzeitbetreuung leistet die Neurochirurgie durch die regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen einen wichtigen Beitrag, um diesen Patienten weiterhin den Zugang zur notwendigen interdisziplinären multimodalen Behandlung zu sichern.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 316–26.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479–89.
- Afra D, Osztie E, Sipos L, Vitanovics D. Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 299–305.
- Cochereau J, Herbet G, Rigau V, Duffau H. Acute progression of untreated incidental WHO Grade II glioma to glioblastoma in an asymptomatic patient. *J Neurosurg* 2016; 124: 141–5.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.
- Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 218–24.
- Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 2016; 164: 550–63.
- Tanaka K, Sasayama T, Mizukawa K, et al. Combined IDH1 mutation and MGMT methylation status on long-term survival of patients with cerebral low-grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138: 37–44.
- Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; 174: 1149–53.
- Zeng A, Hu Q, Liu Y, Wang Z, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget* 2015; 6: 30232–8.
- Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. (1;19)(q10;p10) mediates the combined de-
- letions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66: 9852–61.
- Boots-Sprenger SH, Sijben A, Rijntjes J, Tops BB, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 922–9.
- CBTRUS. Statistical report: Primary Brain Tumors in the United States, 1995–1999. Central Brain Tumor Registry of the United States, Chicago; 2002.
- Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehm V, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prog-

nostically distinct patient groups. Acta Neuropathol 2015; 129: 679–93.

15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131: 803–20.

16. Khan OH, Mason W, Kongkham PN, Bernstein M, Zadeh G. Neurosurgical management of adult diffuse low grade gliomas in Canada: a multi-center survey. J Neurooncol 2016; 126: 137–49.

17. Jakola AS, Unsgård G, Myrnes KS, Kloster R, et al. Surgical strategies in low-grade gliomas and implications for long-term quality of life. J Clin Neurosci 2014; 21: 1304–9.

18. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, et al. The role of surgery in the man-

agement of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence practice guideline. J Neurooncol 2015; 125: 503–30.

19. Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. Neurosurgery 1996; 38: 872–8; discussion 878–9.

20. Nahed BV, Redjal N, Brat DJ, Chi AS, et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidencebased clinical practice guideline. J Neurooncol 2015; 125: 609–30.

21. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review

and evidence based clinical practice guideline. J Neurooncol 2015; 125: 551–83.

22. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, et al. Radiation plus

Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med 2016; 374: 1344–55.

OÄ Dr. Sabine Schmid



Studium der Medizin an der Medizinischen Universität Wien von 1987 bis 1994. Facharztausbildung an der Neurochirurgischen Abteilung im Donauespital Wien von 1998 bis 2004. Europäische Facharztprüfung 2004. Oberärztin an der Neurochirurgischen Abteilung, Donauespital SMZ-Ost, Wien. Fellowship an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Karolinska, Stockholm. Forschungstätigkeit und zahlreiche Vorträge mit Schwerpunkt Meningiome und Gliome.

12. Wiener Frühjahrstagung für Forensische Psychiatrie

Samstag, 9. Juni 2018, Arcotel Wimberger Wien

Thema:

Verfolgung im Alltag: Stalking, Mobbing und Trolling

Programmkoordination: Thomas Stompe und Hans Schanda

Weitere Information und Anmeldung:

CE Management, Mag. Yasmin B. Haunold,

1180 Wien, Scheibenbergstraße 39,

Tel. 0699 / 10 430 038

www.ce-management.com

Fachkurzinformation zur Titelflappe

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe 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. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfraktioniertes 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:** 10/2017

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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27

ABILIFY MAINTENA 300mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400mg Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ATC Code: N05AX12 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** **Pulver:** Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: 04/2016

Emotionen psychiatrischer Patienten während der Fixierung

G. Fugger¹, A. Gleiss², M. Aigner³, S. Kasper¹, R. Frey¹

Kurzfassung: *Ausgangspunkt und Fragestellung:* Bis heute ist kaum systematisch erfasst, was psychiatrische Patienten während einer Fixierung empfinden. *Methode:* Zwölf ausreichend orientierte Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen wurden mittels selbst entworfenem Fragebogen und visuellen Analogskalen (VAS) während einer Fixierung bezüglich Emotionen und Einsicht untersucht. *Ergebnisse:* Im Median zeigten VAS insbesondere Ohnmacht, Depressivität und Aggression, jedoch relativ wenig Angst und Ablehnung der Schutzfixierung sowie wenig Krankheitsgefühl. VAS und Fragebogen korrelierten am besten zur Depressivität ($R = 0,8$), zur Ohnmacht und Aggression ($R = 0,5$). Insgesamt zeigten die Daten eine hohe interindividuelle Variabilität. *Schlussfolgerung:* Die diagnostisch heterogene Stichprobe zeigte vor allem eine depressive Reaktion auf Fixierung, die durch eine hohe Korrelation der

Messinstrumente belegt ist. Die relativ geringe Angst unter der Zwangsmaßnahme könnte auf das Konzept der psychiatrischen Intermediate Care Station (IMC) zurückzuführen sein.

Schlüsselwörter: Zwangsmaßnahmen, Fixierung, psychiatrische Intermediate Care, Emotionen, Einsicht

Abstract: *Emotions in psychiatric patients under mechanical restraint. Objective:* Studies systematically exploring patients' feelings under coercive measures are scarce. *Methods:* Twelve patients with different diagnoses and sufficient orientation were investigated by a self-designed 20-item questionnaire and visual analogue scales (VAS) concerning emotions and insight during mechanical restraint by belts. *Results:* According to VAS median scores, powerlessness, depressiveness and

aggression predominated in the critically ill sample. Anxiety and disapproval of the fixation were reported to a lesser extent, whereas patients' feeling of illness was expressed weakly. Correlations between corresponding dimensions of the questionnaire and VAS were mostly pronounced for depressiveness ($R = 0.8$) but also for powerlessness and aggression ($R = 0.5$). Data showed high interindividual variability. *Conclusion:* In a diagnostic heterogeneous sample, the dimension depressiveness was notable and verified by a high correlation between the measuring instruments. Fear under mechanical restraint was pronounced less which might be related to the concept of psychiatric intermediate care. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (1): 20–6.**

Keywords: coercion, physical restraint, psychiatric intermediate care, emotions, insight

■ Einleitung

In den letzten Jahren hat die Anwendung mechanischer Fixierungen („physical restraint“, „mechanical restraint“), Isolierung („seclusion“) und Zwangsmedikation („forced medication“) im Rahmen der psychiatrischen Behandlung zunehmend Forschungsinteresse hervorgerufen [1, 2]. Wissenschaftliche Beweise für die Wirksamkeit und die Risiken von Zwangsmaßnahmen fehlen bis dato aufgrund von methodologischen und ethischen Schwierigkeiten im Studiendesign. Es stellt sich die Frage, ob es sich bei Fixierungen oder anderen Zwangsmaßnahmen um adjuvante Maßnahmen zur Verstärkung oder Beschleunigung der sonstigen psychiatrischen Therapie oder reine Sicherungsmaßnahmen – in diesem Kontext heißt es in Österreich „Schutzfixierung“ statt „Fixierung“ – handelt, die mittels eines randomisierten Studiendesigns kaum zu untersuchen sind [3]. Jedenfalls sind Anstrengungen zur Verbesserung und Reduktion von Zwangsmaßnahmen wesentlich [4].

Steinert und Kollegen untersuchten die Häufigkeit der Anwendung von Zwangsmaßnahmen an psychiatrischen Kliniken in Deutschland über 8 Jahre und bei 138.000 psychiatrischen Klinikaufnahmen. Der Anteil der Betroffenen sank im Zeitraum bereits um ein Viertel, allerdings hauptsächlich in der F0 Diagnosegruppe von deliranten und dementen Patienten, wo beispielsweise alternative Methoden zur Sturzprävention

Anklang gefunden hatten. Weiters konnte bei einer Reduktion von Fixierungen eine Verschiebung zu mehr Isolierungen beobachtet werden [5].

Generell unterliegen Zahlen zur Häufigkeit von Zwangsmaßnahmen international großen Schwankungen [6]. In einer Studie von Raboch und Kollegen zum Thema Zwangsmaßnahmen bei gerichtlich angehaltenen Patienten in psychiatrischen Abteilungen in zehn europäischen Ländern war ein Drittel des Untersuchungssamples ($n = 2000$) von Fixierung, Isolierung oder der Verabreichung von Zwangsmedikation betroffen. Neben der Schwere der Erkrankung und der Diagnose kristallisierten sich vor allem nationale Behandlungspräferenzen bei unterschiedlichen gesetzlichen Rahmenbedingungen als maßgeblich mitbestimmende Faktoren heraus, welche Art von freiheitsbeschränkenden Maßnahmen appliziert wurde [7]. Bedingungen auf Stationen inklusive Stationsatmosphäre und Platzangebot beeinflussen zudem die Häufigkeit von Zwangsmaßnahmen [8, 9]. Flammer und Kollegen [10] fanden aggressives Verhalten 24 Stunden vor Aufnahme als wichtigsten prädiktiven Faktor für die Anwendung jeglicher Art von Zwangsmaßnahmen. Auch die Länge des Spitalsaufenthalts und ein hoher CGI-Score waren mit einer signifikanten Zunahme von Fixierungen, Isolierungen und Zwangsmedikation assoziiert. Da Zwangsmaßnahmen einen schwerwiegenden Eingriff in die Freiheitsrechte des Patienten darstellen, gilt der diesbezügliche Umgang auch als Qualitätsindikator in der Psychiatrie [11].

Forschungsergebnisse und Erfahrungen der klinischen Praxis zeigen, dass eine unfreiwillige Aufnahme und die Anwendung von Zwangsmaßnahmen von betroffenen Patienten oft kontrovers wahrgenommen wird [12]. Die Anwendung von Fixierung und Isolierung wird teilweise eher als Bestrafung mit negativen Konsequenzen auf die Arzt-Patienten-Beziehung gesehen [13–15], weniger als therapeutische Intervention. Die so genannte

Eingelangt am 13.03.2017, angenommen nach Überarbeitung am 12.06.2017, Pre-Publishing Online am 24.07.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, ²Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme (CeMSIIS), Institut für Klinische Biometrie, Medizinische Universität Wien, ³Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie, Universitätsklinikum Tulln, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Korrespondenzadresse: A. o. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: richard.frey@medunivien.ac.at

„Thank you-Theory“ [16] lenkt unsere Aufmerksamkeit auf die Annahme, dass viele Patienten, die ursprünglich eine stationäre Aufnahme ablehnten und sich möglicherweise auch gewalttätig dagegen wehrten, später ihre Meinung änderten. Studien bestätigen, dass ein Großteil der zwangsweise eingewiesenen Patienten im Nachhinein die Behandlung akzeptierte und sich nach der Entlassung bezüglich der Notwendigkeit der Zwangsunterbringung einsichtig zeigte [17, 18]. Auch das betroffene Personal sieht Zwangsmaßnahmen zum Teil kontrovers. Einerseits werden Interventionen wie psychiatrisch indizierte Fixierung befürwortet, häufig mit dem Hintergrund, dass laut Studien bis zu 16 Prozent der psychiatrischen stationären Patienten innerhalb der ersten Woche des Aufenthalts aggressives Verhalten aufweisen, andererseits wird eine Freiheitsbeschränkung auch vom Personal mit negativen Gefühlen und Scham assoziiert [19, 20].

Zwar sind viele administrative und deskriptive Aspekte von Beschränkungen, wie Art, Häufigkeit und Dauer bereits untersucht worden, das subjektive Erleben von Zwangserfahrungen wurde nur wenig beforscht und lässt Fragen offen [21]. Bei retrospektiv durchgeführten Befragungen nach den Empfindungen zum Zeitpunkt von Zwangsmaßnahmen von Armgart und Kollegen wurden als führende Emotionen Wut, Ärger und Ver zweiflung angegeben, im Nachhinein auch Verständnis [22].

Ziel unserer Studie war es, erstmals (soweit wir wissen) Emotionen gegenwärtig fixierter Patienten mittels Fragebogen zu erfassen und eine Verifizierung mittels visueller Analogskalen durchzuführen, um Anhaltspunkte für das Erleben und den empfundenen Leidensdruck der befragten Patienten zu gewinnen.

■ Patienten und Methoden

Studienpopulation und Studiendesign

47 Patienten erfuhren Zwangsmaßnahmen im Sinne einer mechanischen Fixierung durch Gurte an der psychiatrischen Intensivüberwachungsstation (intermediate care, IMC) [23]. Während der Fixierung wurde die individuelle Fähigkeit zur studienkonformen Befragung durch einen Facharzt für Psychiatrie evaluiert. Als Einschlusskriterien wurden neben der Freiwilligkeit der Teilnahme eine gegebene Orientierung der Patienten hinsichtlich eigener Person, Ort und Situation definiert, so dass 12 von 47 Patienten in die vorliegende explorative Studie nach Einholen einer Einverständniserklärung eingeschlossen und während der Fixierung befragt werden konnten. Vier Tage nach Beendigung der Fixierung wurde die Impact of Coercion Scale über die 12 Patienten hinaus weiteren 24 Patienten vorgelegt. Elf von 47 Patienten konnten sich nicht an die Fixierung erinnern. Die Datenerhebung in Kontakt mit den Patienten wurde ausschließlich durch G.F. durchgeführt. Andererseits war G.F. in die Behandlung der Patienten nicht involviert. Das Projekt wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien eingereicht und bewilligt (EK Nr 464/2009).

■ Untersuchungsinstrumente

Impact of Coercion-Scale (IC-Scale)

Bei der Impact of Coercion-Scale handelt es sich um eine Eigenentwicklung der Autoren. Die diplomierten Pflegeperso-

nen der psychiatrischen Intensivstation führten im Jahre 2002 an der psychiatrischen Intensivstation Interviews mit ehemals gerichtlich untergebrachten Patienten durch, die nicht mehr fixiert, aber noch stationär aufgenommen waren. Die narrativen Aussagen von 15 Patienten (Daten nicht publiziert) wurden bei der Erstellung des Selbstbeurteilungsbogens IC-Scale zur Schutzfixierung berücksichtigt, insbesondere was die spontane Wortwahl der Patienten zur Charakterisierung von Empfindungen und Bewertungen betrifft. Aus den damaligen Ergebnissen wurden insgesamt 20 Fragen formuliert. Diese wurden in die fünf Dimensionen Ohnmacht, Angst, Depression, Einsicht (in die Gefährdung und bezüglich Schutzfixierung) und Aggression gegliedert, wobei jede Dimension aus jeweils vier Fragen – respektive Items – besteht. Die Patienten wurden gebeten, zur Beantwortung der vorgegebenen Fragen für jedes Item aus den Antwortmöglichkeiten „ja, sehr“, „mittelmäßig“, „nein“ durch Ankreuzen zu wählen. Dafür wurden die Scores 3, 2 oder 1 vergeben. Nur für die Fragen 8, 17 (Ohnmacht) und 4, 12, 16 und 18 (Einsicht) steht „ja, sehr“ für einen Score von 1 bzw. „nein“ für einen Score von 3. Alle Fragen zur IC-Scale sind in Tabelle 1 ersichtlich. Für jede Dimension ergibt sich ein Summenscore von mindestens 4 bis maximal 12. Die IC-Scale wurde während der Fixierung und vier Tage nach Beendigung der Fixierung vorgelegt.

