

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



55. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neue Wege in der
neurochirurgischen
Onkologie**

Gesamtorganisation:
convention.group
ghostcompany

Die Veranstaltung wird von der ghostcompany
Werbeagentur Michael Mehler e.U.
Donauwörther Str. 12/1, 2380 Perchtoldsdorf, Austria
T: +43 1 869 21 23-518 | F: +43 1 869 21 23-510
ulrike.strobl@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

03.-05.10.2019 | Wien
Austria Trend Hotel Savoyen
Rennweg 16, 1030 Wien

Tagungspräsident:
Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer

www.oegnc-jahrestagung.at

Trends und Perspektiven in der Neurologie: Präzisionsmedizin

T. Berger

NEUROLOGIE

**Systemische und topische
Pharmakotherapie bei chro-
nischem peripherem neuro-
pathischem Schmerz**

H. G. Kress



NEUROCHIRURGIE

**Protonenbestrahlung bei Schädelbasis-
meningeomen: Erste Erfahrungen in der
Zusammenarbeit zwischen der Neuro-
chirurgie SMZ-Ost Donaupital und dem
MedAustron**

W. K. Pfisterer et al.

PSYCHIATRIE

**Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation
(AuriStim) gegen Alkohol-Craving,
gemessen mit der Pupillometrie – Eine
Pilotstudie**

J. Grünberger et al.

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

Abilify Maintena[®], 1x monatlich bei Schizophrenie:

- 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 Paliperidonpalmitat 1x monatlich^{(d)5}
- Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Aripiprazol oral^{3,4}



Lundbeck Austria GmbH
Mooslackengasse 17, A-1190 Wien
www.lundbeck.at

Fachkurzinformation siehe Seite 104

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 (21,8 %, $p \leq 0,001$). 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 doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena[®] waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerterverblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena[®] 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen.

- 91 Präzisionsmedizin**
T. Berger

Neurologie

- 94 Systemische und topische Pharmakotherapie bei chronischem peripherem neuropathischem Schmerz**
H. G. Kress



Neurochirurgie

- 100 Protonenbestrahlung bei Schädelbasismeningeomen: Erste Erfahrungen in der Zusammenarbeit zwischen der Neurochirurgie SMZ-Ost Donauespital und dem MedAustron**

W. K. Pfisterer, T. Rossmann, C. Lütgendorf-Caucig, P. Georg, M. Mühlbauer, E. B. Hug

Psychiatrie

- 106 Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation (AuriStim) gegen Alkohol-Craving, gemessen mit der Pupillometrie – Eine Pilotstudie**

J. Grünberger, B. Vyssoki, D. König, J.C. Szeles, S. Kampusch, E. Kaniusas, H. Stöhr, O. M. Lesch, H. Walter, M. C. Treiber

Rubriken

- 111 News-Screen Neurologie**
114 News-Screen Psychiatrie
116 Für Sie gelesen
118 Pharma-News

- 92 Editorial Board**
126 Impressum

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

Fachkurzinformation zur Titelflappe

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: 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)hydroxidoxid 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 Kniegelenksersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem 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 $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 07/2019

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.

Perscleran®

Glatirameracetat

Referenzprodukt: Copaxone®

Die günstigste MS-Therapie in der hellgelben Box¹

Perscleran® - die 1. Wahl bei milder und moderater RRMS^{1,2}



Perscleran® 40 mg/ml zu 12 Stk.
Perscleran® 20 mg/ml zu 30 Stk.

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

→ Perscleran® ist vergleichbar wirksam und sicher
wie Copaxone®⁴

GEROT  LANNACH

www.perscleran.at

¹Verlaufsmodifizierende Therapie für milde/moderate Verlaufsformen der RRMS lt. den DGN-Leitlinien „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, 01/2012, AWMF-Registernummer: 030/050; bei der Therapieentscheidung ist zusätzlich die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ § 2 (2) Z1 und (3) ²WVZ 08/2019
³Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 794 RRMS-Patienten über 9 Monate (GATE-Studie): Cohen J. et al; JAMA Neurol 2015;72:1433-41; Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017]. ⁴Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017] und Public Assessment Report NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/51725> [Letzter Zugriff: 21.09.2018].
MS = Multiple Sklerose

Trends und Perspektiven in der Neurologie: Präzisionsmedizin

T. Berger

Unter dem Begriff „Präzisionsmedizin“ firmierte ursprünglich der Ansatz der individuellen Behandlung von Erkrankungen via Identifizierung individueller (molekular-) genetischer, krankheitsspezifischer Ursachen bzw. deren Veranlagung.

Heute wird das „Konzept Präzisionsmedizin“ umfassender gesehen: personalisierte Diagnostik (einer Erkrankung oder [genetischer bzw. exogener] Disposition hierfür), Prognose, Therapie und/oder Prävention.

Präzisionsmedizin vereint und entwickelt daher u.a. moderne genetische (von „next generation sequencing“ über „-omics“ bis Zytogenetik), molekularbiologische (von Funktionsanalysen über Signaltransduktion bis molekularem Imaging), immunologische (von Zellphänotypisierung bis zu „antibody engineering“), bildgebende (von Hochfeld-MRT über Connectom-Analysen bis zu spezifischen Interventionen) und schließlich analytische (von „artificial intelligence“ zu „deep learning“-Algorithmen) Methoden, um individualisierte Behandlungs- und Präventivstrategien für spezifische Erkrankungen zu ermöglichen. Zweifellos impliziert das ultimative Ziel der Präzisionsmedizin ein Heilungsversprechen – es ist aber aus individuellen, auch sozioökonomischen und gesundheitspolitischen Gründen vermessen, diese Erwartungshaltung derzeit zu suggerieren. Vielmehr befinden wir uns in einem mehrstufigen (von methodischen bis zu ethischen Stufen) Entwicklungsprozess, die gegenwärtige Stufe erlaubt, von Stratifizierung von Patienten hinsichtlich individueller Prognose und personalisierter Behandlung zu sprechen.

Die Diagnose neurologischer Erkrankungen war immer schon „Präzisionshandwerk“. Mithilfe oben genannter moderner Methoden verstehen Neurowissenschaftler einerseits die Funktionen, andererseits die vielen akuten, noch mehr chronischen Erkrankungen, aber insbesondere auch die „rare disorders“ des Nervensystems zunehmend besser. Diese Erkenntnisgewinne bündeln sich zur neurologischen Präzisionsmedizin, die für frühe und differenzierte Diagnostik, individualisierte Prognose und Stratifizierung zu personalisierter Therapie steht. Nachfolgend einige Beispiele neurologischer Präzisionsmedizin, die in der diagnostischen und therapeutischen Routine bereits einschneidende Erfolge für manche Patienten mit neurologischen Erkrankungen ermöglichen.

■ Neurogenetik [1]

Bei zahlreichen neurogenetischen Erkrankungen (z. B. hereditäre Neuropathien, neuromuskuläre Erkrankungen, Dystonien, Ataxien, neurodegenerative Erkrankun-



Univ.-Prof.
Dr. Thomas Berger

gen, Mitochondriopathien, Epilepsie-Syndrome) konnte mittlerweile so manche mono- oder polygene Ursache entschlüsselt werden. Neben der diagnostischen Akkuratez wird dadurch eine exaktere Prognose, aber – noch wichtiger – eine spezifische Therapie ermöglicht. Aktuelle Beispiele sind die Zulassungen des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen für die spinale Muskelatrophie aller Altersklassen, des RNA-Interferenz-Wirkstoffs Patisiran für die hereditäre Transthyretin-Amyloidneuropathie und des mTOR-Inhibitors Everolimus bei subependymalem Riesenzellastrozytom im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose.

Darüber hinaus birgt die neurogenetische Diagnostik ein enormes Potenzial, aber auch eine extrem hohe ethische Verantwortung bezüglich der Prädiktion neurologischer Erkrankungen. Als Beispiel sei der Nachweis einer C9orf72-Repeat-Verlängerung (als Ursache für eine autosomal-dominant vererbte familiäre frontotemporale Demenz bzw. amyotrophe Lateralsklerose) bei asymptomatischen Familienangehörigen genannt. Neurologen, die diese Untersuchungen veranlassen und Patienten bzw. Nicht-Erkrankte fachspezifisch und -kompetent beraten, sind sich dieser Verantwortung (inkl. der geltenden Bestimmungen des Gentechnikgesetzes zu vor allem Typ 3- und Typ 4-genetischen Analysen) natürlich in hohem Maße bewusst.

■ Neuroonkologie [2]

Im Mai 2016 wurde die aktuelle WHO-Klassifikation der Hirntumore publiziert, die ursprünglich auf ausschließlich neuropathologischen Kriterien basierende Klassifikation nun um molekulare (genetische und epigenetische) Biomarker erweitert. Gerade bei der sehr heterogenen Gruppe der Gliome, die sich in ihrer Tumorbilogie deutlich unterscheiden, wird durch die zusätzliche molekulargenetische Diagnostik eine differenziertere diagnostische Zuordnung, eine Abschätzung der individuellen Prognose und schließlich eine Stratifizierung zu einem spezifischen Therapieschema ermöglicht.

Darüber hinaus wurden auch neue Tumorentitäten identifiziert, beispielsweise das sehr aggressive diffuse Gliom der Mittellinie bei Kindern, welches eine K27-Mutation am Histon-H3-Gen aufweist. Hinsichtlich der individuellen Prognose ist eine proneurale Signatur, die durch IDH1/2-Mutation mit 1p/19q-Co-Deletion und Hypermethylierung charakterisiert ist, günstiger als ein mesenchymales Transkriptionsprofil.

Unmittelbar anstehende Erweiterungen der molekulargenetischen Klassifikation um weitere molekulare Biomarker, z. B. ATRX-Inaktivierungen, TP53- und TERT-Promoter-Mutationen, werden die individuelle Prognose von Patienten noch besser definieren können. Die neuropathologische und molekulargenetische Diagnostik erfordert enorme Expertise, die am Klinischen Institut der Medizinischen Universität Wien in seiner Funktion als neuroonkologisch diagnostisches Referenzzentrum einzigartig gewährleistet ist.

■ Neuroimmunologische Erkrankungen [3–5]

Auf dem Gebiet der Antikörper-assoziierten Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Die Entdeckung verschiedener Autoantikörper gegen gliale und neuronale Oberflächen-Antigene hat dabei nicht nur neue Krankheitsentitäten identifiziert, sondern völlig neue diagnostische, prognostische und therapeutische Zugänge für Patienten eröffnet. Die frühzeitige Diagnose einer „Neuromyelitis optica Spectrum Disorder“ (NMOSD, Antikörper gegen Aquaporin-4 [AQP4] und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [MOG]) und ihre Abgrenzung gegenüber Multipler Sklerose (MS) ist von großer Bedeutung, weil NMOSD ein höheres Risiko an Morbidität und Mortalität gegenüber MS birgt und außerdem die gängigen MS-Therapeutika bei NMOSD unwirksam bis deletär sind. Ebenso wichtig ist bei einem erstmaligen entzündlich-demyelinisierenden Ereignis die Differenzierung von MS und NMOSD gegenüber einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM, Antikörper gegen MOG, vor allem bei pädiatrischen Fällen), weil ein ADEM grundsätzlich monphasisch auftritt und daher im Absatz zu den beiden anderen Erkrankungsgruppen keiner prophylaktischen Immuntherapie bedarf.

Antikörper-assoziierte Autoimmunenzephalitiden sind durch Autoimmunreaktionen gegen Oberflächenstruk-

turen (synaptische Rezeptoren oder Membranantigene, z. B. NMDA-Rezeptor, CASPR2, GABA-Rezeptor, Glycin-Rezeptor, IgLON5, GAD65 und viele mehr) von Nervenzellen charakterisiert. Jeder dieser Autoantikörper ist mit einem spezifischen klinischen Phänotyp assoziiert, wodurch zahlreiche neue Krankheitsentitäten entdeckt und definiert wurden. Der Nachweis der Autoantikörper dient zur raschen Diagnosesicherung, wodurch eine frühe immunsuppressive Therapie mit besserem Outcome der Patienten erzielt wird.

Die genannten Beispiele zeugen von der erfolgreichen Translation neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in die nicht nur neurologische, sondern auch neurochirurgische, psychiatrische und neuropädiatrische klinische Routineanwendung. Die weitere Bündelung klinischer und grundlagenorientierter neurowissenschaftlicher Anstrengungen, wie es der Anspruch des *in statu nascendi* befindlichen „Comprehensive Center for Clinical Neurosciences“ der Medizinischen Universität Wien ist, wird die Präzisionsmedizin für das gesamte Spektrum der Erkrankungen des Nervensystems noch mehr präzisieren.

Literatur:

1. Zimprich F, Krenn M, Zimprich A, Hilger E. Crashkurs Neurogenetik. J Neurol Neurochir Psych 2019; 20: 6–18.
2. Leibetseder A, Rainer S, Hutterer M. Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues? J Neurol Neurochir Psych 2017; 18: 84–93.
3. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Curr Opin Neurol 2019; 32: 385–94.
4. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. Nat Rev Neurol 2013; 9: 455–61.
5. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med 2018; 378: 840–51.

Weitere Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse:

o. Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger
Universitätsklinik für Neurologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: thomas.berger@meduniwien.ac.at

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln

Th. Berger, Wien

H. Binder, Wien

Th. Brücke, Wien

M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien

C. Geretsegger, Salzburg

W. Grisold, Wien

A. Gruber, Linz

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



QUTENZA® – DAS SCHMERZPFLASTER BEI PERIPHEREN NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN¹

- Schneller Wirkeintritt¹
- Lang anhaltende Schmerzlinderung²
- Gute Verträglichkeit¹



Qutenza®
Capsaicin 179 mg Pflaster

1. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016; 20(2):316–28. | 2. Mou J. et al., Clin J Pain. 2014; 30:286–94.

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: **Wirkstoff:** 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. **Sonstige Bestandteile – Pflaster:** Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); **Trägerschicht:** Polyester-Trägerfolie, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyester-Schutzfolie; **sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung – Reinigungsgel:** Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) **sonstige Bestandteile – Reinigungsgel:** Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, **ATC-Code:** N01BX04 Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Grünenthal Ges.m.b.H 2345 Brunn am Gebirge. Stand der Information: Mai 2017.

Systemische und topische Pharmakotherapie bei chronischem peripherem neuropathischem Schmerz



H. G. Kress

Kurzfassung: Chronische neuropathische Schmerzen sind Folge einer Schädigung oder Erkrankung im somatosensorischen Nervensystem. Sie werden durch Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser, auch invasiver Verfahren behandelt. Evidenz-basierte, Leitlinien-gerechte Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen beruht auf Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Opioiden. Für periphere neuropathische Schmerzen stehen zusätzlich topisches 8 % Capsaicin- und 5 % Lidocainpflaster zur Verfügung. Beide gelten bei guter Evidenz als zweite Wahl für fokale neuropathische Schmerzen, 5 % Lidocain nur für die posttherpetische Neuralgie auch als First-Line-Therapie. Capsaicin 8 % ist bei allen Formen peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen und ist im Direktvergleich mit Pregabalin ebenso effektiv, aber besser verträglich. Carbamazepin ist immer 1. Wahl bei Trigeminus-Neuralgie, während diverse Antikonvulsiva oder Antidepressiva als First-Line-Therapie anderer schmerzhafter Neuropathien empfohlen werden. Orale Cannabinoide kommen – wie Opiode – als Third-Line- oder Add-on-Therapie nach Ausschöpfung Leitlinien-orientierter

Maßnahmen in Betracht. Oft werden systemische und topische Medikamente auch kombiniert. Bei älteren und polymorbiden Patienten werden sich Lidocain- und Capsaicinpflaster als First-Line-Behandlung durchsetzen, da weder Arzneimittel-Wechselwirkungen noch systemische Effekte zu erwarten sind.

Schlüsselwörter: peripherer neuropathischer Schmerz, Guidelines, Behandlung, topische Arzneimittel, Capsaicin, Lidocain

Abstract: Systemic and topical pharmacotherapy of chronic peripheral neuropathic pain syndromes. Neuropathic pain covers a heterogeneous group of conditions, caused by primary lesion or disease of the peripheral or central somatosensory nervous system. Neuropathic pain poorly responds to conventional analgesics. However, with appropriate drugs, a significant proportion of patients experience a substantial pain relief. This review describes and discusses the evidence-based systemic and topical drug options, such as antidepressants, anticonvulsants like gabapentinoids, opioids, cannabinoids, topical lidocaine or capsaicin

patches, for treatment of frequent chronic peripheral neuropathic pain syndromes. Based on recent international guidelines and reviews, the various first- to third-line drug therapies are presented, which consistent evidence has been found for in chronic peripheral neuropathic pain. Although mostly recommended as second-line, special consideration is given to pivotal clinical trials with topical patches containing 5% lidocaine or 8% capsaicin, their suggested mechanisms of action, their most frequent side-effects and their promising role as future first-line therapy in vulnerable, polymorbid patients. Topical therapy provided modest pain relief, similar in magnitude to pregabalin, but without systemic side effects. The review confirms the clinical utility of capsaicin and lidocaine patches in chronic peripheral neuropathic pain, particularly in patients at risk for drug-drug interactions and systemic side effects from oral first-line drugs. **J Neurol Neurochir 2019; 20 (3): 94–9.**

Keywords: peripheral neuropathic pain, guidelines, treatment, topical drugs, capsaicin, lidocaine

Neuropathische Schmerzen sind Folge einer Schädigung oder Erkrankung im somatosensorischen Nervensystem [1, 2]. Akuter Schmerz ist die Antwort auf Entzündung oder Gewebeschädigung, er hat eine biologische Warnfunktion und endet meist mit dem Heilungsverlauf. Seine Therapie folgt den Regeln der Akutschmerz-Behandlung [3] und ist nicht Gegenstand dieses Artikels.