Ein hoher Score (max.12) bedeutet eine stärkere Ausprägung der Emotion, abgesehen von der Dimension Einsicht, wo ein hoher Wert wenig Einsicht anzeigt.

Visuelle Analog-Skalen

Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde auch mit (100 mm) Visuellen Analog-Skalen in folgenden Eigenschaften ermittelt:

- a) bedrückt – unbeschwert (Depressivität)
- b) ausgeliefert – selbst bestimmt (Ohnmacht)
- c) wütend – friedfertig (Aggression)
- d) ängstlich – angstfrei (Angst)
- e) sehr krank – gesund (Krankheitsgefühl)
- f) Schutzfixierung ablehnend – akzeptierend (Einsicht)

Evaluierung der Beschränkungsmodalitäten

Der Interviewer zog das ärztliche Zeugnis und die Dokumentation des medizinischen Personals in der Krankenakte hinsichtlich Grund, Dauer und Art der Fixierung zur Information heran.

Clinical Global Impression Scale (CGI)

Der CGI ist ein rasch anzuwendendes, diagnoseübergreifendes Instrument zur Erfassung des klinischen Schweregrades einer psychiatrischen Erkrankung [25]. Die Graduierung der siebenteiligen Skala gliedert sich folgendermaßen: 1 = nicht krank, 2 = grenzwertig krank, 3 = leicht krank, 4 = leicht bis mittelschwer krank, 5 = mittelschwer bis schwer krank, 6 = schwer krank, 7 = extrem schwer krank.

Erfassung des psychopathologischen Status

Der gegenwärtige psychopathologische Status wurde mit dem AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, 1995) ermittelt. Die gewonnenen T-Werte vom untersuchten Kollektiv beziehen sich auf eine Stichprobe stationärer Patienten mit unterschiedlichen

Tabelle 1: Für die 5 Dimensionen der IC-Scale sind die jeweils 4 Fragen in Spalte 1 angeführt. Spalte 2 gibt den Korrelationskoeffizienten (Spearman, P-Wert) zwischen IC-Scale und den analogen Gefühlsdimensionen in VAS an. Die Antworthäufigkeiten sind in den Spalten 3–6 zu sehen.

Frage	Spearman Korrelation	Ja, sehr (n)	Mittelmäßig (n)	Nein (n)	N. b. (n)
Ohnmacht					
1. Fühlen Sie sich durch die Fixierung körperlich wie gelähmt?	-0,48 (p = 0,12)	6	4	2	0
6. Verletzt das behandelnde Personal während der Fixierung Ihre Intimsphäre?	-0,33 (p = 0,32)	2	1	8	1
8. Fühlen Sie sich über die Notwendigkeit der Fixierung ausreichend aufgeklärt?	0,00 (p = 1,00)	3	1	7	1
17. Haben Sie trotz Fixierung die Möglichkeit zur Selbstbestimmung?	-0,39 (p = 0,26)	6	4	0	2
Angst					
2. Befürchten Sie, dass Ihnen während der Fixierung Schaden zugefügt werden könnte?	-0,02 (p = 0,94)	3	3	5	1
5. Löst die Beschränkung der Bewegungsfreiheit panikartige Zustände aus?	-0,46 (p = 0,13)	5	4	3	0
11. Löst die Fixierung eine innere Unruhe aus?	-0,18 (p = 0,57)	9	1	2	0
13. Löst die Fixierung Verzweiflung aus?	-0,26 (p = 0,48)	3	4	4	1
Depression					
3. Fühlen Sie sich durch die Fixierung in Ihrem Denken gehemmt?	-0,65 (p = 0,03)	3	2	6	1
10. Haben Sie Interessen, an deren Ausübung wir Sie hindern?	-0,54 (p = 0,08)	3	4	4	1
14. Empfinden Sie ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit?	-0,46 (p = 0,13)	4	2	6	0
20. Spüren Sie eine innere Gefühlsleere, kommt es Ihnen vor, als seien Ihre Gefühle verschwunden?	-0,70 (p = 0,02)	2	1	8	1
Einsicht					
4. Glauben Sie, dass Sie durch Ihre Erkrankung selbst gefährdet sind?	-0,11 (p = 0,74)	5	1	6	0
12. Glauben Sie, dass Sie wegen Ihrer Erkrankung andere gefährden?	0,40 (p = 0,20)	11	0	1	0
16. Halten Sie die Fixierung für unnötig?	-0,47 (p = 0,12)	4	2	6	0
18. Glauben Sie, dass die Fixierung Ihrem Schutz dient?	-0,12 (p = 0,73)	5	2	4	1
Aggression					
7. Löst die Fixierung Zorn oder Wut in Ihnen aus?	-0,43 (p = 0,19)	6	2	3	1
9. Empfinden Sie Ärger gegenüber jenen Personen, die zur Fixierung beitragen?	-0,32 (p = 0,32)	6	1	5	0
15. Empfinden Sie Ablehnung gegenüber den Personen, die Sie während der Fixierung behandeln?	-0,16 (p = 0,62)	3	3	6	0
19. Sollen jene Personen, welche die Fixierung anwenden, bestraft werden?	-0,20 (p = 0,56)	0	1	10	1
N.b., nicht beurteilbar; VAS, Visuelle Analog Skala; [OHNMACHT]: Fragen Nr. 1, 6, 8, 17 [ANGST]: Fragen Nr. 2, 5, 11, 13 [DEPRESSION]: Fragen Nr. 3, 10, 14, 20 [EINSICHT]: Fragen Nr. 4, 12, 16, 18 [AGGRESSION]: Fragen Nr. 7, 9, 15, 19					

Diagnosen und werden grob wie folgt interpretiert: < 40 unterdurchschnittlich, 40–60 durchschnittlich, > 60 überdurchschnittlich. Weiters wurde die „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS, 18 Items, 7-stufig) (Overall and Gorham, 1988) als psychiatrisches Diagnoseinstrument herangezogen.

Die Medikation der Patienten während der Fixierung wurde aus der Krankenakte entnommen.

Statistik

Kategoriale Variablen werden mittels Häufigkeiten beschrieben, kontinuierliche Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung im Fall von annähernd symmetrischer Verteilung oder mit Median sowie Minimum und Maximum andernfalls. Der Spearman's-Korrelationskoeffizient wird zur Quantifizierung

von Assoziationen verwendet. Die Berechnungen wurden in SAS, Version 9.4 durchgeführt, das zweiseitige Signifikanzniveau betrug 0.05.

■ Ergebnisse

Von den 12 untersuchten Patienten waren 5 männlich (41,7 %) und 7 weiblich (58,3 %), das mediane Alter lag bei 29,5 Jahren (Minimum 18, Maximum 65). Aufgrund von Selbstgefährdung bei n = 12 und zusätzlicher Fremdgefährdung bei n = 1 waren die Patienten im Median an 11 Tagen fixiert (Min. 4, Max. 33), allerdings nicht durchgehend. Aufgerechnet in Stunden betrug die Fixierungsdauer im Median 142 Stunden (Min. 41, Max. 626).

Tabelle 2: Angabe von Median und Quartile der VAS anhand von 12 Patienten. Ein niedriger Wert steht für eine ausgeprägte negative Emotion. Spalte 1 zeigt den exakten Wortlaut der vorgelegten VAS, Spalte 2 die jeweilige Zuordnung zu einer Gefühlsdimension (mm – Millimeter)

Visuelle Analog-Skalen bei n = 12		
Traits (0 mm – 100 mm)	Eigenschaft	Median, untere, obere Quartile
ausgeliefert – selbst bestimmt	Ohnmacht	24 (4–66)
ängstlich – angstfrei	Angst	72 (40–94)
bedrückt – unbeschwert	Depression	23 (9–69)
Fixierung ablehnend – akzeptierend	Einsicht	60 (26–93)
wütend – friedfertig	Aggression	37 (19–88)
sehr krank – gesund	Krankheitsgefühl	67 (36–95)

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den IC-Scale-Dimensionen Ohnmacht, Angst, Depression, Einsicht und Aggression und VAS. Die Korrelationen sind negativ, weil ein hoher Score in der IC-Scale für eine starke Ausprägung der Dimension steht, während es in den VAS umgekehrt ist. Korrelation Dimensionen Visuelle Analog-Skalen mit IC-SCALE

Dimension	Spearman Korrelationskoeffizient R	p-Wert
Ohnmacht	-0,53	0,11
Angst	-0,23	0,52
Depression	-0,83	0,005*)
Einsicht	-0,41	0,21
Aggression	-0,51	0,13

*)signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Die diagnostische Verteilung nach ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision) war folgendermaßen:

F0 (Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen): n = 1

F1 (Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, Entzugsdelir): n = 1

F2 (schizophrene Störungen): n = 2, zwei Patienten mit Schizophrenie (1× kataton, 1× paranoid)

F3 (affektive Störungen): n = 4, ein Patient mit einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen und drei Patienten mit einer Manie mit psychotischen Symptomen

F5 (Anorexia nervosa): n = 3

F6 (Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen): n = 1

Tabelle 1 fasst deskriptiv die Antworthäufigkeiten bei n = 12 zu den 20 Fragen der IC-Scale zusammen. Weiters sind die Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der IC-Scale und VAS in den Dimensionen Ohnmacht, Angst, Depression, Einsicht sowie Aggression mit P-Wert ersichtlich. Die höchste Korrelation zeigt sich zwischen zwei Fragen zur Depression in der IC-Scale (Denkhemmung, Gefühlsleere) und der Depressivität (bedrückt) in der VAS.

Der mittlere Summensubscore bei n = 12, während der Fixierung, zu den Dimensionen der IC-Scale war für Ohnmacht 7,3 ($\pm$ 2,1 SD), für Angst 8,2 ($\pm$ 2,3 SD), für Depression 6,5 ($\pm$ 2,7 SD) für Einsicht 8,5 ($\pm$ 2,3 SD) und für Aggression 6,9 ($\pm$ 1,7 SD).

Vier Tage nach Beendigung der Fixierung betrug der mittlere Summensubscore zu den Dimensionen der IC-Scale für n = 36 Patienten für Ohnmacht 6,3 ($\pm$ 1,5 SD), für Angst 7,8 ($\pm$ 2,6 SD), für Depression 6,9 ($\pm$ 2,1 SD) für Einsicht 7,4 ($\pm$ 1,4 SD) und für Aggression 6,6 ($\pm$ 2,4 SD).

Tabelle 2 zeigt deskriptiv die Resultate der VAS für die entsprechenden Eigenschaften. Wie in Spalte 3 ersichtlich, zeigte sich für die Eigenschaften Ohnmacht, Depression und Aggression ein medianer VAS-Score relativ nahe bei VAS 0, was eine starke Ausprägung der negativen Emotionen bedeutet. Mediane VAS-Scores für Angst und Einsicht (Akzeptanz) waren näher bei VAS 100, entsprechend waren die Patienten relativ wenig ängstlich und wenig ablehnend. Weiters fühlten sich die Patienten im Median eher gesund, was für ein eingeschränktes Krankheitsgefühl spricht.

Die Korrelationen zwischen den Summenscores der Dimensionen Ohnmacht (Fragen 1, 6, 8, 17), Angst (Fragen 2, 5, 11, 13), Depression (Fragen 3, 10, 14, 20), Einsicht (Fragen 4, 12, 16, 18) und Aggression (7, 9, 15, 19) der IC-Scale mit den visuellen Analog-Skalen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die VAS Krankheitsgefühl wurde nicht mit der IC-Scale korreliert. Für die Dimensionen Angst und Einsicht besteht lediglich ein schwacher Zusammenhang, Ohnmacht und Aggression zeigten einen moderaten Zusammenhang, eine starke Korrelation konnte für das Item Depression gefunden werden (Abbildung 1).

Im Mittel betrugen die Normwerte T für die Primärskalen zum AMDP-System für Skala 1 (paranoid-halluzinatorisches Syndrom, PARHAL) 52,58 ($\pm$ 9,84 SD), für Skala 2 (depressives Syndrom, DEPRES) 55,83 ($\pm$ 7,55 SD), für Skala 3 (psychoorganisches Syndrom PSYORG) 68,83 ($\pm$ 3,71 SD), für Skala 4 (manisches Syndrom, MANI) 56,83 ($\pm$ 9,65 SD), für Skala 5 (Hostilitätssyndrom, HOSTI) 65,83 ($\pm$ 5,32 SD) und für Skala 7 (apathisches Syndrom, APA) 60,33 ($\pm$ 4,44 SD). Bei den übergeordneten (Ü) Skalen zum AMDP-System betrugen die mittleren Normwerte T für das paranoid-halluzinatorische Syndrom, PARHAL(Ü), 59,58 ($\pm$ 5,07 SD), für das depressive

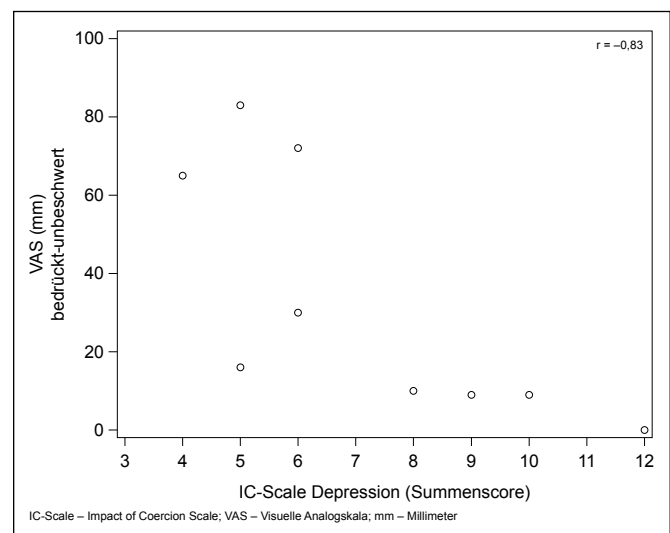


Abbildung 1: Korrelation zwischen der VAS (bedrückt – unbeschwert) und dem Summenscore der Dimension Depression der IC-Scale. Ein hoher Score in der IC-Scale steht für eine starke Ausprägung der Depression, während es in der VAS umgekehrt ist; die Korrelation ist negativ ($r = -0,83$).

Syndrom, DEPRES(Ü), 58,17 ($\pm$ 7,46 SD) und für das psychoorganische Syndrom, PSYORG(Ü), 68,83 ($\pm$ 3,71 SD).

Der CGI-Wert zum Schutzfixierungszeitpunkt betrug bei sämtlichen Patienten 7, der BPRS-Score lag im Mittel bei 61,50 ($\pm$ 10,07 SD).