Bei chronischen neuropathischen Schmerzen lässt sich die Schädigung oft nicht mehr identifizieren bzw. nur mit hohem Aufwand nachweisen [4–6]. Die Diagnose wird klinisch gestellt anhand der Anamnese, typischer Symptome und Befunde (Tabelle 1). Entsprechende Fragebögen und Scores (DN4, PainDetect) unterstützen die Verdachtsdiagnose, neurophysiologische und histologische Untersuchungen können zur weiteren Abklärung beitragen [5, 6].

Zentrale neuropathische Schmerzen (MS, zerebraler Insult) sind nicht Thema der Übersicht. Chronische periphere neuropathische Schmerzen sind vielfältig, die schmerzhafteste Körperregion korreliert immer mit einer Läsion oder Erkrankung im peripheren somatosensorischen Nervensystem [1, 4]. Sie können nutritiv-toxisch bei Diabetes, bei Alkoholkrankheit, bei Vitaminmangel, nach Chemo- oder Antibiotikatherapie, nach

Tabelle 1: Symptome und klinische Befunde bei neuropathischem Schmerz

Somatosensorisches Nervensystem	
Symptome	Klinische Befunde
Pelziges oder Taubheits-Gefühl	Hypästhesie, Hypalgesie
Brennen, Kribbel- oder Kälte-parästhesie	Wärme- oder Kälte-Allodynie
Brennschmerz, stechender oder blitzartig einschließender, elektrisierender Schmerz	Dysästhesie, Allodynie
Gangunsicherheit, Stürze	Sensorische Ataxie

Gürtelrose als Post-Zoster-Neuralgie, als Trigeminusneuralgie, bei Engpasssyndromen oder Nervenwurzelkompression auftreten [7].

■ Pharmakotherapie im multimodalen Kontext

Moderner Schmerztherapie stehen neben Pharmaka weitere Optionen offen: nichtinvasive Verfahren (physikalische Medizin, Physiotherapie, Psychotherapie), Regionalanalogie, chirurgische, thermische oder chemische Neurolysen, intrathekale und epidurale Neuromodulation (implantierte Pumpe, Hinterwurzel-Ganglion- oder Rückenmarksstimulation). Chronische Schmerzen werden durch eine Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser, auch invasiver Verfahren behandelt (multimodale Therapie) [8]. Es ist Aufgabe erfahrener Schmerztherapeuten, geeignete Therapien individuell auszusuchen und kombiniert anzuwenden [7, 8].

Eingelangt am: 07.05.2019, angenommen nach Review am: 10.07.2019
Aus der Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. DDr. Hans-Georg Kress, Abt. Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin, Medizinische Universität/AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: hans-georg.kress@meduniwien.ac.at

Dieser Artikel beschränkt sich auf systemische und topische, symptomatische, medikamentöse Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen. Nur bei refraktären Schmerzen kommen zusätzliche invasive Optionen (rückenmarksnaher Medikamente, elektrische Neuromodulation oder andere Verfahren) zur Anwendung [7, 8].

Zur systemischen Behandlung bieten sich Antidepressiva, Antikonvulsiva, Membranstabilisatoren (Lokalanästhetika), Clonidin [4, 6, 7, 9] und Phytocannabinoide wie Dronabinol (THC) oder Cannabidiol (CBD) an [10–12]. Letztere sind in Österreich als Rezepturarzneimittel – international auch als Fertigarzneimittel – verfügbar [10–12]. Das Anästhetikum Ketamin, Calcitonin, Kortikosteroide und schließlich intrathekales Ziconotid zählen ebenfalls zu den wirksamen Substanzen (Tabelle 2) [13, 14].

Evidenz-basierte, systemische Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen beruht auf drei Medikamentengruppen [4, 6, 7, 9] (Abb. 1; Tab. 2):

- Antidepressiva, v. a. trizyklische Antidepressiva oder Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (Venlafaxin und Duloxetin),
- Antikonvulsiva, v. a. Gabapentinoide, selten Carbamazepin, Lamotrigin und andere,
- Opiode, wie der am μ -Opiat-Rezeptor (MOR) niedrigpotente Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer Tramadol, Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin und Tapentadol, das MOR-Agonismus mit Noradrenalin-Reuptake-Inhibition im selben Molekül kombiniert (MOR-NRI) [15, 16].
- Für periphere neuropathische Schmerzen stehen noch topische Arzneien zur Wahl [17–20] (Abb. 1; Tab. 2):
 - Capsaicin (Konzentration < 1 %),
 - 5 % Lidocain-Pflaster (Versatis®),
 - 8 % Capsaicin-Pflaster (Qutenza®).

Systemische orale Behandlung

Die Vielzahl systemischer und topischer Medikamente zeigt, dass kein „Goldstandard“ für die Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen existiert. Oft werden sie daher kombiniert. Leitlinien sehen – diagnoseabhängig – unterschiedliche Substanzklassen als First-Line-Therapie vor [17–20]. Unstrittig ist Carbamazepin als First-Line bei Trigeminus-Neuralgie [20]. Keine Substanz ist immer ausreichend wirksam, es kommt daher auf das Resultat einer Probebehandlung an [20]. Die „Neuropathic Pain Special Interest Group“ (NeuPSIG) (18), nationale Gesellschaften oder die „European Federation of Neurological Societies“ (EFNS) empfehlen Substanzen erster, zweiter und dritter Wahl [19] (Tabellen 3 und 4). Die „Number Needed to Treat“ (NNT), also die Zahl der Patienten, die durchschnittlich behandelt werden müssen, um bei einem > 50 % Besserung zu erzielen, gilt als Wirksamkeitsmaß. Selbst für viele First-Line-Substanzen liegt die NNT bei 3–5 [9].

Bei schmerzhafter peripherer Neuropathie werden Antidepressiva und Antikonvulsiva als First-Line-Therapie empfohlen, Tramadol und Opiode als 2. bzw. 3. Wahl (Tab. 3 & 4). Auch in Kombination sind sie oft unzureichend wirksam, sie haben Nebenwirkungen (Libidoverlust, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Schwindel, Merkstörungen), ihr Effekt ist verzö-

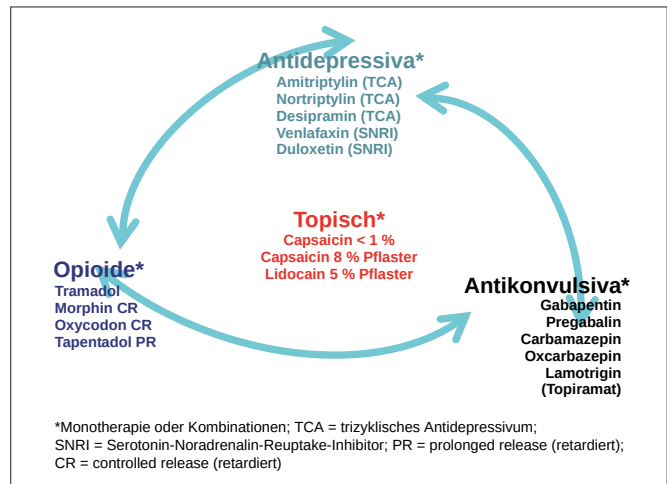


Abbildung 1: Hauptmedikamente für die topische und systemische Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen (mod. nach [17, 18])

gert (Antidepressiva) oder sie erfordern langsame Dosissteigerung (Gabapentinoide). Opiode und seltener Gabapentinoide haben ein Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko. Bei kombinierter Anwendung steigt das Risiko unerwünschter Wirkungen, von Arzneimittelinteraktionen und Einnahmefehlern ganz abgesehen.

Orale Cannabinoide kommen frühestens als Third-Line- (Tab. 3 & 4) und Add-on-Therapie nach Ausschöpfung der Leitlinien-orientierten Maßnahmen in Betracht [11, 12, 18–20]. Nebenwirkungen betreffen das Nervensystem (v.a. Psyche), sind dosisabhängig und transient. Schwindel, Verwirrtheit, Bewegungsstörungen, Denk- oder Sprachstörungen, Amnesie, Euphorie, Halluzinationen, temporäre paranoide Wahnvorstellungen und depressive Symptome sind beschrieben [11, 12].

Tabelle 2: Pharmaka-Gruppen zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen

Antidepressiva
Amitriptylin
Duloxetin
Venlafaxin
Antikonvulsiva
Gabapentin
Pregabalin
Carbamazepin
Topiramaten
Lamotrigin
Opiode
Tramadol
Tapentadol
Oxycodon
Membranstabilisatoren
Lidocain (5 % Pflaster)
Mexiletin
α2-Adrenergika
Clonidin
Dexmethomidin
Antispastische Substanzen
Baclofen
Sonstige
Ketamin
Calcitonin
Kortikosteroide
Cannabinoide (Dronabinol; Sativex)
Ziconotid i.t. (Prialt)

Tabelle 3: Vergleich internationaler Evidenz-basierter Therapie-Empfehlungen (aus [17], Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License [http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/])									
	EFNS Diabetic neuro- pathy	Post-herpetic neuralgia	Trigeminal neu- ralgia	Central neuro- pathic pain	NICE All neuropathic pain	Trigeminal neu- ralgia	CPS All neuropathic pain	Trigeminal neu- ralgia	NeuPSIG All neuropathic pain
First-line therapy	Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCA Venlafaxine ^d	Gabapentin Pregabalin TCA Lidocaine plasters ^a	Carbamazepine Oxcarbazepine	Gabapentin Pregabalin TCA	Amitriptyline Duloxetine Gabapentin Pregabalin Capsaicin cream ^b (localized pain in patients who wish to avoid or who cannot tolerate oral treatments)	Carbamazepine	Gabapentin Pregabalin Duloxetine Venlafaxine ^d TCA	Carbamazepine	Gabapentin Gabapentin ER/ enacarbil Pregabalin Duloxetine Venlafaxine ^d TCA
Second-line therapy	Tramadol	Strong opioids Capsaicin cream		Tramadol Strong opioids	One of the re- maining 3 oral drugs of the First-line therapy		Tramadol Strong opioids Lidocaine cream ^c Lidocaine patches ^c		Capsaicin patches ^b Lidocaine patches ^b Tramadol
Third-line therapy	Strong opioids			Strong opioids	One of the re- maining 3 oral drugs of the First-line therapy		Cannabinoids		Botulinumtoxin Type A Strong opioids
Fourth-line therapy				Lamotrigine (in central post- stroke pain)			Cannabinoids (in multiple sclerosis)		
CPS – Canadian Pain Society, EFNS – European Federation of Neurological Societies, ER – extended release, NeuPSIG – Neuropathic Pain Special Interest Group, NICE – National Institute for Health and Care Excellence ^a For use in the elderly; ^b for use in localized pain; ^c for use in post-herpetic neuralgia; ^d in most European countries, including Italy, venlafaxine is not approved for the indication of “neuropathic pain”; and therefore any such use should be considered off-label									

■ Topische Medikation

Topisch werden 5 % Lidocain-pflaster (Versatis®), Cremes/Salben mit < 1 % Capsaicin, sowie 8 % Capsaicinpflaster (Qutenza®) verwendet. Die EFNS empfiehlt als First-Line neben Gabapentinen und trizyklischen Antidepressiva auch 5 % Lidocainpflaster bei postherpetischer Neuralgie [19] (Tab. 3 und 4), sonst werden topische Therapien als Second-Line empfohlen [17].

5 % Lidocainpflaster

Lidocainpflaster ist in Österreich für die postherpetische Neuralgie zugelassen, aber nicht im Erstattungskodex gelistet. Lidocain bindet an Natriumkanäle abnorm veränderter Nozizeptoren und vermindert deren Aktivität. Rowbotham publizierte 1996 [21] erstmals die doppelblind kontrollierte tägliche Anwendung des Lidocain-Pflasters auf den schmerzhaften Hautarealen bei postherpetischer Neuralgie (bis zu 3 Gelpflaster pro Tag für 12 Stunden). Bereits diese Studie zeigte, dass seine Wirkung aus 2 Komponenten besteht: mechanischer Schutz durch das Pflaster und Analgesie durch Lidocain.

Vier randomisierte, kontrollierte Studien bei postherpetischer Neuralgie und eine Studie bei anderen peripheren neuropathischen Schmerzen zeigten signifikante Senkung von Dauerschmerz und Allodynie [22]. Eine Studie ergab die NNT von 4,4 für 50 % Abnahme des Dauerschmerzes, für Allodynie lag sie bei 8,4 [23]. Nebenwirkungen waren selten und harmlos, meist Irritationen der Haut. Selbst bei unerlaubt langer Anwendung (18–24 Stunden) oder täglicher 24-stündiger Anwendung von 4 Pflastern lagen die Lidocain-Plasmaspiegel weit unter herzwirksamen Werten [24].

Ein systematischer Review verglich 5 % Lidocain-Pflaster mit anderen wirksamen Interventionen oder Placebo bei postherpetischer Neuralgie [25]. Lidocain

Tabelle 4: Evidenz-basierte Therapie-Empfehlung chronischer neuropathischer Schmerzen (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteverlages aus [6])

Active agent	Evidence Level; Recommendation	Mode of Action / Comment
Gabapentin / Pregabalin	Ia; drug of 1 st choice	Esp. in the case of central sensitization (hyperalgesia, allodynia)
Tricyclic antidepressants (eg, amitriptyline)	Ia; drug of 1 st choice	Sodium channel blockers and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors
Duloxetine / Venlafaxine	Ia; duloxetine Ia; venlafaxine; drug of 1 st choice	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors; duloxetine in Germany approved for pain due to diabetic neuropathy; venlafaxine off-label
Capsaicine 8 %	Ib; drug of 2 nd choice	In focal pain syndrome
Lidocaine (plaster)	Ib; drug of 2 nd choice	In focal pain syndrome; approved for postherpetic neuralgia
Tramadol	IIb; drug of 2 nd choice	Weak opioid; habituation; nausea
Strong opioids	IIb; drug of 3 rd choice	Note: opioid-induced hyperalgesia, habituation and abuse; scant long-term data
Botulinum toxin A (subcutaneous)	III; drug of 2 nd choice	Evidence still insufficient for broad use; off-label in Germany
Carbamazepine / Oxcarbamazepine / Lamotrigine	Ib; carbamazepine, Oxcarbamazepine IV; lamotrigine	Drug of 1 st choice in neuralgia only (e. g., trigeminal neuralgia); lamotrigine off-label

war verglichen mit Pregabalin besser verträglich [25]. Nur eine der 4 Capsaicin-Studien verwendete 8 % Capsaicinpflaster, die anderen < 1 % Capsaicin, so dass kein direkter Vergleich von 8 % Capsaicin mit 5 % Lidocain gezogen werden konnte.

Topisches Capsaicin

Capsaicin verleiht Pfeffer die brennende Schärfe durch Aktivierung der TRPV1-Ionenkanäle der Nozizeptoren. Es ist ein selektiver Agonist am TRPV1-Kanal, den es in hoher Konzentration maximal aktiviert [26–28].

Die Evidenzlage für Capsaicin ist komplex, da zwischen den jahrzehntelang verwendeten niedrigen Konzentrationen < 1 % und 8 % Capsaicinpflaster unterschieden werden muss [29, 30]. Capsaicin < 1 % erwies sich in Metaanalysen als fraglich wirksam, ein Cochrane-Review bei chronischem peripherem neuropathischem Schmerz ergab keinen schlüssigen Nachweis [30]. Obwohl mehrfach berichtet, reicht die Evidenz zu einer Empfehlung von < 1 % Capsaicin nicht aus.

8 % Capsaicin-Pflaster

Hohe Capsaicin-Konzentration führt zu Daueraktivierung der TRPV1-Kanäle mit Kalziumüberladung und Aktivierung kalziumsensitiver Proteasen und anderer intrazellulärer Mechanismen, die zur Defunktionalisierung der epidermalen Nozizeptoren führen [26–28], die in Folge reversibel degenerieren. Die Nervenfasern-Dichte nimmt nach 30 min Capsaicin-Exposition deutlich ab und erreicht nach 60 min ein Minimum, das auch durch längere Einwirkung kaum unterschritten werden kann [26]. Der analgetische Effekt tritt erst allmählich nach Tagen auf. Die normale Sensorik der Haut einschließlich Tastsinn bleibt erhalten.