Alle 12 Patienten wurden während der Fixierung mit Benzodiazepinen behandelt, die mediane Tagesdosis lag bei 44 mg Diazepamäquivalenten (unteres Quartil 27, oberes Quartil 52). Weiters erhielten sämtliche Patienten Antipsychotika, 8 Patienten eine Monotherapie und 4 Patienten eine Kombinationstherapie aus 2 Antipsychotika. Das am häufigsten eingesetzte Antipsychotikum war Quetiapin (n = 6), gefolgt von Haloperidol und Risperidon (jeweils n = 2) sowie Amisulprid, Aripiprazol, Chlorprothixen, Olanzapin und Prothipendyl (jeweils n = 1). Die mediane antipsychotische Tagesdosis lag bei 188 % WHO DDD (Defined Daily Dosage berechnet in Chlorpromazin-Äquivalenten, wobei 300 mg für 100 % stehen), das untere Quartil lag bei 103 % DDD, das obere Quartil bei 333 % DDD. 5 Patienten wurden zusätzlich mit einem Antidepressivum, 7 Patienten mit einer Substanz aus der Klasse der Mood-Stabilizer behandelt.

■ Diskussion

Die diagnostisch heterogene Verteilung des untersuchten Studiensamples geht mit der Realität an akutpsychiatrischen Abteilungen konform. Die relativ lange Fixierungsdauer (Median 142 Stunden) im Vergleich zu Arbeiten von Knutzen [1] (5,6 h, Verteilung 0,03 h bis 385 h) oder Wynn [26] (im Mittel 6 h 20 min, Verteilung 2 h bis 15 h) sowie der Umstand, dass von 47 Patienten nur 12 befragt werden konnten, trägt dem Umstand der Krankheitsschwere an der psychiatrischen IMC Rechnung, die mit einem hohen personellen und apparativen Aufwand an der Schnittstelle von Psychiatrie und somatischer Intensivmedizin operiert [24]. Die meisten Patienten waren aufgrund von mangelnder Orientierung und Kognition oder fehlender Kooperationsfähigkeit im Rahmen der psychiatrischen Grunderkrankung bzw. mitbedingt durch die wegen Agitation indizierte, sedierende Medikation nicht in der Lage, an der Befragung teilzunehmen. Prozentuell konnte nur ein geringer Anteil an Patienten mit F0-, F1- und F2-Diagnosen während der Fixierung erreicht werden, währenddessen Patienten mit F3-, F5- und F6-Diagnosen eher befragt werden konnten. Alle Patienten wurden im Verlauf einer mehrstündigen Fixierung befragt. Die vorliegende Untersuchung darf insofern als Novum und doch ethisch vertretbar angesehen werden, als gegenwärtig gerichtlich angehaltene, fixierte Patienten eingeschlossen und befragt werden konnten – eine Gruppe von Patienten, die üblicherweise aufgrund der Behandlung außerhalb des freien Willens nicht beforscht werden kann. Bisherige Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung konnten lediglich retrospektiv durchgeführt werden, was die Gefahr von Informationsverlust bzw. -verzerrung birgt, weshalb die prospektive Untersuchung zur unmittelbaren Sicht angezeigt ist.

Psychopathologisch geht man bei einem BPRS von im Mittel 61,50 Punkten von schwer kranken Patienten aus [27]. Zwar wurde die „Brief Psychiatric Rating Scale“ primär als Testverfahren für die Schizophrenie entwickelt, die Einschätzung der

Krankheitsschwere auch für andere Diagnosegruppen erschien uns dennoch relevant. Die Krankheitsschwere bestätigte sich auch durch den CGI-Score von 7 bei allen Patienten. Bezüglich der von uns erhobenen T-Werte des AMDP-Systems, die sich auf eine diagnostisch heterogene Stichprobe stationär behandelter psychiatrischer Patienten (n = 2313) zweier psychiatrischer Universitätskliniken (Berlin, München) sowie eine Vielzahl von Referenzwerten, meist aus Psychopharmakastudien, beziehen [28], besteht in unserer kleinen Stichprobe für das paranoid-halluzinatorische Syndrom, das depressive Syndrom und das manische Syndrom eine durchschnittliche Ausprägung. Das psychoorganische Syndrom, das Hostilitätssyndrom und das apathische Syndrom waren jedoch allesamt überdurchschnittlich ausgeprägt. Die deutliche Ausprägung des psychoorganischen Syndroms bei allen Diagnosegruppen dürfte auch durch die Medikation bedingt gewesen sein, da alle Patienten mit Benzodiazepinen behandelt wurden (mediane Tagesdosis: 44 mg in Diazepamäquivalenten). Alle Patienten waren in Erfüllung der Einschlusskriterien örtlich, zur eigenen Person und situativ orientiert, aber im Gedächtnis und im Denken eingeschränkt. Auch dieser Umstand spiegelt sich im erwähnten, hohen Score bezüglich des psychoorganischen Syndroms im AMDP wider.

Wie in einer früheren Studie von Armgart und Kollegen [22] dominierten auch in den von uns untersuchten fixierten Patienten, gemessen anhand VAS, Gefühle von Depression, Ohnmacht und Aggression. In unserer Stichprobe wurde Angst nur in einem geringen Maß angegeben. An dieser Stelle ist kritisch zu erwähnen, dass manche Items, wie Depressivität zum Beispiel, durch eine vorbestehende affektive Störung (in unserem Sample bei n = 4 der Fall) beeinflusst sein könnten. Da es keine Ausgangswerte der Beurteilungsinstrumente vor der Fixierung gibt, kann die Frage einer Änderung der Emotionen durch die Fixierung nicht beantwortet werden. Einsicht und Akzeptanz, ein bekanntes Phänomen im Rückblick auf diverse Zwangsmaßnahmen, konnte auch unter gegenwärtiger Fixierung gezeigt werden. Die Patienten akzeptierten die Zwangsmaßnahme überwiegend (VAS Einsicht im Median 60 mm, wobei 100 mm einer vollständigen Akzeptanz entspräche), obwohl das Krankheitsgefühl der Patienten nur wenig ausgeprägt war (VAS im Median 67 mm, wobei 100 mm völlige Gesundheit angäbe). Die Diskrepanz zwischen wenig Krankheitsgefühl und doch Akzeptanz der Fixierung dürfte teilweise auch durch Ergebnisse der IC-Scale zu erklären sein. Mehr als die Hälfte der Patienten erachteten die Fixierung als Schutzmaßnahme, eine Akzeptanz derselben erscheint deshalb weniger verwunderlich. Die psychiatrische Intensivpflege und Betreuung der Patienten dürfte ein weiterer, wesentlicher Faktor sein, warum relativ wenig Angst empfunden wurde und die Akzeptanz der Zwangsmaßnahme hoch war. Möglicherweise spiegelte die geringe Ablehnung zum Teil auch Resignation wider.

Mit dem von den Autoren neu erstellten Fragebogen zur Einschätzung der gegenwärtigen Befindlichkeit, der IC-Scale, wurde anhand geschlossener Fragen versucht, weitere Details zu erfahren. Bis dato existiert unseres Wissens ein einziger validierter Fragebogen zum Erleben medizinischer Zwangsmaßnahmen aus dem Jahr 2010, die Coercion Experience Scale (CES) [29]. Hier bearbeiteten die Autoren eine ähnliche Fragestellung, die CES mit insgesamt 44 Items (neun zum The-

ma Restriktionen grundlegender Menschenrechte, 35 Items in Bezug auf potentielle Stressoren durch Zwangsmaßnahmen) wurde jedoch lediglich zur Erhebung nach Fixierungen verwendet und schien uns aufgrund der doch höheren Komplexität und Anzahl der Items für eine Erhebung während der Fixierung nicht geeignet.

In der vorliegenden Studie wurden Ergebnisse der selbst entwickelten IC-Scale mit assoziierten VAS korreliert, um eine Verifizierung der abgefragten Gefühlsdimensionen unter Fixierung darstellen zu können. Für die in den VAS am stärksten ausgeprägten Eigenschaften Depressivität, Ohnmacht und Aggression zeigten sich mittlere bis hohe Korrelationen mit den Dimensionen der IC-Scale, während Angst und Einsicht nur in einem geringen Ausmaß korrelierten. In der VAS wird gezielt nach Angst gefragt, während die IC-Scale die „Angst“ in vier verschiedenen Erscheinungsformen abbilden sollte. Dies könnte ein Grund für die schlechte Korrelation sein.

Insgesamt fanden sich für die meisten einzelnen Fragen der IC-Scale relativ schwache Spearman-Korrelationen mit den VAS. Bei einem psychopathologisch dokumentierten, psychoorganischen Syndrom im AMDP besteht die Möglichkeit der Überforderung mit einem 20-teiligen Fragebogen, VAS erscheinen aufgrund des einfacheren Durchführungsprinzips besser geeignet, verfügen aber nur über einen begrenzten Informationsgehalt mit weniger spezifischer und detaillierter Information. Zudem gelten VAS auch bei kognitiv eingeschränkten oder dementen Patienten als die verlässlichste Methode, um beispielsweise Schmerz zu quantifizieren [30]. VAS dürften daher ein adäquates Instrument sein, um Emotionen zu graduieren, selbst bei Patienten, mit denen Kommunikation erschwert ist.

Abgesehen von den Korrelationen lieferte die IC-Scale doch klinisch interessante Informationen über die unmittelbare Wahrnehmung und das Erleben von Fixierung, was anhand einiger ausgewählter Fragen an dieser Stelle diskutiert werden soll. Obwohl an der IMC ein hoher personeller Aufwand etabliert ist, der Angst und Ablehnung lindern sollte, bestand in Bezug auf Aufklärung über die Notwendigkeit der Schutzfixierung ein Defizit, da nur drei der Befragten sich in ausreichendem Maße informiert gefühlt hatten (Ohnmacht, Frage 8). Interessanterweise sahen sämtliche Patienten trotz Fixierung Möglichkeiten zur Selbstbestimmung (Ohnmacht, Frage 17), nur zwei Patienten fühlten sich vom behandelnden Personal in ihrer Intimsphäre sehr verletzt (Ohnmacht, Frage 6), andererseits fühlten sich 6 Patienten „wie gelähmt“. Die Mehrheit der Patienten gab gleichzeitig in der VAS zur Ohnmacht an, dass sie sich eher ausgeliefert fühlen (Median 24 mm). Trotz anxiolytischer und antipsychotischer Medikation bei allen Patienten erschien innere Unruhe für die meisten Patienten deutlich vorhanden (Angst, Frage 11), ein Umstand der vermutlich mit einem hohen Leidensdruck einhergeht.

Betrachtet man die Fragen zur Einsicht genauer, muss vor allem Frage 16 (Halten Sie die Fixierung für unnötig?) als kritisch angesehen werden, da eine Verneinung für Patienten mit hohem psychopathologischen Score in Richtung Psychoorganizität wenig zielführend erscheint. Interessant ist, dass 11 von 12 Patienten die Frage nach Gefährdung anderer (Frage 12) sehr bejahten, die Selbstgefährdung an sich jedoch dichotom beurteilt

wurde (Frage 4), vermutlich weil sich die Patienten teilweise gesund fühlten, wie die VAS zeigt. Gemäß den Patientenakten erfuhren hingegen alle Patienten Beschränkungen aufgrund von Selbstgefährdung, nur ein Patient wurde aufgrund von zusätzlicher Fremdgefährdung fixiert. In Zusammenschau mit den übrigen Ergebnissen lässt sich an dieser Stelle der wesentliche Schluss ziehen, dass die Patienten aufgrund der Wahrnehmung, sie könnten andere gefährden, die Fixierung und die damit verbundene Ausgeliefertheit mehrheitlich akzeptierten und deshalb auch weniger Angst empfanden. Weiters zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie von Mielau und Kollegen aus dem Jahr 2016 [31], dass Patienten im Falle von Fremdgefährdung eine Fixierung gegenüber anderen Zwangsmaßnahmen bevorzugen.

Die vorliegenden Daten stammen aus einer psychiatrischen IMC mit einer guten personellen Ausstattung, auf 2 Patienten kommt tagsüber eine Pflegeperson. In der Literatur existieren Konzepte zur Senkung von Zwangsmaßnahmen, um Traumatisierung und Folgestörungen, wie reduzierte Adhärenz, von Patienten zu vermeiden [32], wie eine gute Stationsatmosphäre [33] und Vermeidung von Crowding [8, 9] sowie Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenorientierung [34] und Shared Decision Making [9, 33] oder Selbstreflexion im Team bzw. eine kontextabhängige Interpretation von Aggression [32, 35], die nach Möglichkeiten umzusetzen sind. Selbst in Österreich sind ideale Bedingungen, vor allem bezüglich Personaldichte und Platzangebot, in vielen Versorgungskrankenhäusern nur begrenzt vorhanden, Zwangsmaßnahmen stehen in vielen psychiatrischen Kliniken an der Tagesordnung. Shared-Decision Making lässt sich bei psychiatrischen Patienten, die nicht einsichts- und urteilsfähig sind, kaum umsetzen. Prinzipiell sind auch Störungen, deren Symptomatik in der Quantität und Qualität stark schwanken, wie beim Delir oder impulsiver Persönlichkeitsstörung, verlässlichen Vereinbarungen gegenüber schwer zugänglich. Darüber hinaus gibt es als gesetzeskonforme Kontrollinstanz die Patientenanwaltschaft und das Unterbringungsgericht, die über jede Art von Beschränkung laufend informiert sind und regelmäßig in eigenen Verhandlungen die Zulässigkeit überprüft.

Rund um die Diskussion über Verbesserungen und Reduktion von freiheitsbeschränkenden Maßnahmen darf der Aspekt des subjektiven Erlebens, der in dieser Studie beleuchtet wurde, nicht vernachlässigt werden.

Als Limitationen der Studie sind einerseits die kleine Stichprobe mit Selektionsbias, da von 47 fixierten Patienten nur 12 befragt werden konnten, sowie die diagnostische Inhomogenität der untersuchten Patienten zu nennen. Die hier getroffenen Aussagen sind somit nur auf die Population jener fixierten Patienten verallgemeinerbar, die orientiert und freiwillig befragt werden konnten, und lassen sich nicht automatisch auf die gesamte Gruppe fixierter Patienten an psychiatrischen Kliniken übertragen. Um den Selektionsbias zu schmälern, wurde die IC-Scale jenen 36 Patienten, die sich vier Tage nach Beendigung der Fixierung an diese erinnern konnten, vorgelegt. Statistische Berechnungen sind bei unterschiedlich großen Fallzahlen dieser Art nicht zielführend, numerisch zeigten sich jedoch annähernd dieselben Ergebnisse. Die IC-Scale ist nicht validiert, ihre Dimensionen sind zudem insoweit hypothe-

tisch, als dass sie nicht faktorenanalytisch abgeleitet wurden, sondern von den Autoren gesetzt wurden. Insgesamt hat die Studie somit zum Teil den Charakter eines Vortests.

■ Relevanz für die Praxis

Trotz vorherrschend negativer Gefühle während der Zwangsmaßnahme war Angst wenig ausgeprägt und die Patienten akzeptierten die Fixierung zumeist. In unserem schwer kranken Patientenkollektiv ist die VAS als Messinstrument valider als der 20-Item-Fragebogen, weil sie die untersuchten Emotionen explizit ansprechen und damit sicher das zu messende Gefühl repräsentieren. Depressivität zeigte die beste Korrelation zwischen VAS und Fragebogen.