Die Studienlage ist deutlich besser als für 5 % Lidocain. Die Registrierung basiert auf Phase-I-Studien und 13 klinischen Studien mit 2381 Teilnehmern, davon 8 Doppelblind-Studien. Eine erste Metaanalyse umfasste 2 Studien bei HIV-assoziiertem Neuropathie und 5 bei postherpetischer Neuralgie [31] mit 0,04% Capsaicin als aktivem Placebo. Sie ergab eine signifikante Besserung zum Ausgangswert oder zu Placebo in Be-

handlungswoche 4 bzw. der 2. bis 12. Woche und wurde durch einen Cochrane-Review mit signifikanter Überlegenheit für > 50 % Reduktion bei postherpetischer Neuralgie und > 30 % Schmerzreduktion bei HIV-Neuropathie [29] bestätigt.

Eine nicht-interventionelle Studie in 1044 Patienten mit peripherem neuropathischem Schmerz in Deutschland bekräftigte die Zulassungsstudien [32, 33]. Diese größte Studie zeigte außerdem erstmals die Abhängigkeit des Capsaicin-Erfolgs von der Dauer der Schmerzanamnese: Bei 6 bis 24 Monaten zeigte sich der beste Effekt, eine Dauer > 2 oder gar > 10 Jahre ging mit kürzerer und geringerer Wirkung einher. Kein Zusammenhang ergab sich mit den verschiedenen Neuropathien [33].

Zwei Phase-IIIb-Studien bei Diabetikern mit schmerzhafter Neuropathie (PACE-Studie mit 52 Wochen, STEP-Studie mit 12 Wochen Behandlungsdauer) erlaubten 2015 die erweiterte Registrierung für Diabetiker [34, 35]. Damit ist 8 % Capsaicin bei allen Formen peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen.

Eine Gleichwertigkeit von 8 % Capsaicin im Direktvergleich mit Pregabalin über 8 Wochen an 560 Patienten mit Postzoster-Neuralgie, posttraumatischen und anderen peripheren Neuropathien ergab die ELEVATE-Studie [36]. Bei Capsaicin überwogen lokale, bei Pregabalin zentralnervöse Nebenwirkungen. Die PACE-Studie belegte Langzeitsicherheit und Verträglichkeit bei diabetischen Patienten: Nach 7 Applikationen unterschieden sich die Reaktionen nicht von einmaliger Anwendung [34].

■ Stellenwert topischer Behandlung in internationalen Therapieempfehlungen

Die PACE- [34], STEP- [35] und ELEVATE-Studien [36] fanden erstaunlicherweise kaum Eingang in Therapieempfehlungen schmerzhafter peripherer Neuropathien. Die Tabelle 3 vergleicht mehrere Empfehlungen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen [17]: Die EFNS erwähnt Capsaicin nur

als Second-Line-Option bei postherpetischer Neuralgie [19]. In den britischen NICE-Empfehlungen von 2013 findet sich niedrig dosierte Capsaicin-Creme als First-Line nur bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen von Patienten, die eine orale Behandlung nicht wünschen bzw. tolerieren [20]. Die Canadian Pain Society erwähnt Capsaicin-Pflaster nicht [37]. NeuPSIG gibt trotz guter Evidenz nur Second-Line-Empfehlungen für Capsaicin- und Lidocainpflaster [18]. Die später veröffentlichte Capsaicin-Pregabalin-Vergleichsstudie [36] konnte in der Empfehlung noch nicht berücksichtigt werden, Diabetiker waren noch nicht im Capsaicin-Label inkludiert.

Ein rezenter Review [6] sieht 8 % Capsaicin bei gutem Evidenzgrad (Ib) nur als zweite Wahl für fokale neuropathische Schmerzen (Tabelle 4). Mit Evidenzgrad IIb wird 5 % Lidocain ebenfalls als Second-Line angegeben [6]. Die Autorin [6] bleibt damit hinter dem eigenen früheren Vorschlag [38] zurück, Capsaicin- und Lidocainpflaster als First-Line bei allen Patienten mit Risiken für orale Therapien zu verwenden. Klarer legt sich ein Konsensus zur Lokal-Behandlung neuropathischer Schmerzen fest [39], der Lidocain- und Capsaicin-Pflaster als First-Line empfiehlt, da – v.a. bei älteren und polymorbiden Patienten – weder Arzneimittel-Wechselwirkungen noch systemische Effekte zu erwarten sind [24, 38, 39].

Literatur:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. IASP [webpage on the Internet]. Taskforce on Taxonomy. 2011. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Stand April 25, 2019.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S2e Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. www.dgn.org/leitlinien/2338-II-45-2012-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden
4. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.
5. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14–27.
6. Sommer C, Geber C, Young P, et al. Polyneuropathies – etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 83–90.
7. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
8. Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag* 2012; 17: 150–8.
9. Beniczky S, Tajti J, Timea Varga E, et al. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transm* 2005; 112: 735–49.
10. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133: 210–20.
11. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position

- paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain* 2018; 22: 1547–64.
12. Gottschling S, Herdegen T, Horlemann J, et al. Expertenkonsens: Medizinischer Einsatz von Cannabinoiden. *Lehre & Praxis* 2018; 4: 9.
 13. Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, et al. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract* 2009; 9: 338–47.
 14. Tronnier V, Hofacker W, Ilias W, et al. Recommendations for the management of chronic pain by intrathecal ziconotide. *MMW Fortschr Med* 2010; 152 (Suppl 3): 106–9.
 15. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010; 14: 781–3.
 16. Steigerwald I, Müller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 911–36.
 17. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice. *Pain Ther* 2017; 6 (Suppl 1): S35–S42.
 18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.
 19. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–23.
 20. NICE guideline: Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings (CG173) 2013, update April 2018 nice.org.uk/guidance/cg173

o. Univ.-Prof. DDr. Hans Georg Kress, FPMCAI (hon), EDPM



Studium und Facharzt in Deutschland, Approbation 1978, Promotion 1980, Habilitation 1989. Seit 1993 Ordinarius für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin an der Medizinischen Universität und Vorstand der Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin am AKH Wien.

Past-Präsident der European Pain Federation EFIC in Brüssel; Vorstandsmitglied und Past-Präsident der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG). Ehrenmitglied der European Pain Federation EFIC und der Polnischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.

Klinische Tätigkeit und Forschung umfassen akuten und chronischen Schmerz, Palliativmedizin, interventionelle Analgesie einschl. spinaler Neuromodulation, Pharmakologie der Anästhetika, Analgetika und Cannabinoide.

■ Interessenkonflikt

Potentielle Interessenkonflikte: Der Autor erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Bionorica Ethics GmbH, Grünenthal GmbH, Meda Pharma GmbH, Takeda Pharma GmbH, Teva-ratiopharm, Trigal Pharma GmbH sowie Vortragshonorare von Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Menarini/Berlin-Chemie, Mundipharma Intl. Ltd.

21. Rowbotham MC, Davies PS, Ver-kempinck C, et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65: 39–44.
22. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD010958.
23. Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003; 106: 151–8.
24. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 111–7.
25. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, et al. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 295–309.
26. Malmberg AB, Mizisin AP, Calcutt NA, et al. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain* 2004; 111: 360–7.
27. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, et al. Topical capsaicin in humans: Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81: 135–45.
28. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anesth* 2011; 107: 490–502.
29. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD007393.
30. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD010111.

31. Mou J, Paillard F, Turnbull B, et al. Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain* 2013; 154: 1632–9.
32. Maihöfner C, Heskamp ML. Prospective, noninterventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1,044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 673–83.
33. Maihöfner CG, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain* 2014; 18: 671–9.
34. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol* 2016; 16: 251.
35. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* 2017; 18: 42–53.
36. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016; 20: 316–28.
37. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19: 328–35.
38. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 614–29.
39. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, et al. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2709–18.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. C. Baumgartner, KH Hietzing-Rosenhügel
PD Dr. S. Seidel, AKH-MedUni Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche

OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning = Fortbildungen = Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

AUTOR
H. G. Kress

Abmelden

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Systemische und topische Pharmakotherapie bei chronischem peripherem neuropathischem Schmerz

1. Welche Aussagen treffen auf chronische periphere neuropathische Schmerzen nicht zu?

- a) Elektrophysiologische und histologische Untersuchungen sind zur Diagnose prinzipiell notwendig.
- b) Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt anhand der Anamnese, typischer Symptome und klinisch-neurologischer Befunde.
- c) DN4 oder PainDetect erleichtern die Verdachtsdiagnose.
- d) Bestimmung der Blutspiegel von Vitamin B1, B6 und B12 sind wichtige Voraussetzung für eine wirksame Schmerzbehandlung.

2. Welche systemischen Medikamente werden bei chronischen peripheren neuropathischen Schmerzen als 1. Wahl-Medikation empfohlen?

- a) Nichtsteroidale Antirheumatika.
- b) Trizyklische Antidepressiva.
- c) Gabapentinoide
- d) Orale Cannabinoide.

3. Welche Evidenz-basierten Interventionen können die Schmerzsymptomatik bei chronischem peripherem neuropathischem Schmerz nachweislich verbessern?

- a) Neuroablative Verfahren mit permanenter Ausschaltung der betroffenen peripheren Nerven.
- b) Elektrische epidurale Rückenmarkstimulation.
- c) Psychologische Therapien, die bei den Eltern und den frühkindlichen Konflikten des Patienten ansetzen.
- d) Kurzzeitige strikte Bettruhe.

4. Welche Aussagen treffen auf die pharmakologische Behandlung chronischer peripherer neuropathischer Schmerzen zu?

- a) Orales Carbamazepin gilt als First-Line-Therapie bei Trigeminus-Neuralgie.
- b) 8 % Capsaicin-Pflaster zeigte weder Arzneimittel-Wechselwirkungen noch systemische Effekte.
- c) Diabetiker sind wegen der schlechteren Hautdurchblutung von der Behandlung mit 8 % Capsaicin-Pflaster ausgenommen.
- d) 5 % Lidocain-Pflaster darf nicht bei chronischer postherpetischer Neuralgie angewendet werden.

5. Für die topische Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen gilt:

- a) Topisches Capsaicin kann mit systemischen Gabapentinen kombiniert werden.
- b) Bei postoperativ persistierenden peripheren neuropathischen Schmerzen ist 8 % Capsaicin unwirksam.

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Protonenbestrahlung bei Schädelbasismeningeomen: Erste Erfahrungen in der Zusammenarbeit zwischen der Neurochirurgie SMZ-Ost Donauspital und dem MedAustron

W. K. Pfisterer¹, T. Rossmann¹, C. Lütgendorf-Caucig², P. Georg², M. Mühlbauer¹, E. B. Hug²

Kurzfassung: *Einleitung:* Die Totalexstirpation von Schädelbasismeningeomen, insbesondere wenn sie in den Sinus cavernosus, in die Orbita einwachsen oder durch die knöcherne Schädelbasis hindurchwachsen, wäre zumeist nur mit erheblichen neurologischen Ausfällen erreichbar. Eine postoperative Protonenbestrahlung nach subtotaler Exstirpation stellt eine Behandlungsalternative dar.

Patienten und Methoden: Wir haben 3 Patienten nach stattgehabter Operation und nach Tumorboardbeschluss im MedAustron vorgestellt. Patientin 1 wurde zweimal an einem Opticusscheidenmeningeom, Patient 2 an einem Sinus cavernosus-Meningeom mit Einwachsen in die Fissura orbitalis superior und Patientin 3 an einem ausgedehnten frontotemporalen Meningeom mit Einwachsen ins Keilbein und Vordringen in die Fossa pterygopalatina operiert. Die Patienten 1 und 2 erhielten eine Gesamtdosis von 54 Gy RBE (radiobiological equivalent) und Patientin 3 von 59,4 Gy RBE.

Ergebnisse: Die präoperativen neurologischen Symptome der Patienten konnten durch die Operationen deutlich gebessert werden. Nach abgeschlossener Strahlentherapie blieben die Patienten neurologisch unverändert;

eine nennenswerte Beeinträchtigung der Lebensqualität trat nicht ein.

Diskussion: Unsere ersten Erfahrungen mit der kombinierten Behandlungsform – subtotale Meningeomexstirpation und anschließende Protonenbestrahlung – spricht zunächst einmal für eine Fortsetzung dieser Vorgehensweise. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes ist eine Beurteilung der Wirkung der Protonenbestrahlung noch nicht möglich. Die klinischen und radiologischen Verläufe müssen nach längerem Follow-up reevaluiert werden.

Schlüsselwörter: Protonenbestrahlung, Schädelbasismeningeom, Radiochirurgie, subtotale Tumorexstirpation

Abstract: Proton therapy for treatment of skull base meningiomas: First experience of co-operation between the department of Neurosurgery SMZ-Ost Donauspital and the MedAustron. Total extirpation of skull base meningiomas especially when tumors involve the sinus cavernosus, the orbit or penetrate the skull base may result in severe neurological deficits. Treatment strategies to minimize

complications and late side effects are important. Proton radiation therapy (RT) used for the treatment of meningiomas allows less integral dose to normal tissue and greater homogeneity than photon RT. We treated 3 patients with grade I meningiomas (optic nerve sheath and sinus cavernosus) after partial tumor resection by proton RT with 54 Gy radiobiological equivalent (RBE) dose in two cases and 59,5 Gy RBE in one case. Preoperative neurological deficits were improved in all patients after operation and no new deficits/no deteriorations after radiation were detected. Assessment of quality of life using standardized tests (EORTC) showed no impairment. However the follow-up is short (3 months in 1 case, 6 months in 1 case, 12 months in 1 case). Our first experience with combining partial/subtotal resection of meningiomas and adjuvant proton RT leads us to continue this strategy. Longer follow-up is needed to evaluate the period of tumor control and late side effects. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (3): 100–4.**

Keywords: proton radiation therapy, skull base meningiomas, stereotactic radiosurgery, subtotal tumour resection

■ Einleitung

Das ideale Konzept zur Behandlung von Patienten mit einem intrakraniellen Meningeom umfasst neben der Mikrochirurgie auch die Einbindung der Radiochirurgie bzw. die Kombination beider Methoden [1]. Bis heute gilt die Gamma-Knife-Radiochirurgie als „Goldstandard“ für die Behandlung von WHO-Grad I Meningeomen. Multizentrische Studien mit bis zu 5300 Meningeomen präsentieren ausgezeichnete Ergebnisse [2]. Besonders im Falle von ausgedehnten Meningeomen, die in heiklen Regionen liegen, entscheidet der Neurochirurg oftmals, auf eine radikale Tumorexstirpation zu verzichten und eine anschließende Radiochirurgie zu veranlassen, um das Risiko neurologischer Ausfälle zu verringern [1, 3–5]. Die Radiochirurgie verwendet hierbei hohe Einzeldosen und wird deshalb vor allem bei kleinen Resttumoren eingesetzt.

Eine weitere Limitation für die Radiochirurgie stellt die Nähebeziehung zu kritischen Strukturen wie Hirnstamm und /

oder Strukturen des anterioren optischen Pathways dar [6]. In solchen Situationen ist eine fraktionierte lokale Bestrahlung vorzuziehen, um das Risiko möglicher Spätfolgen mit entsprechenden neurologischen Ausfällen so gering wie möglich zu halten. Alternative Behandlungsoptionen stellen in solchen Situationen die fraktionierte Bestrahlung mit Protonen oder ebenfalls die fraktionierte LINAC-basierte Photonenbestrahlung dar. Die Bestrahlung mit Protonen oder Photonen ist wie das Gamma-Knife auch ein Verfahren, bei dem ionisierende Strahlung gezielt eingesetzt wird, um Tumorzellen zu zerstören bzw. am Wachstum zu hindern.