■ Danksagung

Der besondere Dank gebührt den diplomierten Gesundheits- und Krankenschwestern (DGKS) bzw. Krankenpflegern (DGKP) der psychiatrischen Intensivüberwachungsstation, die wesentlich zur ganzheitlichen Besserung unserer Patienten beitragen. Im wissenschaftlichen Kontext hat insbesondere Herr DGKP Christian Oppel mit seinen 2002 durchgeführten Interviews geholfen. Weiters danken wir den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen Michaela Amering, Gerlinde Pöhacker und Simon Grisold für die Anregungen zum selbstentworfenen Fragebogen.

Literatur:

1. Knutzen M, Bjorkly S, Eidhammer G et al. Mechanical and pharmacological restraints in acute psychiatric wards—why and how are they used? *Psych Res* 2013; 209: 91–7.
2. Steinert T, Schmid P, Arbeitskreis zur Prävention von Gewalt und Zwang LdP-EB-W. [Coercive measures in psychiatric clinics in Germany: current practice (2012)]. *Nervenarzt* 2014; 85: 62–9.
3. Steinert T, Arbeitskreis zur Prävention von Gewalt und Zwang in der P. [After 200 years of psychiatry: are mechanical restraints in Germany still inevitable?]. *Psych Prax* 2011; 38: 348–51.
4. Soininen P, Putkonen H, Joffe G et al. Methodological and ethical challenges in studying patients' perceptions of coercion: a systematic mixed studies review. *BMC Psych* 2014; 14: 162.
5. Steinert T, Zinkler M, Elsasser-Gaissmaier HP et al. [Long-Term Tendencies in the Use of Seclusion and Restraint in Five Psychiatric Hospitals in Germany.]. *Psych Prax* 2014; DOI: 10.1055/s-0034-1370174
6. Mayoral F, Torres F. Use of coercive measures in psychiatry. *Act Espan Psiqu* 2005; 33: 331–8.
7. Raboch J, Kalisova L, Nawka A et al. Use of coercive measures during involuntary hospitalization: findings from ten European countries. *Psych Serv* 2010; 61: 1012–7.
8. van der Schaaf PS, Dusseldorp E, Keuning FM et al. Impact of the physical environment of psychiatric wards on the use of seclusion. *Br J Psych* 2013; 202: 142–9.
9. Bak J, Zoffmann V, Sestoft DM et al. Mechanical restraint in psychiatry: preventive factors in theory and practice. A Danish-Norwegian association study. *Pers Psych Care* 2014; 50: 155–66.
10. Flammer E, Steinert T, Eisele F et al. Who is Subjected to Coercive Measures as a Psychiatric Inpatient? A Multi-Level Analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013; 9: 110–9.
11. Martin V, Kuster W, Baur M et al. [Incidence of coercive measures as an indicator of quality in psychiatric hospitals. Problems of data recording and processing, preliminary results of a benchmarking study]. *Psych Prax* 2007; 34: 26–33.
12. Chien WT, Chan CW, Lam LW et al. Psychiatric inpatients' perceptions of positive and negative aspects of physical restraint. *Pat Educ Couns* 2005; 59: 80–6.
13. Sibitz J, Scheutz A, Lakeman R et al. Impact of coercive measures on life stories: qualitative study. *Br J Psych* 2011; 199: 239–44.
14. Holmes D, Kennedy SL, Perron A. The mentally ill and social exclusion: a critical examination of the use of seclusion from the patient's perspective. *Iss Ment Health Nurs* 2004; 25: 559–78.
15. Soininen P, Valimäki M, Noda T et al. Secluded and restrained patients' perceptions of their treatment. *Int J Ment Health Nurs* 2013; 22: 47–55.
16. Stone AA. Overview: the right to treatment—comments on the law and its impact. *Am J Psych* 1975; 132: 1125–34.
17. Kaltiala-Heino R, Laippala P, Salokangas RK. Impact of coercion on treatment outcome. *Int J Law Psych* 1997; 20: 311–22.
18. Owen GS, David AS, Hayward P et al. Retrospective views of psychiatric inpatients regaining mental capacity. *Br J Psych* 2009; 195: 403–7.
19. Chuang YH, Huang HT. Nurses' feelings and thoughts about using physical restraints on hospitalized older patients. *J Clin Nurs* 2007; 16: 486–94.
20. Merineau-Cote J, Morin D. Restraint and seclusion: the perspective of service users and staff members. *Journal of applied research in intellectual disabilities: JARID* 2014; 27: 447–57.
21. Meise U, Frajo-Apor B. [The „subjective aspects“ of restraint and violence in psychiatry]. *Psych Prax* 2011; 38: 161–62.
22. Armgart C, Schaub M, Hoffmann K et al. [Negative emotions and understanding – patients' perspective on coercion]. *Psych Prax* 2013; 40: 278–84.
23. Fugger G, Gleiss A, Baldinger P et al. Psychiatric patients' perception of physical restraint. *Act Psych Scand* 2016; 133: 221–31.
24. Winkler D, Naderi-Heiden A, Strnad A et al. Intensive care in psychiatry. *Eur Psych* 2011; 26: 260–4.
25. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 2007; 4: 28–37.
26. Wynn R. Psychiatric inpatients' experiences with restraint. *J Forens Psychiatry & Psychology* 2004; 15: 124–44.
27. Leucht S, Engel RR, Davis JM et al. Equipercentile linking of the Brief Psychiatric Rating Scale and the Clinical Global Impression Scale in a catchment area. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 501–5.
28. Scharfetter C, Das A. AMDP. Klinische Interviews und Ratingskalen 2004, DOI: 34.
29. Bergk J, Flammer E, Steinert T. „Coercion Experience Scale“ (CES)—validation of a questionnaire on coercive measures. *BMC Psych* 2010; 10: 5.
30. Bornemann-Ciment H, Wejbor M, Michaeli K et al. [Pain assessment in patients with dementia]. *Nervenarzt* 2012; 83: 458–66.
31. Mielau J, Altunbay J, Heinz A et al. [Coercive Interventions in Psychiatry: Prevention and Patients' Preferences]. *Psych Prax* 2016; DOI: 10.1055/s-0042-105861
32. Lang UE, Walter M, Borgwardt S et al. [About the Reduction of Compulsory Measures by an „Open Door Policy“]. *Psych Prax* 2016; 43: 299–301.
33. Boumans CE, Egger JI, Souren PM et al. Nurses' decision on seclusion: patient characteristics, contextual factors and reflexivity in teams. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2012; 19: 264–70.
34. Espinosa L, Harris B, Frank J et al. Milieu improvement in psychiatry using evidence-based practices: the long and winding road of culture change. *Arch Psych Nurs* 2015; 29: 202–7.
35. Lebowitz MS, Ahn WK. Effects of biological explanations for mental disorders on clinicians' empathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 17786–90.

■ Interessenkonflikte

Ohne Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit hat R. Frey Vortragshonorare von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly und AOP Orphan erhalten.

Ohne Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit hat S. Kasper Forschungsunterstützung von Eli Lilly, Lundbeck A/S, Bristol-Myers Squibb, Servier, Sepracor, GlaxoSmithKline, Organon erhalten und hat als Berater bzw. im Advisory Board für AstraZeneca, Austrian Sick Found, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lundbeck A/S, Pfizer, Organon, Sepracor, Janssen, und Novartis fungiert und die Organisation von Referenten für AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck A/S, Servier, Sepracor und Janssen unterstützt.

M. Aigner, G. Fugger und A. Gleiß geben keine Interessenkonflikte an.

Dr. med. univ. Gernot Fugger



Geboren 1984. 2004–2010 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien, ab 2010 Doktoratsstudium der medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Wien. Von 2010–2012 Turnusarzt in Wien und Niederösterreich, anschließend Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin am Universitätsklinikum Tulln sowie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien.

Abilify Maintena®

Freiheit schenken – von Anfang an.



Bei Schizophrenie

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze

- **Signifikante Reduktion von Rezidiven^{(a)1,4} und Hospitalisierungen^{(b)2}**
- **Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,4}**
- **Überlegene Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Paliperidonpalmitat⁵**
- **Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Aripiprazol oral^{3,4}**

EINMAL MONATLICH

 **Abilify Maintena®**
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

400MG

Ein ganzer Monat voller Leben

Fachkurzinformation siehe Seite 19

¹ Kane JM et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(5):617-24

² Kane JM et al. J Med Econ 2013; 16 (7):917-925.

³ Fleischhacker WW et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:171-176

⁴ Fleischhacker WW et al. Br J Psychiatry 2014;205:135-144.

⁵ Naber D et al. Schizophren Res 2015;168:498-504

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



Therapeutische Haltung als Zugang zur Psychotherapie für Menschen mit schizophrenen Psychosen und die Notwendigkeit einer Modifikation der psychodynamischen Behandlungstechnik

D. von Haebler

Kurzfassung: Psychotherapie für Menschen mit Psychosen: Für die einen eine dringende Notwendigkeit, für die anderen nach wie vor ein Widerspruch. Wo steht die Psychotherapie für diese oft komplex psychisch kranken Menschen – wer befürwortet, wer bekämpft, wer negiert diesen Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts? Und: Wie kann es uns gelingen, Vorurteilen, die große Tradition haben, zu begegnen? Trotz eindeutiger Leitlinienempfehlung zur Psychotherapie in allen Phasen einer schizophrenen Psychose stellt Psychotherapie von Menschen mit Psychosen immer noch eine Seltenheit dar. Nach einem Eingehen auf mögliche Gründe der aktuellen Situation konzentriert sich der Artikel auf Möglichkeiten und Notwen-

digkeiten in der Beziehungsgestaltung und auf das Werkzeug in der Psychotherapie von Menschen mit Psychosen.

Schlüsselwörter: Psychose, Schizophrenie, Psychodynamik, Psychotherapie, therapeutische Haltung

Abstract: Psychotherapy for people with schizophrenic psychosis – a modified psychodynamic approach. Psychotherapy for people with psychosis: For some an urgent need, for others still a contradiction. What is the current situation of psychotherapy for this group of complex mentally ill? Who supports, who negotiates psychotherapy as a part of an over-

all treatment plan? And how can we overcome prejudices about schizophrenia? Despite clear recommendation for psychological intervention during all phases of psychosis in international guidelines, psychotherapy for these people is still rare. After addressing possible reasons for the current situation, the article focuses on the possibilities and necessities in building up and designing a working alliance, as well as introducing a toolbox for psychotherapy for people with psychosis. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (1): 28–32.**

Keywords: psychosis, schizophrenia, psychodynamics, psychotherapy, therapeutic attitude

■ Einleitung

In der Versorgung von Menschen, die an einer schizophrenen Psychose leiden, gehört die psychotherapeutische Behandlung immer noch zu einer Seltenheit. Dabei geben international anerkannte Leitlinien (z. B. NICE) vor, dass die psychotherapeutische Behandlung in jeder Erkrankungsphase und bei jedem Schweregrad einer psychotischen Erkrankung indiziert ist [1].

In der aktuellen Versorgung findet man stattdessen fast so etwas wie eine Zweiteilung: Menschen mit einer schizophrenen Psychose sind entweder akut exazerbiert in einer Klinik „untergebracht“ und werden medikamentös „eingestellt“, um möglichst rasch wieder entlassen zu werden. Oder sie befinden sich im Betreuungssektor, in welchem ihnen als komplexe Fälle oft 7 h/Woche eine 1:1-Betreuung zur Verfügung steht. In beiden Fällen fristet die Psychotherapie ein ektopisches Dasein und ihre notwendige Integration in einen Gesamtbehandlungsplan erscheint nicht unterstützt.

Es gibt seit einiger Zeit zunehmend Modelle, die eine sektorübergreifende Behandlung ermöglichen, um solche Missstände aufzulösen. Doch all diese Bemühungen münden nicht in einer selbstverständlichen Implementierung von Psychotherapie für Patienten, denen diese Therapie nicht nur zusteht, sondern für welche die Psychotherapie zudem auch eine Senkung der Wiedererkrankungsrate bedeutet und für einen funktiona-

len individuellen Umgang mit der Psychose im eigenen Leben sorgen kann. Erklärtes Ziel muss also der selbstverständliche und erleichterte Zugang zu einer leitliniengerechten psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans für Menschen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis sein.

Die Psychotherapie von Menschen mit psychotischen Erkrankungen war auch als Krankenkassenleistung in Deutschland bis vor zwei Jahren noch nicht vorgesehen, was nicht nur dem aktuellen Wissenstand widerspricht, sondern auch zu einer Lücke in der Psychotherapieausbildung führte. Ein Mangel an Forschung kommt bis heute hinzu: In den letzten 40 Jahren wurde die Psychotherapieforschung im psychodynamischen Bereich vernachlässigt, so dass hier das Wissen personengebunden statt evidenzbasiert ist. Eine Empfehlung in den Leitlinien fehlt für die psychodynamische Therapie demzufolge vollständig.

2011 wurde in Berlin ein Dachverband deutschsprachiger Psychosen-Psychotherapie gegründet, auch mit dem erklärten Ziel, diese Forschungslücke zu schließen. Hierzu wurde an die konzeptuelle Tradition von Mentzos und Benedetti angeknüpft, die die schizophrenen Psychosen nicht als defizitär beschrieben, sondern der Psychose eine Funktion zuwiesen. Es wurde ein Werkzeugkasten erstellt [2], der vorläufig anstelle eines Manuals eingesetzt werden kann [3]. Als Forschungsgrundlage und als Handbuch für alle psychodynamisch arbeitenden Psychosetherapeuten erfolgte schliesslich die Veröffentlichung eines Manuals zur psychodynamischen Psychotherapie der Schizophrenien [4]. In diesem Manual wird unter anderem der Zugang, das in Beziehung treten und die notwendige Haltung auch für Nicht-Psychotherapeuten beschrieben. Diese Personen sind häufig die

Eingelangt am 25.04.2017, angenommen am 17.07.2017

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dorothea von Haebler, D-10555 Berlin, Stromstraße 1, E-mail: dorothea.vonhaebler@charite.de

entscheidenden Kontaktpersonen im Team, um den Zugang zu einer psychotherapeutischen Behandlung zu bahnen.

Die Inhalte dieses Artikels, falls nicht anders gekennzeichnet, stammen aus dem Manual für modifizierte psychodynamische Psychosentherapie für Menschen mit Psychosen [4].

■ Patienten und Methoden

In psychiatrischen Kliniken mit einem Versorgungsauftrag machen Menschen mit Psychosen 30–60 % der Akutaufnahmen aus, ca. 20 % kommen mit einer ICD-10-Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis. Wobei, wie bereits angedeutet, die Psychopharmakologie als primäre Behandlungsmethode die Akuttherapie bestimmt. Psychotherapie spielt häufig nur eine untergeordnete Rolle.

In der ambulanten Versorgung sieht es ähnlich aus: So machen Sucht, organische Erkrankungen und Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zusammen nicht einmal ein Prozent der krankenkassenfinanzierten Psychotherapien in Deutschland aus [5]. Neben vielen krankheitsimmanen Gründen, die Menschen mit Psychosen daran hindern, eine Psychotherapie zu beginnen, spielen auch die in der Einleitung genannten versorgungspolitischen Gründe dafür eine entscheidende Rolle.