Die beiden Verfahren unterscheiden sich physikalisch: Beim Gamma-Knife wie auch bei der LINAC-basierten Bestrahlung kommen ultraharte Röntgenstrahlen / Photonen zum Einsatz, welche eine Eintritts-, als auch Austrittsdosis im umliegenden Normalgewebe abgeben. Daraus resultiert unter anderem die Limitation dieser Verfahren in Bezug auf die Nähe zu den Risikostrukturen, weil sie hier auch eine Strahlenbelastung darstellen. Demgegenüber haben Protonen zwar auch eine Eintrittsdosis zwischen Körperoberfläche und dem Zielgebiet / Tumor, allerdings auf Grund von unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften (andere Tiefendosisverteilung) haben sie keine Austrittsdosis. Die radiobiologische Wirkung der Protonenbestrahlung ist ähnlich der Photonenbestrahlung. Aus diesen Gründen stellt die Protonenbestrahlung wegen einerseits der

Eingelangt am: 12.03.2019, angenommen nach Review am: 19.03.2019, Pre-Publishing Online am 30.04.2019

Aus der ¹Neurochirurgischen Abteilung SMZ- Ost Donauspital Wien, und ²EBG MedAustron GmbH, Wiener Neustadt

Korrespondenzadresse: OA PD Dr. Wolfgang Pfisterer, Neurochirurgische Abteilung, SMZO Donauspital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: wolfgang.pfisterer@wienkav.at

Tabelle 1: Klinische Daten, Tumorlokalisation und Therapieplan mit Operation (OP) und Protonenradiotherapie (PRT)

Patient	Alter	Anamnese/Symptome	Tumorlokalisation	Therapieplan
1	56 a	Visusstörung links (4 Monate)	Opticusscheidenmeningeom links	OP 11/2012 und 9/2016 PRT 2–4/2017
2	52 a	Doppelbilder durch NIII und NIV Parese Visusstörung links (6 Monate)	Meningeom Sinus cavernosus und Fissura orbitalis superior links	OP 4/2017 PRT 1–3/2018
3	62 a	TU bekannt seit 2007 2014: Radiatio 50 Gy 2017: Ophthalmoplegie u Anopsie rechts	Meningeom Sinus cavernosus und Fossa pterygopalatina rechts	OP 11/2017 PRT 3–4/2018

günstigeren Dosisverteilung bis zum Zielort und andererseits der gleichen biologischen Wirksamkeit eine bessere Alternative dar [7, 8].

■ Patienten und Methoden

Die klinischen Daten, die Tumorlokalisationen und die Behandlungspläne der Patienten sind in Tabelle 1 angegeben. Patientin 1 wurde erstmals im November 2012 nach Auftreten einer zunehmenden Visusstörung am linken Auge über 4 Monate an einem linksseitigen Opticusscheidenmeningeom operiert (Opticuskanaldekompensation und Tumorteilexstirpation). Nach 3 Monaten anhaltender postoperativer Sehverschlechterung links kam es letztendlich zu einer deutlichen Verbesserung des Sehvermögens (auch Verbesserung gegenüber präoperativ). Im Jahr 2016 verschlechterte sich das Sehvermögen links wieder und die Patientin wurde im September 2016 erneut operiert. Aufgrund der Tumorbeschaffenheit (derb) und Anhaften des Meningeoms am Nervus opticus war nur eine neuerliche Teilexstirpation möglich.

Patient 2 hatte eine Visusstörung am linken Auge mit Doppelbildern über 6 Monate und zuletzt auch einer Ptose aufgrund einer Parese des N. oculomotorius und N. trochlearis. Die Operation des Sinus cavernosus-Meningeoms mit Einwachsen in die Fissura orbitalis superior erfolgte im April 2017 mittels Tumorteilexstirpation und Dekompensation der Fissura orbitalis superior sowie des Opticuskanals links (Abbildung 1).

Patientin 3 hatte eine langjährige Anamnese mit zunächst geringfügigen Gesichtsfeldeinschränkungen. Bereits 2007 wurde radiologisch ein (höchstwahrscheinliches) Meningeom im

Sinus cavernosus mit Einwachsen ins Keilbein und Vordringen in die Fossa pterygopalatina rechts festgestellt. Es wurde ein beobachtendes Vorgehen beschlossen und 2014 erfolgte bei Progredienz eine Radiatio mit Photonen bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Mitte des Jahres 2017 kam es zu einer progredienten klinischen Verschlechterung der Patientin mit Auftreten eines frontalen Psychosyndroms, einer Ophthalmoplegie und Anopsie rechts und einer zunehmenden Visusstörung links. Auch radiologisch fand sich eine erhebliche Progredienz, so dass eine baldige Operationsindikation gestellt wurde. Die Tumorteilexstirpation erfolgte im November 2017. Die präoperativen MR-Bilder dieser Patientin sind in Abbildung 2 dargestellt. *Anmerkung:* Diese Patientin hatte im Jahr

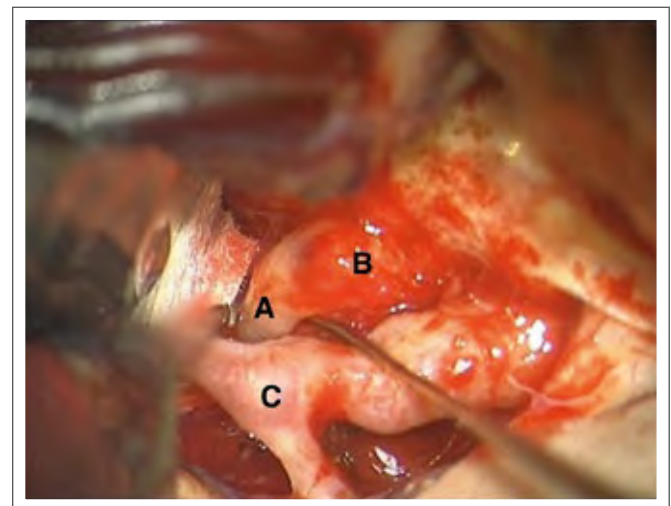


Abbildung 1: Intraoperativer Situs Patient 2
A: N. oculomotorius, B: Meningeom, C: Carotisbifurkation

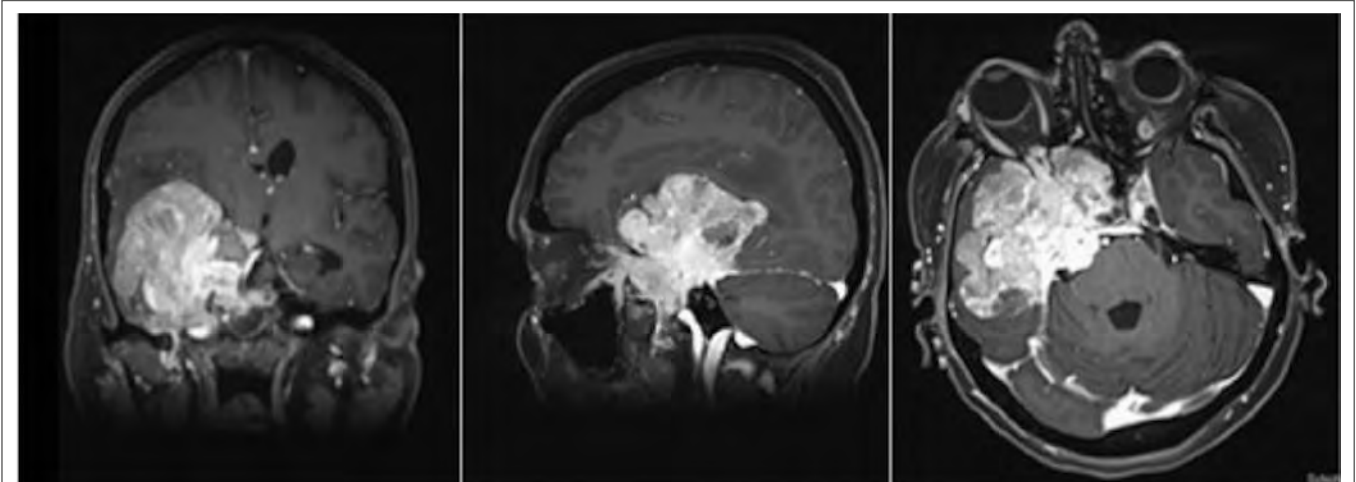


Abbildung 2: Präoperative T1-MRT mit KM von Patientin 3

2009 aufgrund eines nodalen Marginalzonen-Lymphoms im Thorax eine Radio- und Chemotherapie.

Standardmäßig wurden abgesehen von prä- und postoperativer MR- und CT-Bildgebung ein Hypophysenhormonstatus, eine augenärztliche Untersuchung, ein Audiogramm sowie ein Ga68-DOTANOC PET-CT vor dem Beginn der Protonentherapie durchgeführt [9].

Die Behandlungspläne für alle drei Patienten wurden prä- und postoperativ im Rahmen des Tumorboards erstellt. Die Ablehnung einer Gamma-Knife-Bestrahlung erfolgte bei Patientin 1 aufgrund der Nähe zum N. opticus und bei Patient 2 und Patientin 3 aufgrund der Tumorgroße. In Zusammenschau aller Fakten erfolgte daher der Beschluss, die Patienten zur Protonentherapie im MedAustron vorzustellen.

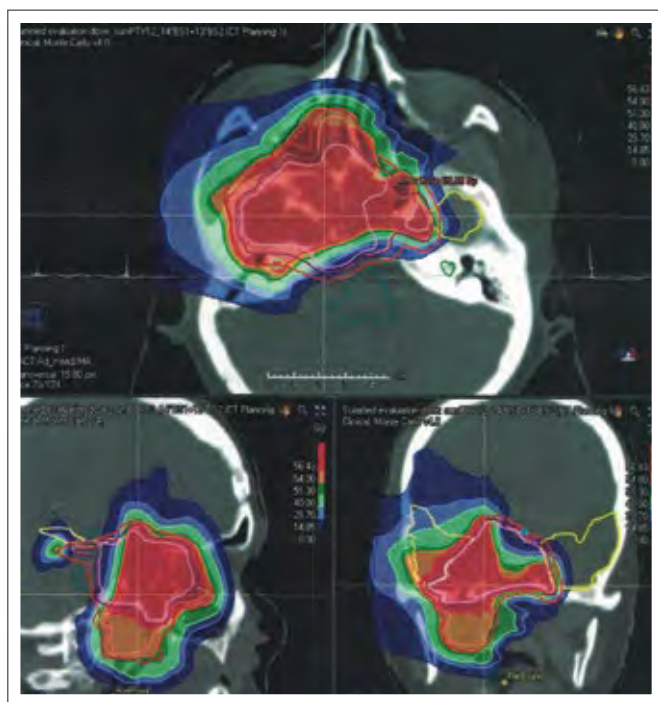


Abbildung 3: Verteilung der Isodosen – SIB-Plan für Patientin 3; PTV in rot

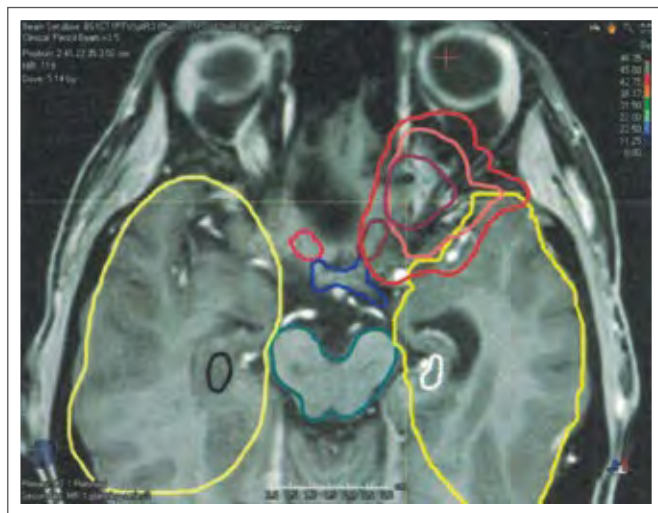


Abbildung 4: Patientin 1: Risikoorgane Nn. optici (rot und rosa), Chiasma (blau), Hirnstamm (grün), Hippocampus (schwarz und weiß) und Temporallappen (gelb)

Die Protonenbestrahlung fand zwischen 04/2017 und 04/2018 statt. Alle Patienten erhielten eine lokale fraktionierte Radiotherapie in kurativer Intention im Bereich des bekannten Meningeoms. Die Definition der Zielvolumina erfolgte ICRU-konform (International Commission on Radiation Units and Measurements). Das Gross Tumor Volume (GTV) entsprach dem Restmeningeom (MRT, PET), das Clinical Target Volume (CTV1) entsprach dem GTV, der Resektionshöhle und den meningealen Ausläufern/Verdickungen. Das CTV2 entsprach dem GTV. Beide TVs wurden von einem 3 mm isotropischen Margin umgeben, um potentielle systematische und /oder zufällige Fehler zu kompensieren (Planning Target Volume: PTV1 um CTV1 und PTV2 um CTV2).

Das PTV1 beinhaltete bei Patientin 1 die Opticusscheide links und reichte bis an den Keilbeinflügel und das Chiasma heran. Die vorgeschriebene Gesamtdosis betrug 54,0 Gy RBE (relative biological equivalence dose). Davon wurden 50,4 Gy RBE (1,8 Gy RBE Einzeldosis) im Bereich der präoperativen Meningeomausbreitung plus durale Ausdehnung (PTV1) und ein 3,6 Gy RBE (1,8 Gy RBE Einzeldosis) Boost am postoperativen Meningeomrest (PTV2) appliziert.

Patient 2 erhielt ebenfalls eine primäre lokale Bestrahlung mit 50,4 Gy RBE (1,8 Gy RBE Einzeldosis) im erweiterten Resektionsgebiet (PTV1) und 54,04 Gy RBE (1,93 Gy RBE Einzeldosis) im Resttumor mittels simultan integrierter Boost-Technik (SIB).

Patientin 3 erhielt eine adjuvante Re-Radiotherapie im Bereich des erweiterten Resektionsgebietes inklusive eines Sicherheitsabstandes von 0,5 cm entlang der Meningen (PTV1) mit einer Gesamtdosis von 54,0 Gy RBE (2,0 Gy RBE Einzeldosis). Im Bereich des Restmeningeoms (PTV2) wurden 59,4 Gy RBE (2,2 Gy RBE Einzeldosis) aufgrund des erhöhten Proliferationsindex des Tumors (bis zu 20 %) mittels SIB appliziert (Abbildung 3).

Die Risikoorgane Nn. optici, Chiasma, Hirnstamm, Hippocampus beidseits und Temporallappen beidseits etc. wurden mit Hilfe von MRT-Aufnahmen konturiert und an die CT-Bildgebungen angepasst (Abbildung 4). Die Lage und Position der Patienten zum Therapiestahl wurden mit Hilfe planarer Röntgenaufnahmen täglich verifiziert und gegebenenfalls wurden Abweichungen durch das robotische Positionierungssystem ausgeglichen. Alle Radiotherapie-relevanten Daten sowie Baseline-Untersuchungen vor Radiatio, Nachsorgeuntersuchungen und Erhebung der Lebensqualität erfolgten prospektiv im Rahmen des Registerstudienprotokolls am MedAustron 3, 6 und 12 Monate nach erfolgter Therapie.

■ Ergebnisse

Die präoperativen neurologischen Symptome der Patienten konnten durch die Operationen deutlich gebessert werden. Patientin 1 hatte unmittelbar nach der 2. Operation keine Verschlechterung des Visus am linken Auge. Bereits 6 Monate später konnte eine Verbesserung festgestellt werden, die in weiterer Folge noch voranschritt (Abbildung 5).

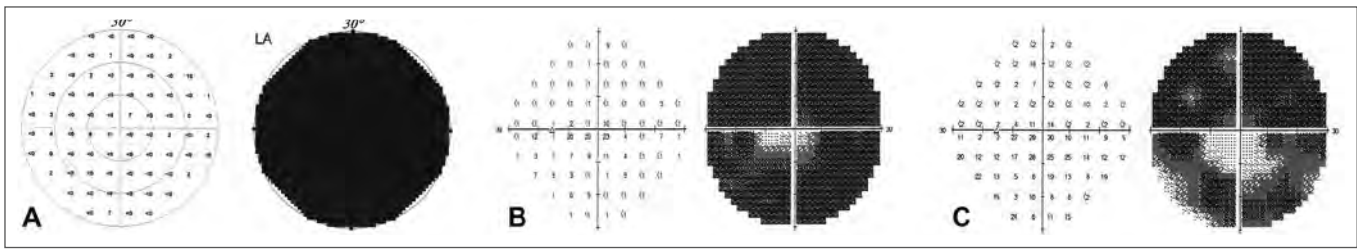


Abbildung 5: Patientin 1: Perimetrie Einzel-Analyse linkes Auge: A. 11/2016, B. 04/2017, C. 02/2018

2 Monate nach der Operation konnte Patient 2 wieder das linke Auge öffnen; Doppelbilder wurden offensichtlich unterdrückt. Der Visus war unverändert zu präoperativ (Farbsehen möglich, Konturen wurden erkannt). Eine stetige langsame Besserung konnte auch in weiterer Folge festgestellt werden. Bei Patientin 3 konnte schon im Rahmen des postoperativen stationären Aufenthaltes eine Verbesserung des Visus am linken Auge festgestellt werden. Ebenso besserte sich das frontale Psychosyndrom in den folgenden Wochen deutlich.

Histologisch handelte es sich bei allen drei Patienten um ein meningeotheliomatöses Meningeom. Bei Patientin 1 war der Proliferationsindex KI-67 $< 1\%$, bei Patient 2 $< 3\%$. Bei Patientin 3 war die KI-67 zumeist $< 3\%$, stellenweise aber bis zu 20% erhöht.