■ Psychotherapeutische Behandlungstechnik und ihre Hintergründe

Das psychodynamische Interesse an Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis hat eine lange Tradition. Auch Sigmund Freud setzte sich mit der Behandlung von Menschen mit Psychosen auseinander, wobei Psychosen für ihn eine Reaktion auf die Konfrontation mit einer für den Betroffenen unerträglichen Realität darstellten. Freud selbst stand der psychotherapeutischen Behandlung von Menschen mit Psychosen kritisch gegenüber, da er ihnen die Fähigkeit zur Übertragung absprach. In späteren Schriften formulierte er, dass diese Behandlung wohl doch möglich, das Werkzeug zu diesen Behandlungen aber noch nicht entwickelt sei.

Von Paul Federn über Melanie Klein, Donald Winnicott und Wilfried Bion setzten sich viele Psychoanalytiker sowohl theoretisch als auch praktisch mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis auseinander. Im theoretischen Verständnis der Psychosen formte sich immer mehr die Idee eines zugrunde liegenden schwerwiegenden intrapsychischen Konflikts.

Stavros Mentzos formulierte diesen Konflikt weiter aus. Für ihn liegt schizophrenen Erkrankungen ein unlösbarer Konflikt zwischen selbstgerichteteten und objektgerichteten Tendenzen zu Grunde. Er war der Auffassung, dass die Aufrechterhaltung der eigenen Identität nur um den Preis einer völligen Beziehungslosigkeit möglich sei, welche ihrerseits identitätsbedrohend ist. Objektbeziehungen auf der anderen Seite bedrohen das Ich mit dem Verlust der Identität durch Verschmelzung (Vernichtung durch Fusion). Damit schließen sich Ichgefühl und Beziehung wechselseitig aus. Aufgrund der Unlösbarkeit spricht Mentzos anstelle eines Konfliktes von einem Dilemma: dem schizophrenen Identitätsdilemma [6].

Die Annahme eines solchen Dilemmas, welches mit der Schizophrenie inhärenten Ich-Störungen einhergeht, führt dazu, dass Modifikationen in der psychodynamischen (d.h. psychoanalytischen und tiefenpsychologischen) Behandlung von Menschen mit Psychosen notwendig werden.

Zum einen ist im Rahmen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis die Verarbeitung und Strukturierung der Realität durch die integrative Instanz (das Ich) sehr instabil. Das zeitliche Erleben ist verändert, die „subjektive Zeit“ gestört und die Fähigkeit zu symbolisieren, respektive Erlebtes adäquat zu repräsentieren, kann zeitweise nicht geleistet werden. Das heißt, dass das Erleben von Bedeutungen und Eindrücken bei Menschen mit Psychosen stark vermindert bzw. extrem gesteigert sein kann. Hinzu kommt, dass bei Menschen mit Psychosen tiefgreifende Schwierigkeiten im interpersonellen Austausch bestehen, also auf Ebene des Beziehungserlebens und -verhaltens (Identitätsdilemma). Zudem können Affekte häufig nicht als der eigenen Person zugehörig verortet und erlebt werden (intrapsychisches Dilemma). Diese von Stavros Mentzos erstmalig beschriebenen Dilemmata liegen dem zugrunde, was sich als psychotische Symptomatik äußern kann und sind – anders als bereits repräsentierte Konflikte – vorerst nicht durch Einsichtsprozesse erreichbar. Es ist demnach notwendig, sich zunächst jener Behandlungstechniken zu bedienen, welche versuchen, das Ich soweit wie möglich zu reorganisieren, das Erleben zu strukturieren und die intrapersonellen wie intrapsychischen Dilemmata abzumildern. Erst mit Abmilderung dieser dilemmatischen Konstellationen wird das psychotherapeutische Arbeiten auf die sonst übliche, einsichtsorientierte Verfahrensweise überhaupt möglich.

Während die verhaltenstherapeutische Behandlung von Menschen mit Psychosen bereits manualisiert beschrieben ist [7], fehlte dies für die psychodynamische Behandlungstechnik bisher, nicht zuletzt aus der Annahme heraus, dass sich die psychodynamische Vorgehensweise nicht manualisieren ließe.

■ Forschungsstand

In den NICE-Guidelines wurde bis 2014 kognitive Verhaltenstherapie und Familientherapie empfohlen, der psychodynamischen Psychotherapie kommt aufgrund fehlender Studien mit dem erfordernten Studiendesign kein Evidenzgrad zu. Eine Reihe paradigmwechselnder Studien führte zu einer offeneren Formulierung der Leitlinien: Nach der Feststellung, dass die RCT-Studien der kognitiven Verhaltenstherapie nicht dem aktuellen Standard entsprachen [8], sank der Evidenzgrad der KVT. Die Empfehlung in den NICE-Guidelines wurde zu einer allgemeineren Empfehlung einer psychologischen Behandlung in allen Phasen der Erkrankung geändert [9].

Nicht randomisiert kontrolliert, aber als patientenreiche ($n = 269$), prospektive, multizentrische Studie konnte Rosenbaum [10] eine signifikante Symptomreduktion durch psychodynamische Psychotherapie nach 24 Monaten zeigen. Diese Studie fand aufgrund des Designs keinen Eingang in die Leitlinien. Des Weiteren konnte in einem Piloten von Morrison et al. [11] gezeigt werden, dass die Effektstärke der alleinigen psychotherapeutischen (KVT-) Behandlung von Menschen

mit schizophrenen Erkrankungen gleich groß ist wie die Effektivität alleiniger psychopharmakologischer Behandlung. Zusammengefasst spricht dies neben weiterer Forschung für einen nachgewiesenen Effekt der psychotherapeutischen Behandlung in allen Phasen der Erkrankung, auf welche bei solch komplexen psychischen Erkrankungen nicht verzichtet werden darf. Darüber hinaus scheinen je nach Fokus und theoretischer Ausrichtung unterschiedliche Psychotherapieverfahren unterschiedliche Therapieeffekte zu erzielen. Turner [12] schließt, dass die Unterschiede dieser Effekte jedoch nicht „groß“ im statistischen Sinne sein werden.

Die Forschungslücke ist eminent: Die psychodynamischen Verfahren wurden in den vergangenen Dekaden nicht nach geltenden Forschungsstandards untersucht. Beschriebene Behandlungserfolge in der Praxis im Zusammenhang mit den zitierten Untersuchungen lassen auf eine verfahrensspezifische Wirksamkeit zu definierender Parameter hoffen. Diese herauszufinden und zu definieren, könnte ein integratives Denken stärken, welches dann wiederum ermöglicht, dass wirksame Methoden passend zu Situation und Individuum eingesetzt und kombiniert werden können.

Ein Versuch, diese Forschungslücke zu schließen, ist, das Manual für psychodynamische Psychosentherapie im Rahmen einer prospektiven, einfach verblindeten, randomisiert kontrollierten Wirksamkeitsstudie (MPP-S) einzusetzen.

■ Theoretisches Modell der psychodynamischen Psychotherapie

Aus psychodynamischer Sicht wird davon ausgegangen, dass die Schizophrenie eine Beziehungsstörung darstellt. Es wird von einer dilemmatischen Konstellation in der Regulation von Nähe und Distanz, Autonomie und Abhängigkeit, sowie selbstbezogener und objektbezogener Tendenzen ausgegangen [13–15]. Das Aufnehmen von nahen Beziehungen bedeutet in solch einem Fall eine als existentiell erlebte Identitätsbedrohung, eine Zerrissenheit zwischen unlösbaren Alternativen. Gelingt es in einer Psychotherapie, eine Modellerfahrung anzubieten, kann dies zu einer tragenden therapeutischen Beziehung führen und es wird eine gemeinsame biographische Exploration, eine Rekonstruktion der Vorgeschichte und das Erforschen eventueller Hintergründe möglich. Mit dieser Rekonstruktion wird eine narrative Integration des Rekonstruierten in die persönliche Biographie möglich und kann in das Selbst integriert und ohne Ich-Zerfall erlebt werden. Der psychotische Mechanismus verliert an dieser Stelle seine Notwendigkeit.

Die Linderung des beschriebenen „schizophrenen Dilemmas“ kann vor allem, so das Modell der modifizierten psychodynamischen Psychosentherapie, innerhalb der therapeutischen Beziehung in Echtzeit gelingen. In der Therapie geht es darum, eine Modellerfahrung zu machen, deren Ziel es ist, die unspezifischen, traumatischen, apokalyptischen Ängste und somit auch die dilemmatischen Konstellationen abzumildern und diese korrektive Erfahrung zu ermöglichen, ohne die dilemmatische Konstellation zu wiederholen. Foci in der Beziehungsarbeit sind vor allem die Stärkung der Mentalisierungsfähigkeit [16] und der Emotionsverarbeitung, wodurch eine

kognitiv-emotionale Reintegration von (inneren und äußeren) Erfahrungen ermöglicht werden soll.

■ Therapeutische Haltung und Beziehungsarbeit

Zum Aufbau einer wirksamen therapeutischen Beziehung zu Menschen mit der beschriebenen Beeinträchtigung in der Kontakt- und Beziehungsgestaltung ist eine besondere Haltung notwendig. Eine mögliche Haltung wird hier zusammenfassend beschrieben. [17]. Wichtig ist hierbei, dass Therapeut und Patient (bzw. Therapeut und Team) eine gemeinsame Arbeit beginnen, bei der jeder der beiden auf den jeweils anderen angewiesen ist. Nur durch eine Begegnung in gegenseitigem Respekt kann der Patient sich ausreichend geschützt fühlen und das Setting wie auch das Therapieangebot annehmen, wodurch dann die spezifische psychotherapeutische Behandlung erfolgen kann. Eine gelungene Haltung ist demnach als Mischung aus intensivem, nicht-intrusivem Einfühlen und respektvoller Distanz zu verstehen. Perspektive und Hoffnung und somit auch das Verfügen über wirksame Behandlungsmethoden spiegeln sich in der Haltung des Psychotherapeuten wieder.

■ Merkmale der genannten spezifischen psychotherapeutischen Haltung

Es soll nun genauer auf die einzelnen Aspekte einer solchen therapeutischen Haltung eingegangen werden. Hierbei sind fünf Begriffe definiert, die eine solche Haltung umschreiben.

Offenheit: Verzicht auf genaue Pläne und Ziele – Offenheit für unerwartete Entwicklungen

In der Begegnung mit Menschen mit Psychosen sollte der Therapeut bewusst auf von ihm definierte Ziele verzichten. Es geht nicht darum, den Patienten zu etwas zu bewegen, was dem Therapeuten gerade wichtig erscheint, sondern offen zu sein für die Bedürfnisse, drängenden Fragen, unerwartete Ideen, Entwicklungen und Berichte des Menschen mit Psychose. Häufig bedingt die fast immer begrenzte Zeit des Therapeuten ein Effektivitätsdenken, was planerisch vorausdenkt und diesen im Vorfeld Ziele definieren lässt. Allein dieses Ansinnen kann den therapeutischen Raum zunichte machen. Eine so beschriebene Offenheit ermöglicht erst die Begegnung mit einem Menschen mit Psychose. Die Einengung durch eine Erwartung, eine Vorstellung oder auch nur einen Wunsch hingegen lässt den Kontakt unter Umständen sofort abbrechen.

Festigkeit: den äußeren Druck auf Patienten vermindern und das Benennen und Einhalten eines Settings

Menschen mit Psychosen sind häufig sehr hohem inneren wie äußeren Druck ausgesetzt. In der Verringerung dieses Drucks liegt deshalb eine Chance für den Aufbau einer positiven Beziehung. Rahmenbedingungen zu benennen, bedeutet in diesem Zusammenhang nicht, zusätzlichen Druck aufzubauen, sondern häufig das Gegenteil: wenn dabei nämlich ein geschützter Raum und Rahmen angeboten wird, den der Mensch mit Psychose aufsuchen und annehmen kann, wenn er das vermag und will. So kann ein Therapeut seine Bereitschaft zeigen, einen Raum zur Verfügung zu stellen, in dem sich der Patient auf das interpersonelle Wagnis der Therapie einlassen

kann. Darüber hinaus signalisiert ein definiertes Setting Respekt vor und Interesse am Psychosebetroffenen – ein Angebot kann schließlich auch ausgeschlagen werden, was im Übrigen bereits als Kontaktgestaltung verstanden werden kann. Erst eine konsequente Haltung des Therapeuten führt dazu, dass der Mensch mit Psychose sich ausreichend sicher fühlt, solch ein Angebot anzunehmen.

Authentizität: die Rolle des Wissenden verlassen

Authentisch ist es, die Position des Wissenden und Überlegenen zu relativieren. Das Einnehmen einer starren Rolle kann die sensible Beziehung zu diesen Menschen sofort abbrechen lassen und weiteren Kontakt verhindern oder erschweren. Als therapeutische Eigenschaft gefragt ist hier die Fähigkeit, dem anderen ein menschliches Gegenüber zu sein. Gefühle der Ohnmacht oder unausgesprochene Fragen dürfen aufseiten des Therapeuten durchaus existieren, sie müssen jedoch reflektiert werden.

Neugierde: vorsichtig und unaufdringlich – Interesse am tatsächlichen Geschehen

Die hier genannte Neugierde unterscheidet sich deutlich von dem Abfragen eines Fragenkataloges. Spricht der Patient beispielsweise nicht, so können es Handlungen oder Äußerlichkeiten sein, die mit Geduld und Vorsicht klärend erfragt werden könnten. Es geht um das Signalisieren von spürbarem Interesse an dem tatsächlichen Geschehen, sowie um einen Weg zum Verständnis unverstandenen Erlebens, häufig auch für den Betroffenen.

Selbstfürsorge

Supervision, Intervention und/ oder die Arbeit in einem Team, wenn vorhanden, sind unbedingt notwendig. Der Therapeut muss auch in schweren Zeiten der Therapie etwas abgewinnen können – nach Winnicott: „to keep alive, to keep awake, to keep sane“. Dies steht ganz im Sinne einer häufig der Komplexität der Psychosepatienten Rechnung tragenden, länger andauernden psychotherapeutischen Beziehung.

Seit Jahren ist die Stellung und Notwendigkeit der psychotherapeutischen Behandlung im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans für Menschen mit einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bekannt. Zur Implementierung können die hier beschriebenen Zugänge, Haltung und Techniken behilflich sein.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guideline 178. NICE, London 2014.
2. Lempa G, von Haebler D. Werkzeugkasten des psychodynamischen Psychotherapeuten. Psychotherapeut 2012; 57: 495–504.
3. Lempa G, Montag C, von Haebler D. Auf dem Weg zum Manual des psychodynamischen Psychotherapeuten. Psychotherapeut 2013; 58: 327–38.
4. Lempa G, von Haebler D, Montag C. Psychodynamische Psychotherapie der Schizophrenen. Ein Manual. Psycho-sozialverlag, Gießen, 2016.
5. Gallas C, Kächele H, Kraft S, Kordy H, Puschner B. Inanspruchnahme, Verlauf und Ergebnis ambulanter Psychotherapie. Psychotherapeut 2008; 53: 414–23.
6. Mentzos S. Lehrbuch der Psychodynamik. Die Funktion der Dysfunktionalität psychischer Störungen. 7. Aufl. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 2015.
7. Klingberg S, Hesse K. Stationäre Evidenzbasierte Psychotherapie Bei Psychosen: Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Praxismanual. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 2014.
8. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. Br J Psychiatr 2014; 204: 20–9.
9. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014; 348: g1173.
10. Rosenbaum B, Harder S, Knudsen P, Køster A, et al. Supportive psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for first-episode psychosis: two-year outcome. Psychiatry 2012; 75: 331–41.
11. Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: A sin-

■ Relevanz für die Praxis

Pharmakotherapie ist bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis praktizierter Alltag. Diese verspricht raschen (Teil-) Erfolg, kann aber, so die neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse [18, 19], nicht als ausreichendes Therapieangebot gesehen werden. Um das Versorgungsangebot für Menschen mit Schizophrenien nachhaltiger zu gestalten, werden zusätzlich zur Pharmakotherapie ausreichend passende psychotherapeutische Angebote benötigt [20].