Die Strahlentherapie wurde von allen drei Patienten gut toleriert, insgesamt wurden keine höhergradigen Nebenwirkungen ($> \text{Grad } 2$) nach CTCAEv4.0 dokumentiert. Die akuten Nebenwirkungen wie lokale Alopezie, Dermatitis und Fatigue bildeten sich im Verlauf komplett zurück. Es wurde nur eine Spättoxizität beobachtet: Patient 3 entwickelte im Verlauf einen substituierungspflichtigen Hypopituitarismus, wobei hier zu erwähnen ist, dass es sich um eine Re-Bestrahlung gehandelt hat und somit die kumulative Dosis im Bereich der Hypophyse deutlich über der einer primären Radiatio war.

Bei Patient 2 kam es nach Radiatio im Verlauf zu einer deutlichen Besserung des Visus, welche auch in der Einzel-Analyse des linken Auges dokumentiert ist (Abbildung 6). Bei Patient 2 war die vorbestehende Okulomotorius-Parese nach der Radiatio komplett rückläufig. Die Lebensqualitätsdaten, die im Rahmen der Registerstudie erhoben wurden, zeigten keine anhaltenden Einschränkungen und variierten zwischen gut und ausgezeichnet.

■ Diskussion

Die Chirurgie ist immer noch die Therapie der Wahl bei symptomatischen Meningeomen. Dennoch ist der Neurochirurg immer wieder mit Situationen konfrontiert, in denen nur eine subtotale Resektion oder Dekompression von kritischen Strukturen möglich ist. Bei Schädelbasismeningeomen ist die Radikalität oft durch das potentielle postoperative Morbiditätsrisiko limitiert. In solchen Situationen stellt die Radiotherapie einen integralen Bestandteil eines multimodalen Therapieansatzes dar. Oberstes Ziel im Rahmen der Strahlentherapie ist es dabei, den Resttumor mit einer adäquaten Dosis zu bestrahlen, um ein weiteres Wachstum zu verhindern und gleichzeitig gesundes Gewebe von der Bestrahlung auszunehmen, um die mögliche Langzeittoxizität zu vermeiden.

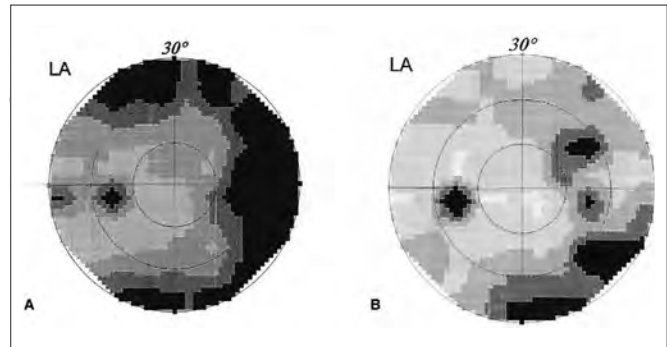


Abbildung 6: Patient 2: A: Perimetrie linkes Auge präoperativ, B: Perimetrie linkes Auge 6 Monate postoperativ

Neuere Fortschritte in der Bestrahlungstechnik wie die „Intensity-modulated radiotherapy“ (IMRT), „Volumetric-modulated arc therapy“ (VMAT) und „Stereotactic radiosurgery“ (SRS) bzw. „Fractionated stereotactic radiotherapy“ (FSRT) zielen darauf ab, im Vergleich zur „3D conformal radiotherapy“ (3D-CRT) eine höhere Anpassung des Bestrahlungsvolumens am Zielort zu erreichen und das Risiko der Toxizität am gesunden Gewebe zu minimieren [10]. Weitere Verbesserungen wurden durch die Entwicklung der „Image-guided radiation therapy“ (IGRT) erzielt. Dabei wird im Rahmen der RT laufend eine Bildgebung und Setup-Adaptierung vorgenommen [11].

Im Bereich der Präzisionsradiotherapie rückt der Einsatz der Partikeltherapie, insbesondere der Protonenbestrahlung, dabei immer mehr in den Fokus. Der physikalische Vorteil der Protonen gegenüber den Photonen wird hier besonders bei Nahebeziehungen zwischen Zielgebiet und Risikoorganen wie z. B. Hirnstamm oder optischem Apparat tragend. Therapiebedingte Langzeitfolgen können neben neurologischen und / oder kognitiven Veränderungen auch Induktion von Zweitmalignomen sein. Diese chronischen Nebenwirkungen können in einer Verminderung der Lebensqualität des individuellen Patienten resultieren.

Daher findet die Protonentherapie bei pädiatrischen Patienten zunehmenden Einsatz. Eine Reduktion der Strahlendosis auf Cochlea, Hirn, Hirnstamm, Herz, Lunge und Niere im Vergleich zu Photonen wird beschrieben [12–14]. Im Einsatz bei Chordomen und Chondrosarkomen fanden sich bessere Ergebnisse im klinischen Outcome bei geringeren Komplikationen im Vergleich zur Photonentherapie [15]. Eine exzellente Tumorkontrolle (90%) bei geringer Langzeittoxizität wird bei Kraniopharyngeomen, Hypophysenadenomen und Meningeomen berichtet, wenngleich dabei aber auch festgehalten werden muss, dass die Ergebnisse nach stereotaktischer Photonenbestrahlung gleichwertig sind [16, 17]. Murray et al. berichten bei 96 Meningeom-Patienten über eine $86,4\%$ ige

Tumorkontrollrate nach fünf Jahren ohne höhergradige therapiebedingte Morbidität [18]. Halasz et al. konnten in der multivariaten Analyse einen signifikanten prognostischen Faktor hinsichtlich der lokalen Kontrollrate bei Meningeomen feststellen [19]. Besonders in Bezug auf die Therapie von Meningeomen sind klinische Studien gefordert, um eine Weiterentwicklung der Protonenbestrahlung hinsichtlich Patienten-selektion, optimaler Dosisvorschrift und Fraktionierung zu verbessern. Der Bedarf an Langzeit-Follow-up-Studien ist ebenso gegeben, um die Sekundärfolgen der Protonenbestrahlung mit historischen Kohorten der Photonenbestrahlung vergleichen zu können [7].

Bezugnehmend auf die drei von uns behandelten Patienten halten wir fest, dass uns die guten postoperativen Ergebnisse und die zuletzt erhobenen klinisch-neurologischen Befunde mit teilweise weiterer Besserung der vorbestehenden Symptomatik Post-Radiotherapie dazu veranlassen, dieses Behandlungsschema vorerst beizubehalten. Insbesondere muss hervorgehoben werden, dass in allen Fällen aufgrund der Nähe der Tumoren zu den Nervi optici eine Gamma-Knife-Bestrahlung abgelehnt wurde bzw. im Falle der Patientin 3 bereits eine Photonenbestrahlung durchgeführt wurde und aus diesem Grund eine neuerliche Photonenbestrahlung abgelehnt wurde.

Die von uns gewählte Therapie soll und muss aber noch weiter evaluiert werden, da aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes eine Beurteilung der Langzeitwirkung der Protonenbestrahlung noch nicht möglich ist.

Priv. Doz. Dr. Wolfgang Pfisterer, MBA



1990 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. 1990–1994 Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien mit Rotation Neurologische Lehrpraxis und KH Wien Rosenhügel. 1994–1997 Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Abteilung des SMZ-Ost Donauespital, mit Rotation Unfallchirurgie, Orthopädie und Allgemeinchirurgie.

Seit 1997 Oberarzt an der NCH SMZ-Ost Donauespital. Seit 2002 1. Oberarzt an der NCH SMZ-Ost Donauespital. 2003 Forschungsaufenthalt am Barrow Neurological Institute in Phoenix, Arizona und an der Arizona State University. 2008 Habilitation über Molekulargenetik und MR-Spektroskopie bei Meningeomen. 2011/12 Health Care Management Lehrgang an der Wirtschaftsuniversität Wien. 2012/13 Professional Master of Business Administration (MBA)-Studium (WU Wien).

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Mindermann T, Mack A. Proton-beam therapy or photon-beam radiosurgery for WHO grade I meningiomas? *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2401–3.
- Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70: 32–9.
- Abuzayed B, Kucukyuruk B, Tanriover N, Sanus GZ, Canbaz B, Akar Z, et al. Transcranial superior orbitotomy for the treatment of intraorbital intraconal tumors: surgical technique and long-term results in single institute. *Neurosurg Rev* 2012; 35: 573–82.
- Nanda A, Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Guthikonda B. Stratification of predictive factors to assess resectability and surgical outcome in clinoidal meningioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 142: 31–7.
- Attia M, Umansky F, Paldor I, Dotan S, Shoshan Y, Spektor S. Giant anterior clinoidal meningiomas: surgical technique and outcomes. *J Neurosurg* 2012; 117: 654–65.
- Hiniker SM, Modlin LA, Choi CY, Atalar B, Seiger K, Binkley MS, et al. Dose-Response Modeling of the Visual Pathway Tolerance to Single-Fraction and Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 97–104.
- Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, Stefan D, Cao K, Emery E, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2019; 72: 56–64.
- Vlachogiannis P, Gudjonsson O, Montelius A, Grusell E, Isacson U, Nilsson K, et al. Hypofractionated high-energy proton-beam irradiation is an alternative treatment for WHO grade I meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2391–400.
- Stade F, Dittmar J-O, Jäkel O, Kratochwil C, Haberkorn U, Debus J, et al. Influence of 68Ga-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol Lond* 2018; 13: 58.
- Scaringi C, Agolli L, Minniti G. Technical advances in radiation therapy for brain tumors. *Anticancer Res* 2018; 38: 6041–5.
- Jaffray DA, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S (eds). *Cancer: Disease Control Priorities. Third Edition (Volume 3)* [Internet]. The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015, Washington (DC) [zitiert 16. Februar 2019]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343621/>
- Yoon M, Shin DH, Kim J, Kim JW, Kim DW, Park SY, et al. Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 637–46.
- Yuh GE, Loredi LN, Yonemoto LT, Bush DA, Shahnazi K, Preston W, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10: 386–90.
- Barney CL, Brown AP, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot JF, Puduvalli V, et al. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro-Oncol* 2014; 16: 303–9.
- Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2009; 32: 403–16.
- Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, Paulino AC, Okcu MF, Allen PK, et al. Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 354–61.
- Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredi LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 425–34.
- Murray FR, Snider JW, Bolsi A, Lomax AJ, Walser M, Kliebsch U, et al. Long-term clinical outcomes of pencil beam scanning proton therapy for benign and non-benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 1190–8.
- Halasz LM, Bussiére MR, Dennis ER, Niemierko A, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Proton stereotactic radiosurgery for the treatment of benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1428–35.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. **ATC Code:** N05AX12

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg 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 oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 04.2019



Multiple Sklerose

DAS GANZE BILD. NICHT OHNE GRAU.



Durch einen langsameren Verlust an **WEISSER** und **GRAUER SUBSTANZ** im frühen Krankheitsverlauf können physische und kognitive Funktionen der Patienten möglicherweise länger erhalten werden.

Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation (AuriStim) gegen Alkohol-Craving, gemessen mit der Pupillometrie – Eine Pilotstudie

J. Grünberger, B. Vyssoki, D. König, J.C. Szeles, S. Kampusch,
E. Kaniusas, H. Stöhr, O. M. Lesch, H. Walter, M. C. Treiber

Kurzfassung: Ziel: Untersucht wurde die Reaktion der Pupille auf Tropicamid im Alkoholentzug, vor und nach perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation mit AuriStim.

Methode: In einer prospektiven Studie wurden 30 Patienten im Alkoholentzug untersucht. Alle Patienten waren in stationärer Betreuung. Mit der TEMPS-M-Kurzfassung wurde die emotionale Einstellung der Patienten erfasst. Mit der OCD-Skala und einer visuellen 10 cm-Skala wurde das Alkoholverlangen der Patienten erhoben. Die Patienten wurden mit der standardisierten Medikation bei Alkoholentzug behandelt und erhielten zusätzlich eine drei Tage andauernde perkutane aurikuläre Stimulation des Vagusnervs. Am ersten und letzten Tag wurden die Patienten mit einem Rezeptortest pupillometrisch gemessen. Die erhobenen Mittelwerte wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben verglichen.

Ergebnisse: Der Unterschied der Mittelwertdifferenzen an beiden Messtagen erweist sich als stark signifikant. Die mittels TEMPS-M erhobene Ausprägung der Temperamente zeigt keine Auswirkungen auf die gemessenen Werte der Pupillometrie. Zwischen angegebenem Alkoholverlangen in den Skalen und Pupillendurchmesser konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Limitationen: Die Patienten wurden in Form wiederholter Messungen mit sich selbst verglichen, es gibt keine Kontrollgruppe von Patienten ohne Stimulation.

Schlussfolgerung: Die parasympathische Aktivierung durch AuriStim im Alkoholentzug könnte nützlich sein, um den Ausgleich des vegetativen Nervensystems zu beschleunigen.

Schlüsselwörter: Pupillometrie, Alkohol-Craving, perkutane Vagusnervstimulation (pVNS), AuriStim

Abstract: Auricular Vagus nerve stimulation (Auristim) and alcohol craving, measured by pupillometry – a pilot study. *Aims:* Aim was to investigate the reaction of the pupil to tropicamide in alcohol withdrawal, before and after percutaneous auricular vagus nerve stimulation with AuriStim.

Method: In a prospective study, 30 patients were investigated for alcohol withdrawal. All patients were in inpatient care. The TEMPS-M short version captured the emotional attitude of the patients. With the OCD-scale and a visual

10cm scale, the alcohol demand of the patients was raised. The patients were treated with the standardized medication for alcohol withdrawal and additionally received a three-day percutaneous auricular stimulation of the vagus nerve. On the first and last day, the patients were measured pupillometrically with a receptor test. The averages were compared with the t-test for paired samples.

Results: The difference between the mean differences on both days of the test is high significant. The Temps-M expression of the temperaments shows no effects on the measured values of pupillometry. No correlation could be found between indicated alcohol cravings in the scales and pupil diameter.

Limitations: The patients were compared with themselves in the form of repeated measurements, there is no control group of patients without stimulation.

Conclusion: The parasympathetic activation by AuriStim in alcohol withdrawal may be useful to accelerate the balance of the autonomic nervous system. **J Neurol Neurochir 2019; 20 (3): 106–10.**

Keywords: pupillometry, alcohol craving, percutaneous Vagus nerve stimulation, Auristim

■ Einleitung

Die ersten Tage im Alkoholentzug sind besonders wichtig, um einen vorzeitigen Abbruch wegen Symptomen wie Unruhe, Angst und Alkoholverlangen zu verhindern [1]. Die Anticraving-Therapie orientiert sich an verschiedenen medikamentösen Schemata [2, 3]. Die Studie folgte den Standards des Addiction-Treatments [1]. Alkoholcraving steht mit einer Dysbalance des vegetativen Nervensystems in Verbindung. Dabei überwiegt der Sympathikotonus [4, 5]. Neuromodulierende Methoden wurden als neue Ansätze der Craving-Behandlung beschrieben [6].

Die perkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (pVNS) führt zu einer gesteigerten Aktivität bestimmter Hirnstammkerne, darunter der Nucleus tractus solitarius, sowie der Nucleus spinalis Nervi trigemini [7]. Auch im Locus coeruleus der Formatio reticularis und im Nucleus accumbens, welche das Belohnungszentrum des Gehirns darstellen, zeigte sich gesteigerte

Aktivität [8]. Alkoholkonsum reduziert die Aktivität im Locus coeruleus [9]. Müller et al. zeigten, dass das Alkoholverlangen durch Stimulation am Nucleus accumbens reduziert werden konnte [10]. Diese Studie verwendete das Gerät AuriStim der Multisana GmbH zur pVNS.

Das okulomotorische System wird reguliert über Acetylcholin, der Botenstoff bewirkt über den Musculus sphincter Pupillae eine Verengung der Pupille. Gesteuert wird das System über die Endiger-Westphal-Kerne im Hirnstamm [11]. Die Ursprungskerne des Nervus Vagus liegen ebenfalls im Hirnstamm [7]. Sensorische, mentale und emotionale Variablen beeinflussen die Reaktionsfähigkeit der Pupille. Mit der Pupillometrie wird das Biofeedback auf äußere Stimuli gemessen [12]. Schon länger wird die Methode in der psychophysiologischen Objektivierung von Alkoholcraving angewendet [13].

Untersucht wurde, ob mittels pVNS die Reaktionsfähigkeit der Pupille beeinflusst werden kann.

■ Material und Methoden

Stichprobe

Im Zeitraum von Oktober 2018 bis Januar 2019 wurden 30 Patienten im Alter zwischen 20 und 65 mit der Diagno-

Eingelangt am 14.02.2019, angenommen nach Review am 04.06.2019, Pre-Publishing Online am 16.07.2019

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: sci-genpsy@meduniwien.ac.at

se Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM-V, freiwillig und nach Aufklärung über Studiendesign und Verlauf sowie mögliche Risiken, in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden rekrutiert und untersucht an der Abteilung 04A der Abteilung für Sozialpsychiatrie der Wiener Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Für die Beschreibung der Patienten wurden, nach dem Verfahren der ‚Lesch-Alkohol-Typologie‘, Daten wie ‚early-onset vs. late-onset‘, ‚family-positive vs. family-negative‘ und Typologie erhoben. Diese Daten wurden in dem Wissen erhoben, dass Alkoholcraving und die Entzugssymptomatik sich in den Gruppen der Typologie nach Lesch unterscheiden [2]. Die Patienten wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen. Alle in die Untersuchung aufgenommenen Patienten haben diese auch beendet.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden stationäre, im Alkoholentzug befindliche Patienten der Abteilung 04A der Psychiatrischen Abteilung der Medizinischen Universität Wien. Die Diagnose Alkoholabhängigkeit erfolgte durch die Ärzte der Station 04A, mittels strukturierter Interviews angelehnt an die Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-V. Es wurden nur Patienten im Alter zwischen 20 und 65 Jahre in die Studie aufgenommen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine typenorientierte medikamentöse Behandlung.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden all jene Patienten, die unter 20 oder über 65 Jahre alt waren, ausserdem Patienten mit einer Medikation, welche die Messung der Pupille beeinflusst, wie Opiate, Acetylcholinesterase-Hemmer oder Sympathomimetika. Weiter wurden Patienten mit einem positiven Schwangerschaftstest, sowie Patienten mit einer diagnostizierten affektiven Störung oder mit diagnostizierter Angsterkrankung (Phobien) oder mit aktuell bestehender oder in der Anamnese beschriebener Polytoxikomanie ausgeschlossen. Delirante Patienten wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Kontraindikationen für die Anwendung von AuriStim waren biochemische Implantate, Hämophilie und Psoriasis vulgaris.

Entzugsmedikation nach den Typen von Lesch

Patienten vom Typ 1 erhielten Benzodiazepine als anxiolytische und antikonvulsive Therapie. Als Rückfallprophylaxe wurde Acamprosat gegeben. Bei Typ-2-Patienten wurden anxiolytisch Antidepressiva wie Trazodon und Doxepin oder das Neuroleptikum Tiaprid verordnet. Wegen potenzieller Suchtverschiebung sind Benzodiazepine in dieser Gruppe nicht indiziert. Patienten vom Typ 3 wurden zum Entzug mit GHB behandelt. Typ-4-Patienten erhielten zur Anfallsprophylaxe Carbamazepin. Zur Verbesserung der kognitiven Leistung wurden in dieser Gruppe Memantin oder Piracetam gegeben.

Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation [AuriStim (nach Szeles) der Multisana GmbH]

Mittels AuriStim der Multisana GmbH wurden elektronische Impulse mit minimal invasiven Nadeln mit einer Eindringtiefe von 1–2 mm an die vom Nervus Vagus innervierten Bereiche des Ohres abgegeben. Der eingebaute Mikrochip bewirkt eine

dauerhafte Stimulation, die von etwa dreistündigen Ruhephasen unterbrochen wird. Gekennzeichnet ist diese Stimulation durch monophasische Volt-Impulse von 1 ms, mit wechselnder Polarität, einer Frequenz von 1 Hz und einer Amplitude von 4 V [14, 15].

Die Methode ist für die Patienten nicht beeinträchtigend. Unerwünschte Wirkungen treten sehr selten auf, wenn etwa die elektrischen Impulse im Ohr als schmerzhaft empfunden werden. Mit der Zeit können Patienten die Intensität der Stimulation schwächer empfinden. Ein solches Nachlassen der wahrgenommenen Intensität ist subjektiv und hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie. Das Gerät ist spritzgeschützt, aber nicht wasserdicht [16]. Angelegt wurde das Gerät am Tag der bzw. einen Tag nach stationärer Aufnahme. Die Patienten haben das Gerät zur pVNS für 72 Stunden getragen. Danach wurde das Gerät wieder abgenommen und die medikamentöse Therapie, wie während der Nervenstimulation, standardisiert fortgesetzt.

Methode der TV-gestützten Pupillometrie [nach Grünberger]

Zur Untersuchung wurde das „computer-assisted TV pupillometer 1050 of the Whittaker corporation“ verwendet [17].

Drei Minuten vor der Aufnahme gewöhnten sich die Patienten an die Umgebung (160 Lux), in einem lärmgeschützten Raum (3 × 4 Meter). Mit einer Stütze für Kinn und Stirn positionierten die Patienten das linke Auge vor der Kamera und fixierten einen in 1,6 Metern Entfernung an der Wand angebrachten schwarzen Punkt, um Akkomodationen zu verhindern und eine präzise Messung der Pupille zu ermöglichen. Die Aufnahme der Pupille lief 30 Sekunden, nach 25,6 Sekunden kam es zu einem Lichtstimulus, es wurden die vertikalen Pupillen-Durchmesser aufgezeichnet. Blinzeln der Augenlider wurde mit der sogenannten ‚Grünberger’schen Glättung‘ aus der Messung extrahiert [11].

Erhoben wurden der Mittelwert des Pupillendurchmessers, der Ausgangswert (letzter gemessener Pupillendurchmesser vor dem Stimulus), die Latenzzeit (Zeit vom Einsetzen des Stimulus bis zum Einsetzen der Reaktion), die Erholungszeit (Zeit vom Einsetzen der Pupillenreaktion bis zum Erreichen des Minimums), die Halbwertszeit (halbe Erholungszeit), der Extremwert (kleinster Pupillendurchmesser nach erfolgter Reaktion), die relative Änderung (prozentuelle Veränderung bezogen auf den Ausgangswert) und die absolute Änderung (Differenz zwischen Ausgangswert und Minimum in Millimeter) [17].

Nach der Baseline-Aufnahme wurde den Patienten ein Tropfen 0,01 %iger Tropicamid-Lösung in das linke Auge verabreicht. In je zwanzigminütigen Abständen vom gegebenen Tropfen wurden drei weitere Aufnahmen der Pupille durchgeführt. Diese Methode diente als Rezeptortest, wobei durch den cholinergen Antagonisten Tropicamid eine Dilatation der Pupille erreicht wurde. Die Dilatation ist bedingt durch die Blockade cholinergischer Rezeptoren am Musculus sphincter pupillae [11].

Die leichte Zugänglichkeit der Pupille und die Genauigkeit der Messung von Veränderungen, ohne dabei die Patienten zu be-

einträchtigen, macht die Pupillometrie zu einem geeigneten diagnostischen und objektiven Maß der vegetativen Regulation [18]. Die Pupillometrie wurde am ersten Tag vor pVNS, sowie 3 Tage nach der Anwendung von AuriStim durchgeführt.

Statistische Analyse

Die Patienten wurden anhand des ‚Lesch-Alcoholism-Typology-online programs‘ einem der vier Typen zugeordnet. Wichtige Kriterien der Typologie und der darauf basierenden Therapie sind etwa eine positive/negative Familiengeschichte bezogen auf Alkoholabhängigkeit oder das Alter der Patienten bei Beginn von Alkoholmissbrauch bzw. -abhängigkeit.

Alkoholverlangen wurde am ersten und letzten Untersuchungstag mit einer vertikalen 10 cm-Skala von den Patienten selbst eingeschätzt und mit der OCD-Skala das Alkoholverlangen und resultierende Auswirkungen auf das psychische und physische Leben erhoben [19].

Die emotionale Verfassung der Patienten wurde bezogen auf die folgenden fünf affektiven Einstellungen ‚zyklothymisch‘, ‚depressiv‘, ‚hyperthymisch‘, ‚reizbar‘ und ‚ängstlich‘ erfasst [20].

Die Annahme einer abgeschwächten Wirkung von Tropicamid auf die Pupille am vierten Untersuchungstag wurde bezogen auf den mittleren Pupillendurchmesser mit dem t-Test für gepaarte Stichproben geprüft.

Tabelle 1: Allgemeine Beschreibung der Patienten

Mittleres Alter	50 Jahre (31–63)
Verhältnis männlich/ weiblich	N = 18/12 (60 %/40 %)
Mittleres Alter Alkohol-Missbrauch	21 Jahre (14–57)
Mittleres Alter Alkohol-Abhängigkeit	33 Jahre (17–58)
Craving (Gedanken/Handlung)	22 (8/14)
Craving Skala visuell vor/nach	3,6/1,1
Häufigkeiten der Typen nach Lesch	N = 3/2/13/12
(Typ 1/2/3/4)	(10/7/43/40 %)

Tabelle 2: Median-TEMPS-M für alle Patienten

Temperament	Median
Zyklothymisch	17,5 (Quartile 14,0–22,3)
Depressiv	19,0 (Quartile 13,3–23,0)
Hyperthymisch	23,5 (Quartile 18,8–29,5)
Reizbar	16,0 (Quartile 12,8–21,0)
Ängstlich	18,0 (Quartile 11,5–21,0)

Tabelle 3: Änderung im Mittelwert des Pupillendurchmessers

	Vor Stimulation	Nach Stimulation
Mittelwert Differenz	1,4 (0,52)	0,76 (0,35)
Dilatation in Prozent nach 20 min	28 (17)	10 (8)
Dilatation in Prozent nach 40 min	41 (19)	20 (11)

Ethik

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien und dem Bundesamt für Sicherheit und Gesundheit (BASG) genehmigt.

■ Ergebnisse

Allgemeine Beschreibung

30 Patienten, davon 12 weiblich und 18 männlich. Bei allen Patienten wurde eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 diagnostiziert. Nach der Typologie von Lesch wurden die Patienten wie folgt zugeordnet: drei Patienten vom Typ I, zwei Patienten vom Typ II, 13 Patienten vom Typ III und 12 Patienten vom Typ IV. Das durchschnittliche Alter betrug 49,8 (Minimum = 31; Maximum = 63). Die allgemeine Beschreibung der Patienten ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Craving

Craving wurde durch eine subjektive visuelle Skala untersucht. 11 der 30 Patienten haben ein Alkoholverlangen am ersten Untersuchungstag von mehr als Null angegeben, 10 Patienten am letzten Untersuchungstag. Bei allen Patienten, die ein Verlangen angegeben haben, hat dieses vom ersten zum letzten Tag abgenommen. Mittleres Craving am ersten Tag betrug 3,6, am letzten Tag 1,1, bei einem Maximum von 10. Alkoholverlangen und dessen Auswirkungen auf Gedanken und Handlungen, wurde mit der Obstructive-Compulsive-Drinking-Scale von den Patienten eingeschätzt, zusammengefasst in Tabelle 1. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Craving und den pupillometrischen Variablen gefunden werden.

TEMPS-M-Kurzform

Mittels Fragebogen wurde die emotionale Verfassung der Patienten erfasst (Tabelle 2). Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Temperament und Pupillendurchmesser, bzw. Pupillenerweiterung zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Änderung im Mittelwert

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte des Pupillendurchmessers vor und nach perkutaner aurikulärer Stimulation.

Differenz des Pupillendurchmessers

Als primärer Endpunkt wurde der Mittelwert des Pupillendurchmessers verwendet. Es wurde die Differenz zwischen der maximalen Pupillenerweiterung nach Gabe von Tropicamid mit dem Mittelwert des Pupillendurchmessers vor Tropicamidgabe berechnet. Die Differenz der Mittelwerte vom ersten Untersuchungstag wurde mit der Differenz am vierten Untersuchungstag verglichen. Tropicamid führte zu einer Erweiterung von 1,44 mm vor und 0,76 mm nach perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation. Die Analyse der gepaarten Stichprobe ergibt eine Korrelation von 0,53. Der Unterschied ist mit einem t-Wert von 8,29 und einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ hoch signifikant.

Prozentuelle Erweiterung

Es wurde die Pupillendilatation nach 20 Minuten, sowie nach 40 Minuten prozentuell zum Ausgangsdurchmesser berechnet.

- Erweiterung nach 20 Minuten: Vor der Stimulation erweiterte sich die Pupille im Schnitt um 28 %, danach um 10 %. Der t-Test ist mit einem $p < 0,001$ signifikant.
- Erweiterung nach 40 Minuten: Um 41 % öffnete sich die Pupille bei der ersten Aufnahme. Nach der Stimulation durch AuriStim wurde eine prozentuelle Änderung von 20 % gemessen. Alle Patienten zeigten eine geringere Dilatation bei der zweiten Messung. Mit einem t-Wert von 7,53 und einem $p < 0,001$ ist der Test signifikant.

Die Ergebnisse zur Änderung im Mittelwert sind in Tabelle 4 zusammengefasst. In den Abbildungen 1 bis 3 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Messwerte Pupillometrie

Die Nebenzielkriterien der Pupillometrie waren: Mittelwert, Ausgangswert, Latenzzeit, Gipfelzeit, Extremzeit, Extremwert, Extremwertquotient, relative & absolute Änderung, Halbwertszeit und Erholungsgeschwindigkeit. Die statistische Analyse ergibt nur für die Variablen Mittelwert und Ausgangswert signifikante Ergebnisse.

Mittelwert

Die Basismessung zeigt bei 22 Patienten einen größeren Pupillendurchmesser nach pVNS. Bei einer Patientin war der Durchmesser an beiden Tagen gleich. 19 Patienten zeigten einen geringeren Durchmesser nach 20 Minuten bei der zweiten Messung. Bei zwei Patienten waren die Werte an beiden Tagen gleich. Bei 20 Patienten war der Pupillenmittelwert am zweiten Untersuchungstag geringer als am ersten. Bei einem Patienten waren die Werte gleich. Der Mittelwertvergleich ist zu allen drei Zeitpunkten mit einem Niveau von mindestens $p < 0,05$ signifikant.

Ausgangswert

21 Patienten hatten einen größeren Ausgangswert am zweiten Messtag. Eine Patientin hatte an beiden Messungen den gleichen Wert. Bei 16 Patienten war der Ausgangswert nach 20 Minuten am zweiten Tag geringer. Bei einem Patienten war der Wert an beiden Tagen gleich. Bei 20 Patienten zeigte sich nach 40 Minuten ein geringer Ausgangswert am zweiten Messtag. Ein Patient hatte an beiden Tagen gleiche Werte. Der t-Test für gepaarte Stichproben ist zur Basismessung und zur 40-Minuten-Messung mindestens mit einem $p < 0,05$ signifikant.

Diskussion

Diese Studie untersucht als Pilotprojekt die Wirkung der pVNS, bezogen auf die Reaktion der Pupille bei Gabe eines Mydriatikums. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist dies die erste Studie, bei der die Pupille als physiologisches Feedback alkoholabhängiger Patienten auf eine Stimulation des Vagusnervs am Ohr gemessen wurde. Das Gerät AuriStim wurde von allen Patienten gut toleriert und als nicht störend empfunden.