Die beschriebene Haltung erleichtert den so häufig psychosebedingt erschwerten Zugang zu Menschen mit Psychosen. Sie ermöglicht darüber hinaus eine respektvolle Zusammenarbeit der Verfahren der biologischen wie auch der psychotherapeutischen Medizin. Der therapeutische Ansatz erfordert die kontinuierliche Reflexion der Gegenübertragung.

Die große Chance in der Etablierung (Psychotherapieausbildung und Umsetzungsmöglichkeiten) der modifizierten psychodynamischen Psychotherapie für Menschen mit Psychosen liegt darin, ausgebildete Fachkräfte mit fundiertem Wissen und praktikablem therapeutischen Werkzeug zu mehr Behandlungssicherheit und -fähigkeit zu verhelfen, bzw. Therapeuten und Therapeutinnen zur Behandlung von schizophrenen Erkrankungen zu ermutigen und somit die Anzahl der verfügbaren Therapieplätze (ärztlich und psychologisch) zu erhöhen. Dieses würde also einen selbstverständlicheren Zugang zu einer leitliniengerechten psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans für Menschen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ermöglichen.

Dem Mangel an Forschung muss begegnet werden, um den Eingang der psychodynamischen Psychotherapie in die Leitlinien zu ermöglichen. Ein zu wünschendes Ergebnis wäre ein integratives Denken, welches zulässt, dass wirksame Methoden passend zu Situation und Individuum eingesetzt und kombiniert werden können.

Prof. Dr. med. Dorothea von Haebler



Fachärztin für Psychiatrie und Fachärztin für Neurologie, Zusatzbezeichnung Psychotherapie, psychodynamische Einzel- und Gruppenpsychotherapeutin. Seit 2013 ist sie Studiengangsleiterin und Professorin an der IPU Berlin in dem Studiengang „Integrierte Versorgung psychotisch erkrankter Menschen“. Sie arbeitet seit 2005 als Oberärztin in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin und seit 2001 als Psychotherapeutin in eigener Praxis. 2003 gründete sie die Berliner Symposien für Psychosenpsychotherapie an der Charité und 2011 den Dachverband deutschsprachiger Psychosen-Psychotherapie (DDPP) mit, dem sie als Vorstandsvorsitzende und Geschäftsführerin vorsteht. Seit Oktober 2015 leitet sie gemeinsam mit PD Dr. Christiane Montag und Dr. Günter Lempa die Studie „Modifizierte psychodynamische Psychotherapie für Patienten mit Schizophrenie – eine randomisiert-kontrollierte Wirksamkeitsstudie“ in Kooperation mit der Charité Universitätsmedizin Berlin und der International Psychoanalytic University Berlin (IPU).

gle-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1395–403.

12. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 523–38.

13. Burnham DL. Schizophrenia and the need-fear-dilemma. Int. University Press, New York, 1969.

14. Mahler MS. The selected Papers of Margaret S. Mahler, MD: Infantile psychosis and early contributions. Separation-individuation (Vol. 1). Aronson, 1979.

15. Mentzos S. Psychodynamische Modelle in der Psychiatrie. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1991.

16. Lysaker PH, Gumley A, Dimaggio G. Metacognitive disturbances in persons with severe mental illness: theory, corre-

lates with psychopathology and models of psychotherapy. *Psychol Psychother* 2011; 84: 1–8.

17. von Haebler, D. Modifizierte, psychodynamische Behandlungstechnik und therapeutische Haltung in der Psychotherapie von Menschen mit Psychosen. *Forum Psychoanal* 2015; 31: 31–395.

18. Harrow M, Jobe TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsy-

chotic medications facilitate recovery? *Schizophr Bull* 2013; 39: 962–5.

19. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 609–15.

20. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635–45.

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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
Internet: www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift 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 benützt 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.

Perscleran®

Glatiramacetat

Referenzprodukt: Copaxone®

Die günstigste MS-Therapie
in der hellgelben Box¹

KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich¹



Äquivalente Wirksamkeit,
Sicherheit und Tolerabilität
von Perscleran® und Copaxone®
20 mg/ml auf Basis einer
Phase III Zulassungsstudie³

Echte Monatspackung
zu 30 Stück¹

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, Medizinische Universität Wien
(Vorstand der Klinik: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie (Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)
Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie (Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Wancata)

Zeit: Sommersemester 2018, jeweils Donnerstag 14.00–15.30 Uhr
Ort: Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, im HS B, Kliniken am Südgarten
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)

-
- 08.03.18 **Nicht erholsamer Schlaf – Individualisierte Diagnostik in der Schlafmedizin**
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Seidel
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
 - 15.03.18 **Transkulturelle Aspekte der Kinder- und Jugendpsychiatrie**
Dr. med. univ. Türkan Akkaya-Kalayci
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien
 - 22.03.18 **Aktuelle Forschung**
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
 - 12.04.18 **Umgang mit suizidalen Krisen**
Dr. med. Claudius Stein
Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer, Kriseninterventionszentrum Wien
 - 19.04.18 **Neue Medien und „Virtual Reality“ in der klinisch-psychologischen Behandlung**
Mag. Dr. Anna Felnhöfer, Mag. Dr. Oswald Kothgassner
Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien
 - 26.04.18 **Diagnostik und Therapie von Tic-Störungen**
Dr. med. Richard Musil
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland
 - 03.05.18 **Neurobiologie der Borderline Störung**
Prof. Dr. med. Christian Schmahl
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland
 - 17.05.18 **Perinatale Psychiatrie**
Dr. med. Claudia Reiner-Lawugger
SMZ Baumgartner Höhe, Wien
 - 24.05.18 **Interpersonelles Erleben und Verhalten der Borderline-Persönlichkeitsstörung**
Dr. med. Andrea Jobst
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland
 - 07.06.18 **Psychiatrische Problemstellung bei Geschlechtsdysphorie**
Dr. med. Marie Spies
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
 - 14.06.18 **Tiefe Hirnstimulation bei Tic-Störungen**
ao. Univ.-Prof. Dr. Francois Alesch
Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien
 - 21.06.18 **Therapie von ADHS**
Dr. med. Thomas Vanicek
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
 - 28.06.18 **Organoide, neue Forschungsperspektiven in den Neurowissenschaften**
Dr. Jürgen Knoblich
Institute of Molecular Biotechnology (IMBA), Wien
-

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

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie¹
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen^{2,5,6}
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant³
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound^{2,3,4}

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl⁸

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen⁹
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit¹⁰



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05.2014

2 EPAR Circadin 2010, www.ema.europa.eu

3 Wade A et al. BMC Medicine 2010;8:51.

4 Lemoine P et al. J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.

5 Wade AG et al. Curr Res Opin 2011 27 (1):87-98.

6 Wade A et al. Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902.

8 Wilson SJ et al. J Psychopharmacol November 2010 24: 1577-1601.

9 Vitiello MV et al. J Gerontol, 45, 1990 M131-8.

10 Wade AG et al. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>

2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98

3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

■ Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies

Ho et al. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–33

Summary

Background: Previous estimates of risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with multiple sclerosis receiving natalizumab were stratified by three risk factors: anti-John Cunningham virus (JCV) antibodies in serum, previous immunosuppressant use, and treatment duration, which were estimated using population-based assumptions. We aimed to calculate PML risk estimates from patient-level risk-factor data and to stratify risk by concentrations of anti-JCV antibody in serum (anti-JCV antibody index).

Methods: Data on natalizumab-treated patients were pooled from four large, observational, open-label studies: STRATIFY-2, STRATA, TOP, and TYGRIS. Data were analysed with and without imputation for missing values of anti-JCV antibody status and previous immunosuppressant use. For anti-JCV antibody-positive patients in this pooled cohort, cumulative PML risk with or without previous immunosuppressant use was estimated using Kaplan-Meier analysis. Annual PML risks (per 12 natalizumab infusions)

for patients without PML in the preceding year were estimated using conditional probability based on the life table method. For anti-JCV antibody-positive patients without previous immunosuppressant use, risk estimates were further stratified using a probability distribution for anti-JCV antibody index values, separately for patients with or without PML. Anti-JCV antibody index cutoffs were selected via sensitivity and specificity assessments for identifying PML cases in an index cohort.

Findings: 156 (< 1 %) of 37 249 patients in the pooled cohort had PML. We imputed missing values on anti-JCV antibody status (3912 patients) and on previous immunosuppressant use (544 patients) using a multiple imputation method. For anti-JCV antibody-negative patients (n = 13 996), estimated PML risk was less than 0.07 per 1000 patients (95 % CI 0.00–0.40). In anti-JCV antibody-positive patients (n = 21 696), estimated cumulative PML probability over 6 years (72 infusions of natalizumab) was 2.7 % (95 % CI 1.8–4.0) in patients with previous immuno-

suppressant use and 1.7 % (1.4–2.1) in those without. In patients without previous immunosuppressant use (n = 18 616), estimated annual PML risks per 1000 patients, conditional on having no PML before that year, ranged from 0.01 (0.00–0.03) in year 1 (1–12 infusions) to 0.6 (0.0–1.5) in year 6 (61–72 infusions) for people with an index of 0.9 or less; from 0.1 (0.0–0.2) in year 1 to 3.0 (0.2–5.8) in year 6 for those with an index of more than 0.9 up to and including 1.5; and from 0.2 (0.0–0.5) in year 1 to 10.0 (5.6–14.4) in year 6 for those with an index of more than 1.5.

Interpretation: Our risk estimates calculated from patient-level clinical data allow individualised annual prediction of risk of PML in patients receiving natalizumab for multiple sclerosis, supporting yearly benefit-risk re-evaluation in clinical practice. Further, our estimates are generally consistent with previously calculated estimates. Incorporating anti-JCV antibody index allows further risk stratification for anti-JCV antibody-positive patients who have not previously taken immunosuppressants.

Risiko von Natalizumab-assoziiert progressiver multifokaler Leukoencephalopathie bei Patienten mit multipler Sklerose: eine retrospektive Analyse von 4 klinischen Studien

Hintergrund: Bis dato erfolgte die Risiko-Stratifizierung für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) bei Patienten mit multipler Sklerose unter Natalizumab-Therapie anhand der folgenden Risikofaktoren: Antikörper gegen das John-Cunningham-Virus (JCV), vorherige Therapie mit Immunsuppressiva und Behandlungsdauer. In dieser Arbeit [1] sollte das PML-Risiko anhand der Anti-JCV-Antikörperkonzentration (Antikörperindex) stratifiziert werden.

Methoden: Es handelt sich um eine Studie, die von der Firma Biogen durchgeführt wurde. Es wurden Daten von Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, aus 4 großen offenen Beobachtungsstudien zusammengeführt (STRATIFY-2, STRATA, TOP, und TYGRIS). Für Patienten mit positiven Anti-JCV-Antikörpern wurde mittels Kaplan-Maier-Analyse das kumulative Risiko für die Entwicklung einer PML berechnet, wobei zwischen Patienten mit und ohne vorherige

immunsuppressive Therapie unterschieden wurde. Die vorherige immunsuppressive Therapie inkludierte Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder andere Substanzen. Das jährliche Risiko für die Entwicklung einer PML wurde berechnet. Für Patienten mit positiver Anti-JCV-Serologie ohne vorherige immunsuppressive Therapie wurde das Risiko nach Anti-JCV-Titer stratifiziert (< 0,9, 0,9–1,5, > 1,5).

Ergebnisse: Von über 37.000 Patienten hatten 156 (< 1 %) eine PML. Für Anti-JCV-negative Patienten (etwa 38 % aller Patienten) war das PML-Risiko < 0,07 %. Bei Anti-JCV-positiven Patienten lag die kumulative Wahrscheinlichkeit einer PML über 6 Jahre Behandlungsdauer mit Natalizumab bei 2,7 % für Patienten mit vorheriger immunsuppressiver Therapie und bei 1,7 % für Patienten ohne vorherige immunsuppressive Therapie. Für Patienten ohne vorherige immunsuppressive Therapie wurden je nach Antikörperindex folgende jährliche Risiken für das neue Auftreten einer PML berechnet: Antikörperindex < 0,9: 0,01 % im ersten Jahr bis 0,6 % im 6. Jahr. Antikörperindex 0,9–1,5: 0,1 % im ersten Jahr bis 3 % im 6. Jahr. Antikörperindex > 1,5: 0,2 % im ersten Jahr bis 10 % im 6. Jahr.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die PML wurde früher vorwiegend bei HIV-positiven Patienten diagnostiziert. Seit der Verwendung von monoklonalen Antikörpern mit Wirkung am Immunsystem bei Multipler Sklerose, hämatologischen und rheumatologischen Erkrankungen wird PML auch vermehrt bei HIV-negativen Patienten beobachtet. Pathophysiologisch geht man von einer Aktivierung einer latenten Infektion aus, zumal 50–70 % der Allgemeinbevölkerung JCV-positiv sind [2, 3]. Die Primärinfektion verläuft oft asymptomatisch in der Kindheit, das JCV persistiert danach in den Nieren, Tonsillen, Knochenmark, Milz und möglicherweise auch im Gehirn [2]. Im Verlauf kann es zu einer Transformation des Virus in eine neurotrope Form kommen, welche auch in B-Lymphozyten vorkommt. Klinisch kann sich die PML mit unterschiedlichen Symptomen wie etwa Paresen, Sehstörung, Ataxie und organischem Psychosyndrom manifestieren [2]. Ein diagnostischer Eckpfeiler ist die MRT des Schädels, welche (auf T2 und FLAIR) hyperintense Läsionen der weißen Substanz zeigt, die die U-Fasern mitbetreffen und selten peripher Kontrastmittel aufnehmen können [3]. Die PCR

für JCV im Liquor ist meist positiv, kann aber auch negativ sein. Mit letzlicher Sicherheit kann die Diagnose der PML bioptisch gesichert werden [3]. Es ist noch keine wirksame Therapie bekannt. In der Literatur findet sich eine Inzidenz von 1,3 pro 1000 bei HIV-Patienten, 1 pro 1000 bei Patienten unter Natalizumab und 1:32 000 bei Patienten unter Rituximab [2] (monoklonaler Antikörper gegen CD20-positive Zellen). Selten kann PML auch unter Therapie mit anderen monoklonalen Antikörpern mit Wirkung am Immunsystem auftreten, wie etwa Alemtuzumab oder monoklonale Antikörper mit Wirkung an TNF- α .

Der Antikörperindex ermöglicht eine präzisere Evaluation des PML-Risikos bei Patienten mit multipler Sklerose unter Natalizumab-Therapie [1], die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden. Da eine Serokonversion möglich ist, wird eine wiederholte Bestimmung des Index empfohlen, etwa alle 6 Monate. Je nach Index soll eine Evaluation der Therapie erfolgen, bei erhöhtem Index sind zudem engmaschige MRT-Kontrollen anzuraten.

Literatur:

1. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, et al. Risk of Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurology* 2017; 16: 925–33.
2. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. *Cancer Control* 2017; 24: 1073274817729901.
3. Clavel C, Moulignier A, Semeauro L. LEMP et les traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 2017; 84: 282–6.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem
Zentrum Rosenhügel
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische
Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



**STARKE SCHMERZEN.
STARKE WIRKUNG.**



SANOFI

**Analgetisch.¹
Antipyretisch.¹
Spasmolytisch.¹**

Novalgin®
STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

■ The relationship between theory of mind and insight in obsessive-compulsive disorder

Tulacı RG, Cankurtaran EŞ, Özdel K, Öztürk N, Kuru E, Özdemir İ. Nord J Psychiatry 2018; 9: 1–8.

Abstract

Background: It is known that obsessive-compulsive disorder (OCD) patients with poor insight display more severe neuropsychological impairments than other patients with OCD. There are limited studies of OCD and theory of mind (ToM).

Aim: To investigate ToM skills in patients with OCD and the relationship between insight and ToM skills by comparing OCD patients with good and poor insight.

Methods: Eighty patients with OCD

and 80 healthy controls completed the structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, the Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale, the Beck Anxiety and Beck Depression Inventories, and the Brown Assessment of Beliefs Scale. To assess ToM skills, first- and second-order false-belief tests, a hinting test, a faux pas test, a reading the mind in the eyes test, and a double-bluff test were administered.

Results: Patients with OCD had poorer ToM abilities than healthy controls. All

ToM scores were significantly lower in the poor insight group than in the good insight group ($p < .001$). A significant negative correlation was found between the BABS-total scores and all the ToM test mean scores ($p < .05$).

Conclusions: The finding of significantly lower ToM skills in OCD with poor insight than in OCD with good insight may contribute to the idea of OCD with poor insight being a subtype with different clinical and neuropsychological characteristics.

Die Beziehung zwischen der ToM (Theory of Mind) und der Einsicht bei Zwangsstörungen

Hintergrund: Es ist bekannt, dass Patienten mit Zwangsstörungen (OCD) mit schlechter Einsicht schwerere neuropsychologische Störungen als andere Patienten mit OCD zeigen. Es gibt nur wenige Studien zu OCD und Theory of Mind (ToM).

Ziel: ToM-Fähigkeiten bei Patienten mit OCD zu untersuchen und die Beziehung zwischen Einsicht und ToM-Fähigkeiten bei OCD-Patienten mit guter und schlechter Einsicht zu untersuchen.

Methoden: 80 Patienten mit OCD und 80 gesunde Kontrollen absolvierten das strukturierte klinische Interview (SKID) für DSM-IV-Achse-I-Störungen, die „Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale“ (Y-BOCS), die „Beck Angst- und Beck Depressions-Inventare“ (BAI, BDI) und die „Brown Assessment of Beliefs Scale“ (BABS). Um ToM-Skills zu beurteilen, wurden zunächst die „First- und second-order false-belief tests“, der Hinting-Task, der Faux-Pas-Test, der „Reading the Mind in the Eyes Test“ und der Doppel-Bluff-Test durchgeführt.

Ergebnisse: Patienten mit OCD hatten schlechtere ToM-Fähigkeiten als gesunde Kontrollpersonen. Alle ToM-Werte waren in der Gruppe mit schlechter Einsicht signifikant niedriger als in der Gruppe mit guter Einsicht ($p < 0,001$). Eine signifikante negative Korrelation wurde zwischen den BABS-Gesamtscores und allen ToM-Testmittelwerten gefunden ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Das Auffinden von signifikant niedrigeren ToM-Fähigkeiten bei Zwangsstörungen mit schlechter Einsicht als bei Zwangsstörungen mit guter Einsicht könnte zu der Vorstellung beitragen, dass Zwangsstörungen mit schlechter Einsicht ein Subtyp mit unterschiedlichen klinischen und neuropsychologischen Eigenschaften sind.

■ Relevanz für die Praxis

In dieser interessanten Arbeit wird aufgezeigt, dass Patienten mit Zwangsstörungen insgesamt eine beeinträchtigte ToM (Theory of Mind) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden haben. Die Patienten mit einer Zwangsstörung und einer geringen Einsicht sind nochmals mehr in ihrer ToM beeinträchtigt.

Bedenkt man die hohen Non-Responder-Raten bei einer State-of-the-Art-Therapie bei Zwangsstörungen, so erscheint es wichtig, diese metakognitiven Störungen in das Therapiekonzept miteinzubeziehen.

Wie schon im News-Screen Psychiatrie in Ausgabe 1/2010, S. 70 erwähnt, steht der Begriff „Theory-of-Mind“ (ToM) für spezielle geistige Leistungen, die die Fähigkeit, sich in andere „hineinzuversetzen“, den anderen bestimmte kognitive Eigenschaften zuzuordnen, umfasst. Störungen der ToM können zu erheblichen Defiziten in der sozialen Interaktion führen. Verwandte Leistungen bzw. Konzepte sind Empathie oder soziale Intelligenz. In diesem Zusammenhang ist auch die Domäne „Soziale Prozesse“ des RDoC-Systems zu erwähnen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz.

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



Aktive schubförmige MS?



JETZT OCREVUS®

EINE HOCH- WIRKSAME THERAPIE¹

BEIM ERSTEN
ZEICHEN EINER
KRANKHEITSAKTIVITÄT

STARTEN SIE MIT OCREVUS®▼



**NAHEZU
VOLLSTÄNDIGE
UNTERDRÜCKUNG**

der subklinischen MRI-Aktivität
vs. hochdosiertem IFN β -1a^{*1}



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE ERGEBNISSE**

reduzierte Schübe und vermindertes
Risiko einer Behinderungsprogression
vs. hochdosiertem IFN β -1a^{*1}



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL¹⁻³**



**ANWENDUNG
NUR 2X PRO JAHR[#]**

ohne routinemäßigem
Monitoring zwischen
den Infusionen¹

Weiterführende Informationen auf www.rochescience.at

▼ 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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

* SC Interferon β -1a 44 μ g 3x pro Woche

Nach einer intravenösen Initialdosis von 300 mg verabreicht am Tag 1 und Tag 15

1. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Jänner 2018.

2. Hauser SL et al., N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.

3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_file/nejmoa1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

OCREVUS®
ocrelizumab



Migräne

G. Brössner

■ Charakteristika der Migräne

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 16 % für Frauen und 8 % für Männer. Sie ist gekennzeichnet durch einen attackenartig auftretenden starken, zumeist unilateralen, klopfenden oder pulsierenden Kopfschmerz, der unbehandelt für 4–72 Stunden anhält [1]. Meistens bestehen während der Attacke eine Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Rückzugsbedürfnis und bei körperlicher Anstrengung verschlimmert sich der Schmerz. Viele Patienten beklagen zusätzlich Übelkeit und Erbrechen (siehe Tabelle 1).

Grundsätzlich unterscheidet man 2 Arten von Migräne, jene ohne bzw. mit Aura. Neurophysiologisches Korrelat einer Migräneaura ist sehr wahrscheinlich eine über den Kortex wandernde Depolarisationswelle (sogenannte „cortical spreading depression“; CSD). Als Aurasymptomatik wird ein fokal neurologisches Defizit bezeichnet, das dem Kopfschmerz meist voraus geht und sich typischer Weise graduell ausbreitet (siehe auch Tabelle 2). Die Aurasymptomatik ist vollständig reversibel und besteht häufig aus visueller (Flimmerskotome, Fortifikationsspektren), sensibler (Kribbelparästhesien), apathischer und selten auch motorischer Symptomatik, die sich in der Regel innerhalb von 60 Minuten wieder zurückbildet.

Die Pathophysiologie der Migräne ist nicht vollständig geklärt, neueste bildgebende Untersuchungen unterstreichen aber die neurobiologische Grundlage dieser Erkrankung [2, 3]. Das zurzeit gängigste Konzept ist jenes der neurogenen Inflammation. Durch eine zentrale Aktivierung (vor allem im Hirnstamm und Hypothalamus) kommt es zur Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren wie „Calcitonin Gene Related“-Peptiden (CGRP) und sekundär zu einer neurogenen Entzündung. Dadurch werden meningeale Nozizeptoren aktiviert, sensibilisiert und letztlich die Kopfschmerzen ausgelöst [2].

Tabelle 1: Diagnosekriterien: Migräne ohne Aura, adaptiert nach ICHD-3 beta (mod. nach [1])

- a) Mindestens fünf Attacken, die die Kriterien b)–d) erfüllen
- b) Kopfschmerzdauer unbehandelt: 4 bis 72 Stunden (bei Kindern 2 bis 72 Stunden)
- c) Mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - 1) Schmerzlokalisierung einseitig
 - 2) Schmerzqualität pochend/pulsierend
 - 3) Schmerzintensität mäßig bis stark
 - 4) Leichte oder mäßige körperliche Aktivität verstärkt die Schmerzen oder wird vermieden.
- d) Mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - 1) Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2) Photo- und Phonophobie
- e) Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet.

Tabelle 2: Diagnosekriterien: Migräne mit typischer Aura, adaptiert nach ICHD-3 beta (mod. nach [1])

- a) Mindestens zwei Attacken, die die Kriterien b)–d) erfüllen
- b) Aura bestehend aus visuellen, sensiblen, sensorischen, Sprachsymptomen, motorischen, Hirnstamm- oder retinalen Symptomen
- c) Mindestens zwei der folgenden Punkte sind erfüllt:
 - 1) ≥ 1 Symptom entwickelt sich graduell über $\geq$ fünf Minuten oder $\geq$ zwei Symptome treten aufeinanderfolgend auf
 - 2) Jedes Symptom hält fünf bis 60 Minuten an.
 - 3) ≥ 1 Symptom ist einseitig.
 - 4) Die Aura ist begleitet oder innerhalb von 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen.
- d) Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser begründet und TIA ausgeschlossen.

Anhand der Häufigkeit der Kopfschmerztag im Monat kann die episodische (< 15 Kopfschmerztag/Monat) von der chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerztag/Monat) unterschieden werden [1]. Letztere wird meist von einem Analgetika-Abusus begleitet.

Die Therapie der Migräne basiert auf: (1) Lifestyle-Modifikation, (2) Attackentherapie und (3) medikamentöser Prophylaxe.

■ Lifestyle-Modifikation

Ein umfassender Ansatz beinhaltet neben der Optimierung der Pharmakotherapie immer nicht medikamentöse Verfahren wie:

- regelmäßiger (angepasster) Ausdauersport mindestens $3 \times$ pro Woche für 1 Stunde,
- ausgeglichene Ernährung mit regelmäßigen Mahlzeiten (Cave: Hunger ist ein potenter Trigger für Migräneattacken),

- progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) und
- Biofeedback-Training.

■ Attackentherapie

Die medikamentöse Therapie akuter Migräneattacken orientiert sich an der Schwere und Länge der Attacken, an der Ausprägung der Begleitsymptome (insb. Erbrechen) sowie an der Häufigkeit. Grundsätzlich gilt, dass Medikamente umso besser wirken, je früher zu Beginn der Migräneattacke sie eingenommen werden.

Erster Behandlungsschritt bei mittelschweren Attacken sind Analgetika oder nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Schwere Migräneattacken und solche, die auf Analgetika oder NSAR nur unzureichend ansprechen (der Patient sollte 2 Stunden nach Einnahme von NSAR deutlich schmerzgelindert/schmerzfrei sein), werden mit Triptanen behandelt. Die Triptane sind seit Anfang

der 1990er Jahre zugelassen und stellen als Serotonin-Agonisten (5-HT 1B/1D) eine spezifische Behandlungsmethode dar. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen anhand der Darreichungsform und der Halbwertszeit. Es gibt sieben Triptane (alphabetisch): Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Unter Umständen müssen einige Triptane beim Patienten ausprobiert werden, bis eine zufriedenstellende Einstellung gefunden werden kann. Meist werden Triptane gut vertragen, die wichtigsten Kontraindikationen sind kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass Triptane aber immer noch recht zögerlich verschrieben werden [4].

■ Medikamentöse Prophylaxe

Als Faustregel gilt, dass eine medikamentöse Prophylaxe ab etwa 3 Attacken / Monat begonnen werden sollte. Ziel ist es die Häufigkeit zu halbieren. Es stehen hierzu 4 Medikamentengruppen zur Verfügung:

- Antiepileptika (Toprimat, Valproinsäure)
- Beta-Blocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol)

- Kalzium-Kanal-Blocker (Flunarizin)
- Antidepressiva (Amitriptylin)

Die Wirksamkeit aller dieser Medikamente ist durch randomisierte kontrollierte Studien gut belegt, allerdings ist deren Einsatz häufig durch das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme, Hypotonie, kognitive Einschränkungen...) limitiert und führt zum Teil zu erschreckend niedrigen Compliance-Raten von < 30 % [5].

■ Zukünftige Entwicklungen

„Calcitonin Gene Related Peptide“ (CGRP) ist ein Neuropeptid, das während der Migräneattacke freigesetzt wird und dessen Funktion unter anderem substanzial in der Pathophysiologie der Migräne verankert scheint [6]. Mittels rezent entwickelten humanen monoklonalen Antikörpern kann nun entweder direkt der CGRP-Rezeptor oder das Peptid selbst blockiert werden. Erste Ergebnisse von Phase-2- und -3-Studien zeigen bei überzeugender Verträglichkeit signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Reduktion der Migräneanfälle [7]. In Zukunft könnte zum Beispiel für Patienten, welche die gängigen Migräneprophylaktika

nicht vertragen oder bei denen sie unwirksam sind, die neue Stoffgruppe der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder CGRP-Rezeptoren zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. IHS, H. C. O. T. I. H. S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808.
2. Gaul C, Meßlinger K, Holle-Lee D, Neeb L. [Pathophysiology of Headaches]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2017; 142: 402–8.
3. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 2016; 139: 1987–93.
4. Fischer M, Frank F, Wille G, Klien S, et al. Triptans for acute migraine headache: current experience with triptan use and prescription habits in a tertiary care headache outpatient clinic: an observational study. Headache 2016; <http://doi.org/10.1111/head.12820>
5. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 2015; 35: 478–88.
6. Diener H-C. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. Lancet Neurology 2014; 13: 1065–7.
7. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. BMC Medicine 2015; 13: 279.