Tabelle 4: Ergebnisse t-Test für gepaarte Stichproben

	MW	Std-Ab	Unteres KI	Oberes KI	t	p
MW-Differenz	0,68	0,45	0,51	0,84	8,29	0,000
Differenz 20 min	17,96	15,69	12,11	23,82	6,27	0,000
Differenz 40 min	21,07	15,33	15,34	26,79	7,53	0,000

MW – Mittelwert, Std-Ab – Standardabweichung, KI – Konfidenzintervall

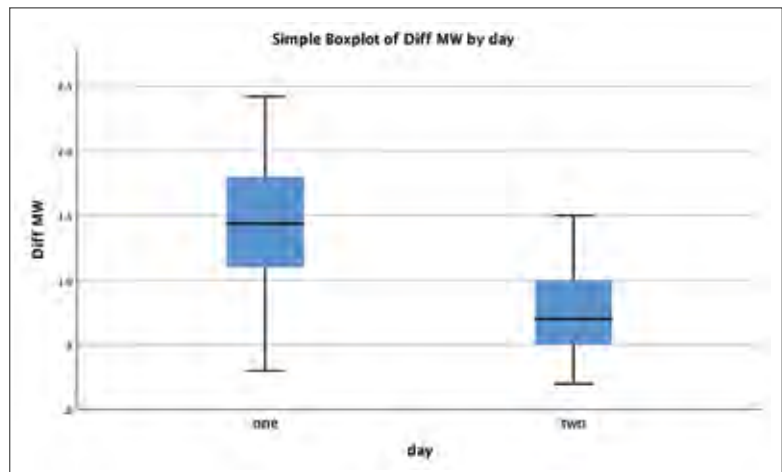


Abbildung 1: Differenz der Mittelwerte 40 Minuten und Basisaufnahme an beiden Tagen

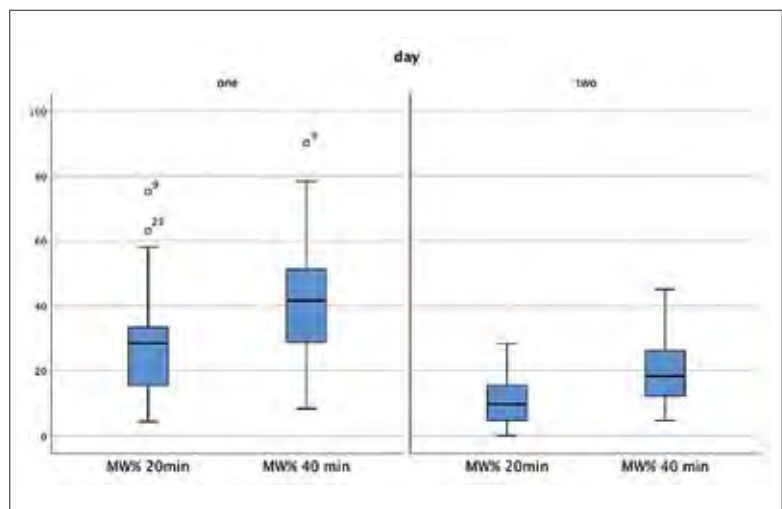


Abbildung 2: Prozentuelle Pupillenerweiterung nach 20 und 40 Minuten an beiden Tagen

Ein Zusammenhang von Symptomen des Alkoholentzugs und einer Dysbalance des vegetativen Nervensystems im Entzug wurde in der Literatur bereits öfter beschrieben [4, 5], dabei ist die Aktivität des sympathischen Systems stärker ausgeprägt [5]. Neuromodulierende Methoden zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit wurden bereits angewendet, dabei wurde erwähnt, dass für die Methode der Vagusnervstimulation noch keine Untersuchungen vorliegen und Investigationen in diesem Bereich noch notwendig sind [6]. Die neuropharmakologische Therapie im Alkoholentzug wirkt auf verschiedene Neurotransmitter wie GABA, Glutamat, Dopamin und Serotonin. Die Erweiterung der Pupille beruht auf der anticholinergen Wirkung von Tropicamid. Da von der Entzugsmedikation

Tabelle 5: Messwerte Pupillometrie

	Vor Stimulation			Nach Stimulation		
	Basis	20 Min.	40 Min.	Basis	20 Min.	40 Min.
Messung	Basis	20 Min.	40 Min.	Basis	20 Min.	40 Min.
Mittelwert	3,73 (0,8)	4,72 (0,86)	5,16 (0,79)	4,03 (0,91)	4,42 (0,99)	4,79 (0,92)
Ausgangswert	3,55 (0,88)	4,62 (0,81)	5,03 (0,79)	3,96 (0,95)	4,41 (0,98)	4,70 (0,91)

kein cholinerges Effekt zu erwarten war, wurden die verschiedenen Therapieschemata der Typen nach Lesch nicht bei der Analyse der pupillometrischen Messungen berücksichtigt. Mit der Pupillometrie konnte ein Unterschied der Reaktion der Pupille auf Tropicamid vor und nach Stimulation aufgezeigt werden. Die Methode der pVNS könnte daher eine Möglichkeit sein, den Ausgleich des vegetativen Nervensystems durch parasympathische Aktivierung zu beschleunigen. Die einfache Anwendung beider Methoden – AuriStim und Pupillometrie – bietet sich an, weitere Untersuchungen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit durchzuführen.

Beim Großteil der Patienten zeigte sich ein größerer Pupillendurchmesser zur Basis-Messung nach pVNS. Grünberger et al. konnten zeigen, dass die mittleren Pupillendurchmesser bei den verschiedenen Typen nach Lesch signifikante Unterschiede aufweisen. Vom Typ I zum Typ IV ist der Durchmesser der Pupille kontinuierlich abnehmend [21]. Der Typ IV ist jener mit den schwersten organischen Störungen, einer schlechten Prognose und dem stärksten Verlangen nach Alkohol [22]. Alkohol führt zu einer Reduktion der Aktivität im Locus coeruleus [9]. Neuropsychologisch führt gesteigerte Aktivität im Locus coeruleus zu einer Dilatation der Pupille [23].

Limitationen

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive Untersuchung als Pilotprojekt handelte und keine Kontrollgruppe aufgenommen wurde, sind die resultierende Ergebnisse geringer gewichtet.

Die Stimulationszeit von drei Tagen mit AuriStim ist relativ kurz und die parasympathische Aktivierung begleitend zum Alkoholentzug eventuell zu gering.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger



Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik.

Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken“. 1985 Universitätsprofessor.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

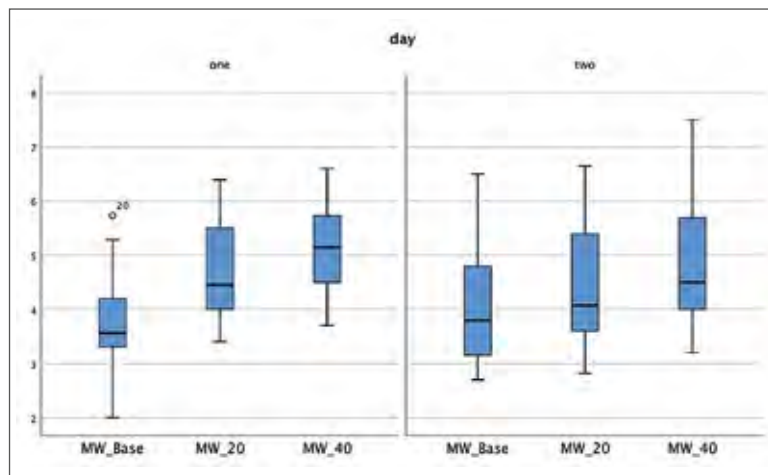


Abbildung 3: Verlauf der Mittelwerte an beiden Tagen – Basisaufnahme, 20 Minuten und 40 Minuten Aufnahme

Literatur:

1. UNODC. International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders — Draft for Field Testing. Vienna, Austria, 2016.
2. Lesch OM, Walter H. Alkoholabhängige: Erkennen und individuelles Behandeln nach der Typologie nach Lesch. J Gastroenterol Hepatol Erkrank 2013; 11 (1): 6–13.
3. Schlaff G, Walter H, Lesch OM. The Lesch alcoholism typology – psychiatric and psychosocial treatment approaches. Ann Gastroenterol 2011; 24: 89–97.
4. Karpayk VM, Romanowicz M, Schmidt JE, Lewis A, Bostwick JM. Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. Alcohol Clin Exper Res 2014; 38: 9–26.
5. Ingjaldsson JT, Laberg JC, Thayer JF. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. Biol Psychiatr 2003; 54: 1427–36.
6. Herremans SC, Baeken C. The current perspective of Neuromodulation techniques in the treatment of alcohol addiction: a systematic review. Psychiatria Danubina 2012; 24: 14–20.
7. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. Biol Psychiatr 2000; 47: 287–95.
8. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. Brain Stimulation 2015; 8: 624–36.
9. Strahlendorf HK, Strahlendorf JC. Ethanol suppression of locus coeruleus neurons: relevancy to the fetal alcohol syndrome. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5: 221–4.
10. Müller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze H-J, Galazky I, Büntjen L, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction – safety and clinical long-term results of a pilot trial. Pharmacopsychiatr 2016; 49: 170–3.
11. Grünberger J, Linzmayer L, Walter H, Rainer M, Masching A, Pezawas L. Receptor test (pupillary dilatation after application of 0.01% tropicamide solution) and determination of central nervous activation (Fourier analysis of pupillary oscillations) in patients with Alzheimer's disease. Neuropsychobiol 1999; 40: 40–6.
12. Fotiou D, Karlovasitou A, Tsipsios D, Nakou M. Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. Aging Clin Exper Res 2015; 27: 727–33.
13. Grünberger J. Alkoholismus. In: Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien, 2003.
14. Kampusch S, Kaniusas E, Szeles JC. Modulation of muscle tone and sympathovagal balance in cervical dystonia using percutaneous stimulation of the auricular vagus nerve. Artif Org 2015; 39: E202–E212.
15. Samoudi AM, Kampusch S, Tanghe E, Szeles JC, Martens L, Kaniusas E, Wout J. Numerical modeling of percutaneous auricular vagus nerve stimulation: a realistic 3D model to evaluate sensitivity of neural activation to electrode position. Med Biol Eng Comp 2017; 55: 1763–772.
16. Multisana GmbH. 2016. Gebrauchsanleitung des AuriStim von DyAnsens AU 0115. 4.0: 1–12.
17. Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, Saletu B. Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment. Arzneimittelforschung 1986; 1: 141–6.
18. Grünberger J, Prause W, Frottier P. Der Rezeptortest bei der Pupillometrie als Methode zur Differenzierung des dementiellen Syndroms. Neuropsychiatrie 2009; 23: 52–7.
19. Anton RF, Moak DH, Latham PK. The obsessive compulsive drinking scale: A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. Arch Gen Psychiatr 1996; 53: 225–31.
20. Akiskal H, Brieger P, Mundt C. Temperament and affective disorders: Die TEMPS-A-Skala als Konvergenz europäischer und US-amerikanischer Konzepte. Nervenarzt 2002; 73: 262–71.
21. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien, 2002.
22. Lesch OM, Walter H. Alkohol und Tabak, Medizinische und Soziologische Aspekte von Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit (Vol. 1). Springer, Wien, 2010.
23. Kvamme TL, Pedersen MU, Overgaard M, Rømer Thomsen K, Voon V. Pupillary reactivity to alcohol cues as a predictive biomarker of alcohol relapse following treatment in a pilot study. Psychopharmacol (Berl) 2019; 236: 1233–43.

■ The effects of concurrent coenzyme Q10 / L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial

Hajjhashemi P, et al. *Cephalalgia* 2019; 39: 648–54.

Abstract

Purpose: The present study aimed to determine the effects of combined supplementation of Coenzyme Q10 with L-carnitine on mitochondrial metabolic disorders marker and migraine symptoms among migraine patients.

Methods: A total of 56 men and women, between 20–40 years of age with migraine headache, participated in this randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study. The subjects were randomly assigned to receive either 30 mg/day Coenzyme Q10 and

500 mg/day L-carnitine at the same time and/or placebo tablets for 8 weeks. The measurements were completed at the beginning and end of the study. The primary outcome was severity of headache attacks. The secondary outcomes included duration, frequency of headache attacks, the headache diary results (HDR), and serum levels of lactate.

Results: A significant reduction was obtained in serum levels of lactate (-2.28 mg/dl, 95% CI: -3.65 , -0.90 ; $p = 0.002$), severity (-3.03 , 95 % CI: -3.65

-2.40 ; $p \leq 0.001$), duration (-7.67 , 95 % CI: -11.47 , -3.90 ; $p \leq 0.001$), frequency (-5.42 , 95 % CI: -7.31 , -3.53 ; $p \leq 0.001$) and HDR (-103.03 , 95 % CI: -145.76 , -60.29 ; $p \leq 0.001$) after 8 weeks.

Conclusion: This double-blind parallel study provides evidences supporting the beneficial effects of Coenzyme Q10 and L-carnitine supplements on serum levels of lactate and migraine symptoms.

Trial registration:

IRCT20121216011763N21.

Kombinierte Coenzym-Q10 und L-Carnitin Supplementation zur Migräneprophylaxe [1]

Zusammenfassung

Es war das Ziel der Studie zu untersuchen, ob die Kombination von Coenzym Q10 und L-Carnitin zur Prophylaxe der Migräne wirksam ist und einen Einfluss auf Biomarker von mitochondrialen Störungen hat.

Methoden: Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie, welche im Iran durchgeführt wurde. 56 Patienten, davon 49 Frauen, mit Migräne mit oder ohne Aura wurden gemäß den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eingeschlossen. Einschlusskriterien waren u.a. mindestens 2 Attacken pro Monat. Die Teilnehmer durften mindestens ein Monat vor Studienbeginn keine anderen prophylaktischen Therapien erhalten und sich in den letzten 6 Monaten keiner Diät oder keinem Bewegungsprogramm gegen Migräne unterzogen haben. Die Patienten erhielten entweder 30 mg Coenzym Q10 und 300 mg L-Carnitin p.o. oder Placebo für 8 Wochen, wobei die Tabletten gleich aussahen. Beide Gruppen sollten sich Tyramin-arm ernähren. Primärer Endpunkt war die Intensität der Migräneattacken, sekundäre Endpunkte waren die Frequenz der Kopfschmerzattacken, ein kombiniertes Maß aus Dauer mal Frequenz sowie die Serum-Laktat-Spiegel.

Ergebnisse: Alle primären und sekundären Endpunkte waren nach 8 Wochen Behandlung signifikant verbessert: Die Intensität nahm im Vergleich zu Placebo um 3 Punkte auf der Visuellen Analogskala (von 1–10) mehr ab, die Frequenz um 5,4 Attacken pro Monat mehr, die durchschnittliche Dauer um 7,7 Stunden mehr. Auch das Laktat nahm nur in der Verumgrup-

pe signifikant ab. Nebenwirkungen in der Verumgruppe waren Verstopfung und Bauchschmerzen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Supplementation einen günstigen Effekt auf die Migräne hat.

■ Kommentar und Fazit für die Praxis

Es handelt sich um eine prinzipiell sehr interessante Studie zur Migräneprophylaxe mit Coenzym Q10 und L-Carnitin. Hintergrund ist die Annahme einer mitochondrialen Dysfunktion bei Migräne. Eine kleine, ältere, randomisierte, kontrollierte Studie hatte einen leicht positiven Effekt von 300 mg Coenzym Q10 pro Tag bei Migräne gezeigt [2]. Allgemein können Nahrungsergänzungsmittel – sogenannte „Nutraceuticals“ – wie Coenzym Q10, Riboflavin [3] und Magnesium [4] zur Migräneprophylaxe erwogen werden (u.a. von der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft und der Canadian Headache Society empfohlen), wobei die Evidenz mäßig ist. Es ist also zu begrüßen, dass sich die Autoren mit der Thematik im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie auseinandersetzen.

Die Studie weist allerdings methodische Schwächen auf: Zum Studienbeginn waren Migränefrequenz und Laktat in den Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich. Eine prospektive Erfassung der Baselineparameter (Baseline-Intervall von 4 Wochen) wird nicht beschrieben. Der primäre Endpunkt Intensität ist ungewöhnlich, zumeist werden die Migränefrequenz oder -tage herangezogen. Eigentlich erfolgte in beiden Behandlungsgruppen eine Intervention, da eine Tyramin-arme Kost empfohlen wurde. Auch die Ergebnisse entsprechen nicht ganz den Erwartungen, so etwa ist der Placeboeffekt erstaunlich gering.

Zusammenfassend sind weitere Studien nötig, wegen der geringen Nebenwirkungen können Nahrungsergänzungsmittel aber zur Migräneprophylaxe versucht werden.

■ Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache

Goadsby PJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 132–41.

Abstract

Background: Episodic cluster headache is a disabling neurologic disorder that is characterized by daily headache attacks that occur over periods of weeks or months. Galcanezumab, a humanized monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, may be a preventive treatment for cluster headache.

Methods: We enrolled patients who had at least one attack every other day, at least four total attacks, and no more than eight attacks per day during a baseline assessment, as well as a history of cluster headache periods lasting at least 6 weeks, and randomly assigned them to receive galcanezumab (at a dose of 300 mg) or placebo, administered subcutaneously at baseline and at 1 month. The primary end point was the mean change from baseline in the weekly frequency of cluster headache

attacks across weeks 1 through 3 after receipt of the first dose. The key secondary end point was the percentage of patients who had a reduction from baseline of at least 50% in the weekly frequency of cluster headache attacks at week 3. Safety was also assessed.

Results: Recruitment was halted before the trial reached the planned sample size of 162 because too few volunteers met the eligibility criteria. Of 106 enrolled patients, 49 were randomly assigned to receive galcanezumab and 57 to receive placebo. The mean ($\pm$ SD) number of cluster headache attacks per week in the baseline period was 17.8 ± 10.1 in the galcanezumab group and 17.3 ± 0.1 in the placebo group. The mean reduction in the weekly frequency of cluster headache attacks across weeks 1 through 3 was 8.7 attacks in the

galcanezumab group, as compared with 5.2 in the placebo group (difference, 3.5 attacks per week; 95 % confidence interval, 0.2 to 6.7; $P = 0.04$). The percentage of patients who had a reduction of at least 50 % in headache frequency at week 3 was 71 % in the galcanezumab group and 53 % in the placebo group. There were no substantial between-group differences in the incidence of adverse events, except that 8 % of the patients in the galcanezumab group had injection-site pain.

Conclusions: Galcanezumab administered subcutaneously at a dose of 300 mg once monthly reduced the weekly frequency of attacks of episodic cluster headache across weeks 1 through 3 after the initial injection, as compared with placebo. (Funded by Eli Lilly; ClinicalTrials.gov number, NCT02397473.)