Korrespondenzadresse:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. G. Brössner
Präsident der Österreichischen
Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: gregor.broessner@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 39

▼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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml. Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler anti-CD20-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Schwer immunsupprimierter Zustand (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Bekannte aktive Malignome (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA36.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Januar 2018

Den Schlaf regulieren

Melatonin ist ein wichtiger Zeitgeber für den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus, es öffnet das „Tor“ zum Schlaf. Die Melatoninausschüttung nimmt mit zunehmendem Alter ab. Durch die besondere Retardformulierung von Circadin® wird die körpereigene Melatoninfreisetzung bestmöglich nachgeahmt [1].

In den Studien zeigte sich Circadin® 2 mg als wirksames Mittel zur Verbesserung der Schlafqualität, der nächtlichen Erholung sowie der Lebensqualität insgesamt. Das Medikament ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren [2, 3].

Circadin® sorgt für die Wiederherstellung des optimalen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine Verkürzung der Einschlafzeit, weniger nächtliche Aufwachperioden sowie eine gesteigerte morgendliche Aufmerksamkeit [3]. Denn nur ein erholsamer Schlaf bedeutet, dass der Patient am nächsten Tag wach und leistungsfähig ist.

Circadin® hat keinerlei Abhängigkeits- oder Suchtrisiko. Es beeinträchtigt weder die Gedächtnisleistung, noch kommt es zu einer Erhöhung des Risikos von nächtlichen Stürzen [2, 3].

Aufgrund des besonders positiven Nutzen-Risiko-Profiles wird Circadin® von der Britischen Vereinigung für Psychopharmakologie als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren empfohlen [4].

Circadin® 2 mg wird etwa ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden. Bei einem Teil der Patienten tritt die Wirkung nach der



1. Einnahme auf, im Unterschied zu anderen Schlafmitteln kann es aber ein bis drei Wochen bis zum vollen Wirkeintritt dauern [2].

Keine Beeinträchtigung der Kognition

Essenziell in der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten ist, dass die kognitiven Fähigkeiten nicht weiter beeinträchtigt werden. In einer Studie wurden die Auswirkungen von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (PR-M, Circadin®), Zolpidem sowie einer Kombination dieser beiden Substanzen auf die Kognition, die psychomotorischen Funktionen, das Gedächtnis sowie die Fahrtüchtigkeit von gesunden, mittelalten und älteren Probanden geprüft [5].

Dabei zeigte sich, dass die alleinige Einnahme von PR-M keinerlei Auswirkungen auf die einzelnen kognitiven Parameter hat. Unter Zolpidem kam es 1 und 4 Stunden nach der Einnahme zu signifikanten Beeinträchtigungen der psychomotorischen Performance und der Fahrtüchtigkeit sowie der Gedächtnisleistung. Am Morgen nach der Einnahme wurden keine Beeinträchtigungen der psychomotorischen

Funktion und der Fahrtüchtigkeit beobachtet, allerdings war die reduzierte Gedächtnisleistung am nächsten Tag nach Zolpidem-Gabe stärker ausgeprägt.

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass PR-M (Circadin®) anders als Zolpidem keinen negativen Effekt auf die psychomotorische Funktion, das Gedächtnis und die Fahrtüchtigkeit aufweist.

Literatur:

1. EPAR Circadin® Stand 05/2010.
2. Circadin® Fachinformation, Stand 5 / 2014.
3. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
4. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.
5. Otmani S et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 693–705.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Sanova Pharma GmbH
Gerhard Leopold
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 35

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich, neurim@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Perscleran® (Glatirameracetat) – die günstigste MS-Therapie in der HELLGELBEN BOX¹: KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich

Mit Perscleran® (20 mg/ml) brachte G.L. Pharma am 01.03.2017 das erste und einzige¹ Nachfolge-Glatirameracetat auf den österreichischen Markt.



Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone® 20 mg/ml auf Basis einer Phase-III-Zulassungsstudie²

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perscleran® wurde in einer weiterführenden Open-Label-Studie über 2 Jahre aufrecht erhalten. Zusätzlich ist eine Umstellung von Copaxone® 20 mg/ml auf Perscleran® sicher und gut verträglich².

Perscleran® – die 1. Wahl bei milder/moderater RRMS³

Perscleran® ist mit Abstand die **günstigste MS-Therapie⁴** – pro Patient pro Jahr werden im Vergleich zu Copaxone® 20 mg/ml **34 % = 2.490 €** eingespart⁵. Perscleran® ist als echte Monatspackung (30 Stk.) erhältlich¹.

G.L. Pharma bietet dem MS-Personal und den Patienten ein umfassendes & **kostenloses Service** (wie z. B. einen Autoinjektor⁶, Schulungsunterlagen, Informationsmaterialien für Patienten u.v.m.).

Weitere Informationen:

www.perscleran.at

www.ich-lebe-mit-ms.at

Referenzen:

¹WVZ 03/2018.

²Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 06.06.2016. Cohen J et al., JAMA Neurol 2015; 72. Selmaj K et al., Mult Scler 2017 Jan 1.

³Verlaufsmod. Therapie für milde/moderate RRMS lt. DGN-Leitlinien, 01/2012, AWMF-Reg.nr.: 030/050; zusätzl. ist die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit & Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ §2 (2) Z1 u. (3).

⁴Preisvgl. Tagestherapie (KP) Perscleran® vs. MS-Basistherapeutika (Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Teriflunomid) lt. WVZ 03 /2018.

⁵Preisvgl. Perscleran® vs. Copaxone® p.a. (KP) lt. WVZ 03/2018.

⁶CE-Zertifizierung entspr. Directive 93/42/EEC Medical Devices.

RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 33

update: 02.2017

Perscleran 20 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg Glatiramer-Base pro Fertigspritze; *Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die vollständige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Glatirameracetat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX13. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 4 und 30 Fertigspritzen.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

NEU – Novalgin® 20 ml-Tropfen

Die bewährten Novalgin®-Tropfen gibt es nun auch in einem Fläschchen mit 20 ml Inhalt. Die neue Packungsgröße ist seit 1. Dezember 2017 im Warenverzeichnis und ist zur Erstattung eingereicht.

Novalgin®-Tropfen

Zusammensetzung [1]:

1 Tropfen enthält als Wirkstoff 25 mg Metamizol-Natrium.

20 Tropfen enthalten als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium.

Dosierung [1]:

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (> 53 kg):

Einzeldosis: 500–1000 mg (20–40 Tropfen). Bei unzureichender Wirkung kann die Einzeldosis bis zu 3-mal am Tag verabreicht werden.

Tageshöchst-dosis: 3000 mg (120 Tropfen)

Wirkeintritt: 30 bis 60 Minuten nach Verabreichung

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren:

Strenge Indikationsstellung für diese Patienten. Wegen der Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung darf Novalgin® bei Säuglingen in den ersten 4 Lebensmonaten oder unter 5 kg Körpergewicht nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Ist eine Anwendung unumgänglich, so ist die Einzeldosis von 1 Tropfen und eine Tagesdosis von 2-mal 1 Tropfen nicht zu überschreiten.

Die Dosis für Kinder ab dem 4. Lebensmonat und Jugendliche unter 15 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Einzeldosis beträgt ca. ½-1 Tropfen pro kg Körpergewicht.



Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Novalgin®-Tropfen werden zusammen mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Hinweis zum Gebrauch der Flasche (mit Tropfeinsatz): Verschlusskappe aufschrauben. Flasche mit der Öffnung senkrecht nach unten halten. Die Tropfen treten in gleichmäßigen Abständen aus und können mitgezählt werden.

1 Tropfen = 25 mg Metamizol-Natrium

Novalgin®-Tropfen sind erhältlich in folgenden Packungsgrößen:

1 × 10 ml (Grüne Box)

1 × 20 ml (Zur Erstattung eingereicht)

1 × 50 ml

5 × 50 ml

Novalgin® überzeugt durch breite Einsetzbarkeit [1]:

- Akute starke Schmerzen nach Operationen oder Verletzungen
- Koliken

- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind.
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Bei geringfügigen Schmerz- und Fieberzuständen ist Novalgin® nicht angezeigt.

Novalgin® wirkt 3-fach:

Analgetisch [1, 2, 3]

Antipyretisch [1, 4]

Spasmolytisch [1, 5]

Novalgin® wirkt rasch [1]:

Wirkungseintritt innerhalb von 30 Minuten (parenterale Verabreichung) bzw. 30 bis 60 Minuten (orale Verabreichung)

Novalgin® ist zugelassen für Kinder und Erwachsene [1].

Literatur:

1. Fachinformation zu Novalgin®, abrufbar unter <https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/>
2. Derry S, Faura C, Edwards JE, et al. Single dose Dipyrrone for acute postoperative pain. Cochrane Database of systematic reviews 2010; 9: CD003227.
3. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, et al. Single dose Dipyrrone for acute postoperative pain. Cochrane database of systematic reviews 2001; 9: CD003227.
4. Reiner M, Massera E, Magni E. Nimesulide in the treatment of fever: a double-blind, crossover clinical trial. J Int Med Res 1984; 12: 102–7.
5. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, et al. Single dose Dipyrrone for acute renal colic pain. Cochrane Database of systematic reviews 2002; 4: CD003867.

Weitere Information:

Martina Horatschek

Sanofi-Aventis GmbH, Österreich

Tel. 01/80185 1702

SATURN Tower

A-1220 Wien,

Leonard-Bernstein-Straße 10

www.sanofi.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 37

Novalgin 1,0 g Ampullen, Novalgin 2,5 g Ampullen, Novalgin Filmtabletten, Novalgin Tropfen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Novalgin Ampullen: 1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Novalgin Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Novalgin Tropfen: 1 ml (ca. 20 Tropfen) enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O, 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Liste der sonstigen Bestandteile: Novalgin Ampullen: Wasser für Injektionszwecke. Novalgin-Filmtabletten: Tablettenkern: Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Methylhydroxypropylcellulose, Saccharin-Natrium, Macrogol 8000, Titandioxid (E171), Talk. Novalgin-Tropfen: Saccharin-Natrium, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Halb- und Halb-Bitter-Essenz, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur kurzfristigen Behandlung von: akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen. Sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind. Hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Novalgin Ampullen zusätzlich: Die parenterale Anwendung von Metamizol ist nur indiziert, sofern eine enterale oder rektale Applikation nicht in Frage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon) bzw. Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxphenbutazon) (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder einen der sonstigen Bestandteile. Bei bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktischen Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren. Bei Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr). Bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-Anfälle). Letztes Trimenon der Schwangerschaft. Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Novalgin darf nicht gestillt werden); Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt. Novalgin Ampullen: Bei Säuglingen (von 3–11 Monaten) als intravenöse Injektion. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone; ATC-Code: N02BB02. **Stand der Information:** Mai 2017.

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

■ Die Psychoanalyse des Mädchens

Von Inge Seiffge-Krenke. Erschienen 2017 im Verlag Klett-Cotta, Stuttgart. 423 Seiten. ISBN 978-3-608-94952-0. Preis: 45,-- Euro

Die Autorin, langgediente Psychoanalytikerin und Lehrstuhl-inhaberin für Entwicklungspsychologie an der Mainzer Universität, legt ein reiches Kompendium zur weiblichen Psyche vor. Nach der Altersentwicklung unterteilt, werden unter Einbeziehung aktueller Forschungsliteratur die phasenspezifischen Besonderheiten vom frühesten Kindes- bis ins Erwachsenenalter dargelegt und ausführlich die familiendynamischen Implikationen wie auch speziell die Eigenheiten der Mutter-Tochter-Beziehung erörtert.

Dem über 400 Seiten starken Werk merkt man die langjährige praktische und forschende Erfahrung an, und nicht nur Psychiatern und Kolleginnen, die auch Kinder behandeln und die die sehr spezifischen Problembereiche weiblicher Entwicklung bis hinein ins Erwachsenenalter nachzuvollziehen wünschen, kann dieser Band empfohlen werden.

Erfreulich ist dabei einerseits der Bezug auf die zur Zeit aus der Mode gekommene Triebtheorie, die auch notwendig ist, um dem Trend zur Auflösung der Psyche in bloße Beziehungsaspekte entgegenzuwirken. Dennoch ist die Beziehungsdimension des Psychischen in den Ausführungen der Autorin immer vorhanden, so wie auch die somatischen Aspekte von Weiblichkeit stets beleuchtet werden. So beschreibt Seiffge-Krenke eindrucksvoll die Eigenarten von Prä-Adoleszenz und Adoleszenz und gibt Einblick in die psychosomatische Gemengelage und die Familiendynamik.

Es dominiert hier nicht die Säuglingsforschung und auch nicht die akademische Psychologie, sondern konsequente psychodynamische Konzepte, die der Operationalisierten Psychodynamischen Diagnostik (OPD) nahe kommen. Dies ist ein – durchaus großer – Teil der Psychoanalyse des Mädchens. Die Autorin beklagt hier und da die *Ex-negativo*-Definition des

Weiblichen durch viele klassische Triebtheoretiker, was nicht automatisch heißt, dass das Mädchen *ex negativo* beschrieben werden muss. Die psychosexuelle Entwicklung des Mädchens wird in diesem Band jedoch in vielen Facetten behandelt, die zu einem breiten Bild führen und auch ins Detail gehen.

Wiederum bleibt die gesellschaftliche Dimension etwas unterrepräsentiert, so zum Beispiel, wenn es um die Frage nach der Konzeption eines Ich geht, das mit gesellschaftlichen und anderen Strebungen konfrontiert wird, die im Individuationsprozess aufeinanderprallen. Mit sozialen Themen wird zumal jede Behandlungs-Praxis konfrontiert, heute vielleicht wieder mehr als noch vor einigen Jahren. Manche neuen Problemstellungen müssten einer Integration zugeführt werden, so wie an manchen Stellen der Band die durchaus fragwürdige Möglichkeit menschlicher Vollständigkeit suggeriert. So wie wir uns alle vorstellen können, was mit Identität gemeint ist, so schwierig und vermutlich unmöglich ist dieses Konzept; vor einem pragmatischen Hintergrund ist es mitunter aber nützlich.

Der Band beeindruckt nicht nur durch eine Fülle von Basiswissen zu weiblicher Sozialisation und Persönlichkeitsbildung, sondern erörtert vielseitig die Zugänge und Theorien zu weiblichem Erleben auf leiblich-seelischer Ebene; dies stets mit höchstem Realitätsbezug und dabei sehr gut lesbar. Historische und literarische Fall-Vignetten geben dem Band dazu eine leichte Note. Insofern ist der Autorin hier eine fundierte Psychologie und Psychopathologie des Weiblichen gelungen.

Korrespondenzadresse:

Mag. Götz Egloff
Praxis für Psychoanalyse und Psychotherapie
D-68165 Mannheim, Richard-Wagner-Straße 18
E-Mail: g.egloff.medpsych.ma@email.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Bezeichnung: 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:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern; 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. **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

SICHER IM AUFWIND



BEI DEPRESSIONEN: MILNACIPRAN

Einzigartiges Wirkverhältnis von Serotonin und Noradrenalin von **50 zu 50 Prozent**.¹

SEROTONIN

NORADRENALIN

- **Serotonin** hebt die Stimmung
- **Noradrenalin** hebt die Energie



WEIL ES WIRKT.



**FREI
VON**

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**

**GERMANIA
PHARMAZEUTIKA**

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

www.germania.at | www.ixel.at

1) S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33

2) C. Puozzo 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.

3) A. Pericliou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433