Galcanezumab zur Prophylaxe des episodischen Clusterkopfschmerzes [5]

Zusammenfassung

Hintergrund: Der episodische Clusterkopfschmerz ist eine schwere neurologische Krankheit, bei der es über Perioden von Wochen oder Monaten zu sehr intensiven Kopfschmerzen kommt. Es sollte Galcanezumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Calcitonin gene-related peptide (CGRP), zur Prävention des episodischen Clusterkopfschmerzes untersucht werden.

Methoden: Es wurden Patienten mit folgenden Charakteristika eingeschlossen: Insgesamt mindestens 4 Attacken, Frequenz von 1 Attacke jeden 2. Tag bis 8 pro Tag, Anamnese eines Clusterkopfschmerzes von mindestens 6 Monaten. Die Teilnehmer erhielten entweder 300 mg Galcanezumab s.c. oder Placebo s.c. zu Beginn der doppelblinden Phase und nach einem Monat. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Attackenfrequenz in den 3 Wochen nach der 1. Applikation der Prüfsubstanz. Sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 50 prozentigen Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz in Woche 3.

Ergebnisse: Wegen Rekrutierungsschwierigkeiten wurden nur 106 anstatt der geplanten 162 Patienten eingeschlossen. Es erhielten 49 Patienten Placebo und 57 Galcanezumab. In beiden Gruppen lag die wöchentliche Attackenfrequenz bei 17–18

Attacken. In Woche 1–3 nach Applikation hatten die Patienten unter Galcanezumab um 8,7 Attacken pro Woche weniger, unter Placebo 5,2. Dieser Unterschied von 3,5 Attacken pro Woche war signifikant ($p = 0,04$). Die 50 %-Responderrate war 71 % unter Galcanezumab und 53 % unter Placebo. Unter Galcanezumab gaben 8 % der Patienten Schmerzen an der Injektionsstelle an, ansonsten war die Nebenwirkungsrate gleich.

■ Kommentar und Fazit für die Praxis

Es ist erfreulich, dass diese lang erwartete Studie zur Prävention des episodischen Clusterkopfschmerzes mit Galcanezumab (Emgality®) positiv ist. Das Mittel ist in den USA auch bereits in dieser Indikation zugelassen, bei uns derzeit nur zur Migräneprophylaxe (Merke, dass diese Dosis von 300 mg höher ist als die 120 mg/Monat-Erhaltungsdosis zur Migräneprophylaxe). Bemerkenswert an den Ergebnissen ist allerdings, dass sich die Unterschiede zwischen Verum und Placebo ab Woche 4 zusehends verloren. Die Autoren erklären dies durch eine spontane Verbesserung der episodischen Clusterkopfschmerzen, die den Therapieeffekt überlagerte. Galcanezumab und Fremanezumab wurden auch beim chronischen Clusterkopfschmerz in anderen Studien untersucht, die Ergebnisse waren leider weniger ermutigend.

Eine Zulassung anderer monoklonaler Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor in der Indikation Clusterkopfschmerz ist derzeit nicht zu erwarten. Wenn die Ergebnisse auch numerisch moderat waren, wäre eine Zulassung bei uns auch sehr zu begrüßen, da bisherige Therapien des Clusterkopfschmerzes unzureichend sind.

Literatur:

1. Hajjhashemi P, Askari G, Khorvash F, Reza Maracy M, Nourian M. The effects of concurrent Coenzyme Q10, L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 648–54.
2. Sandor PSM, Di Clemente LM, Coppola GM, Saenger U, Fumal AM, Magis DM, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–5.
3. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–70.
4. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis-is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache* 2018; 58: 199–209.
5. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bards JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 2019; 381: 132–41.

Korrespondenzadresse:

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

**Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 90**

Perscleran 20 mg/ml bzw. 40 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg bzw. 40 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg bzw. 36 mg Glatiramer-Base pro Fertigspritze. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. 20 mg: * 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. 40 mg: * Glatirameracetat ist das Acetatsalz synthetischer Polypeptide, welches vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, im molaren Bereich von 0,129 bis 0,153, 0,392 bis 0,462, 0,086 bis 0,100, bzw. 0,300 bis 0,374. **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:** 20 mg: 4, 30 Stück; 40 mg: 2, 12 Stück.

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!

update: 02.2017 (20 mg), 01.2018 (40 mg)

DEUTSCHE GESELLSCHAFT für
NEUROREHABILITATION e.V.



26. Jahrestagung DGNR
2019 LEIPZIG | 5.–7. Dezember

Lernen, Motivation und Emotion

Frühbucherdeadline: 31.10.2019



www.dgnr-tagung.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

■ Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials

Noma H, Furukawa TA, Maruo K, Imai H, et al. *J Affect Disord* 2019; 250: 419–24

Abstract

Background: It is clinically important to know who are likely to respond more or less to antidepressants. However, meaningful effect modifiers (variables associated with differential response depending on the treatment) are yet to be identified.

Methods: We conducted individual participant data (IPD) meta-analysis and meta-regression to explore effect modifiers in placebo-controlled antidepressant trials conducted so far in Japan.

Results: We obtained access to IPD from seven placebo-controlled trials comparing bupropion, duloxetine, escitalopram, mirtazapine, paroxetine or venlafaxine with placebo in the acute phase treatment of major depression (total n = 2803). The higher the guilt subscale score of the baseline Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), the greater the difference in reduction in depression severity between the antidepressants and placebo at week 6, while the older the current age or the age at onset, the smaller the difference. At week 8, the guilt subscale score of HRSD and presence of suicidal ideation at baseline predicted greater, and the anhedonia subscale and insomnia subscale scores of HRSD and early response at week 2 predicted smaller, difference in reduction.

Limitations: Different studies measured different sets of baseline variables and we were able to analyze only a limited set of candidate variables for effect modification.

Conclusion: Age, age at onset, several HRSD subscales including guilt, anhedonia and insomnia, presence of suicidal ideation at baseline and early response are potential effect modifiers for response to antidepressants in the acute phase antidepressant treatment of major depression. Future trials need to measure these and additional variables in concerted efforts to enable matching of treatments with individual characteristics in depression.

Explorative Analysen von Effektmodifikatoren bei der antidepressiven Behandlung von Major Depressionen: Metaanalyse der individuellen Teilnehmer-Daten von 2803 Teilnehmern in sieben placebokontrollierten randomisierten Studien

Hintergrund: Es ist klinisch wichtig zu wissen, wer wahrscheinlich mehr oder weniger auf Antidepressiva anspricht. Es müssen jedoch noch aussagekräftige Effektmodifikatoren (Variablen, die je nach Behandlung mit einer unterschiedlichen Reaktion verbunden sind) identifiziert werden.

Methoden: Noma H et al. führten eine Metaanalyse und eine Meta-Regression mit individuellen Teilnehmerdaten (IPD) durch, um Effektmodifikatoren in placebokontrollierten Antidepressiva-Studien zu untersuchen, die bisher in Japan durchgeführt wurden.

Ergebnisse: In sieben placebokontrollierten Studien, in denen Bupropion, Duloxetin, Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin oder Venlafaxin mit Placebo in der Akutphase der Major Depression verglichen wurden, erhielten Noma et al. Zugang zu IPD (insgesamt n = 2803). Je höher der Schuld-Subscale-Score der Hamilton-Bewertungsskala für Depression (HRSD) ist, desto größer ist der Unterschied in der Verringerung des Schweregrads der Depression zwischen den Antidepressiva und dem Placebo in Woche 6; je höher das aktuelle Alter oder das Alter bei Beginn ist, desto geringer ist der Unterschied. In

Woche 8 wurde ein größerer Wert für die Schuld-Subskala von HRSD und das Vorhandensein von Suizidgedanken zu Studienbeginn vorhergesagt und in Woche 2 wurde ein geringerer Unterschied in der Reduktion für die Anhedonie-Subskala und die Schlaflosigkeit-Subskala von HRSD und die frühe Reaktion vorhergesagt.

Einschränkungen: In verschiedenen Studien wurden verschiedene Sätze von Basisvariablen gemessen und wir konnten nur einen begrenzten Satz von Kandidatenvariablen für die Effektmodifikation analysieren.

Schlussfolgerung: Alter, Alter zu Beginn, mehrere HRSD-Subskalen einschließlich Schuldgefühle, Anhedonie und Schlaflosigkeit, Vorhandensein von Suizidgedanken zu Studienbeginn und frühzeitiges Ansprechen sind potenzielle Effektmodifikatoren für das Ansprechen auf Antidepressiva in der Akutphase der Behandlung von Major Depression. Zukünftige Studien müssen diese und weitere Variablen in gemeinsamen Anstrengungen messen, um eine Abstimmung der Behandlungen auf die individuellen Merkmale bei Depressionen zu ermöglichen.

Fazit für die Praxis

Schuldgefühle verschlechtern offensichtlich das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie und könnten in einer kombinierten Therapie mit Psychotherapie angesprochen und zum Thema gemacht werden. Ein später Beginn und ein höheres Alter sind ebenfalls mit einem schlechteren Ansprechen verbunden. Man könnte daraus schließen, dass eine möglichst frühzeitige Therapie günstig wäre, bzw. ein Zuwarten einer Therapie bei Depression eher ungünstig ist. Der Beginn einer State-of-the-Art-Therapie sollte also möglichst frühzeitig starten!

Auch Anhedonie sollte ein wichtiges Thema in der Psychotherapie sein, hier ist in erster Linie der „positive Aktivitätsaufbau“ zu nennen. Die Suizidalität ist ebenfalls ein wichtiges Thema, das die Prognose beeinflussen kann und damit nicht vernachlässigt werden darf!

Schlafstörungen müssen auch im Zentrum einer antidepressiven Therapie stehen. Schlafanstoßende Antidepressiva bis zur Schlafhygiene stellen eine breite Palette an Möglichkeiten dar, diesen Symptombereich anzugehen. Besonders für die Diagnostik stellen Schlafstörungen auch eine Herausforderung dar. Anhedonie und Schlafstörungen sind Bereiche, die sofort angegangen werden müssen, da es schon in der 2. Therapiewoche zu einer prognostischen Verschlechterung kommt, wenn diese Bereiche noch vorhanden sind!

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

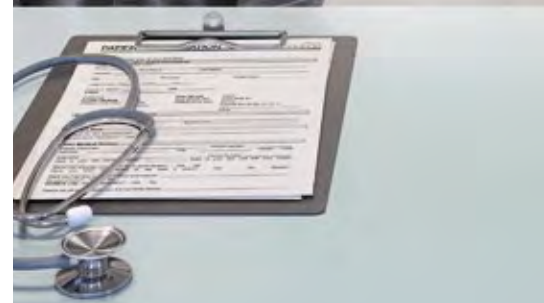
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

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 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg 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; **15 mg- und 60 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172); **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 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 Antikoagulantien, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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 vollständigen Fachinformation zu entnehmen.** **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2019. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter. LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nVHF-Patienten entwickelt.¹ Sagen Sie ja zu LIXIANA®: Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten



*LIXIANA® 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

1 Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; J Am Heart Assoc 2016;5(5): pii: e003432

■ Antidepressiva und Hyponatriämie: Literaturübersicht und Fall-/Nicht-Fall-Analyse in der französischen nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank

Rochoy M et al., *Therapies* 2018; 73: 389–98

Einleitung

Das Management neuropsychiatrischer Pathologien hat sich mit der Einführung der Antidepressiva (AD) beträchtlich verändert. Das günstige Nebenwirkungsprofil der selektiven Serotonin- und der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs und SNRIs) hat dazu geführt, dass diesen AD vor anderen Klassen wie den trizyklischen Antidepressiva (TZA) oder den Monoaminoxidasehemmern (MAOI) der Vorzug gegeben wird. Seit Ende der 1980er-Jahre wird in der Literatur die Hyponatriämie als Nebenwirkung bei nahezu allen Antidepressiva beschrieben:

- bei allen SSRIs und SNRIs,
- bei Mirtazapin,
- bei einigen TZA,
- bei selektiven MAO-A-Hemmern.

Die Symptomatik reicht dabei von asymptomatisch über Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein, Verwirrtheit, Bradykardie und Atemnot bis hin zu Epilepsie, Koma und Tod.

Um das erhöhte Risiko von Hyponatriämie bei den verschiedenen AD zu spezifizieren und ein Risikopotential unter den Molekülen hervorzuheben, die in der Literatur nicht mit Hyponatriämie assoziiert sind, wurde im Rahmen dieser Untersuchung für den Zeitraum 2004 bis 2013 eine Fall-/Nicht-Fall-Analyse in der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank durchgeführt.

Methode

Die Fall-/Nicht-Fall-Methode misst die Unverhältnismäßigkeit der Assoziation

zwischen der Exposition gegenüber einem Wirkstoff und dem Auftreten einer unerwünschten Wirkung. Es ist eine Methode zur Erkennung eines gut validierten Sicherheitssignals. Die für diese Studie relevanten „Fälle“ waren die Berichte über den unerwünschten Effekt „Hyponatriämie“, die „Nicht-Fälle“ waren alle anderen Meldungen, die im selben Zeitraum erfasst wurden.

Ein- und derselbe Fall könnte mit mehreren Wirkstoffen in Verbindung gebracht werden. Der Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einem bestimmten Arzneimittel und dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wurde durch Berechnung der „Reported Odds Ratio“ (ROR) hergestellt.

Ergebnisse

Im sich über 10 Jahre erstreckenden Beobachtungszeitraum wurden 3.397 Fälle von Hyponatriämie registriert. Davon betrafen 42 % Patienten, die eine AD-Therapie hatten. 904 (26,6 %) waren mit der Einnahme eines SSRI assoziiert, 230 (6,8 %) mit der Einnahme eines SNRI, 180 (5,3 %) mit der Einnahme eines anderen Antidepressivums, 107 (3,1 %) mit der Einnahme eines TZA und 4 (0,1 %) mit der Einnahme eines MAO-Hemmers. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber diesen fünf Klassen von AD und dem Auftreten von Hyponatriämie mit einer ROR zwischen 3,2 (1,2–8,7) für MAOIs und 9,9 (9,2–10,7) für SSRIs.

Die Auswertung nach Wirkstoffklassen hat gezeigt, dass mit Ausnahme des SNRI Milnacipran sowie den in Österreich nicht zugelassenen TZA Amoxa-

pin, Dosulpin, Doxepin, Trimipramin und dem MAOI Iproniazid alle in Frankreich vermarkteten Antidepressiva in dieser Studie statistisch signifikant mit dem Auftreten von Hyponatriämie assoziiert waren.

Schlussfolgerungen

Die Analyse einer großen 10-Jahres-Datenbank erlaubt den Zugriff auf eine signifikante Anzahl an unerwünschten Ereignissen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Nebenwirkung Hyponatriämie auch dann auftreten kann, wenn dies in der Literatur für einzelne Wirkstoffe wie Agomelatin oder Mianserin nicht beschrieben ist. Es wurde auch eine Assoziation zwischen TZA und Hyponatriämie gefunden, die zwar in einzelnen Studien beschrieben wird, jedoch in den Monographien nicht zu finden ist.

Die stärkste Assoziation mit Hyponatriämie wurde für SSRIs, gefolgt von SNRIs und einigen TZA gefunden. Diese letzte Klasse ist jedoch kardiotoxisch, was die Hyponatriämie in der nationalen Pharmakovigilanz-Basis maskieren und ihre Verwendung in der klinischen Praxis einschränken könnte. Unter den SNRIs stellte Milnacipran die Ausnahme dar, welches mit keinem erhöhten Hyponatriämie-Risiko assoziiert war.

Diese Studie soll in Erinnerung rufen, dass Hyponatriämie unter SSRIs auftreten kann, aber auch unter anderen Klassen, die als besser verträglich angesehen werden. Weitere pharmakoepidemiologische Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen, die Pathophysiologie der antidepressiven Hyponatriämie besser zu verstehen und Monographien zu harmonisieren.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

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

Migräne: Zolmitriptan als Nasenspray wirkt rasch und lang anhaltend

Bei einer Migräneattacke zählt für die Patienten jede Minute bis zur spürbaren Linderung der Beschwerden. Ein Nasenspray hilft in diesem Fall deutlich schneller als Tabletten. Zolmitriptan (Zomig®) kann innerhalb von 15 Minuten die belastenden Beschwerden lindern und wirkt lang anhaltend über 24 Stunden – auch bei Übelkeit und Erbrechen [1, 2].

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollen leichtere und mittelstarke Symptome einer Migräneattacke zunächst mit Analgetika wie Acetylsalicylsäure und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden. Stellt sich keine Schmerzfremie ein, sollte auf eine spezifische Attackentherapie mit einem Triptan umgestellt werden. Die Serotonin-Rezeptor-Blocker-5-HT_{1B/1D}-Agonisten sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei starken Kopfschmerzen sowie Migräneattacken und in Kombination mit einem rasch wirkenden NSAR, Paracetamol oder Metamizol nach wie vor der Goldstandard mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken – Verträglichkeit und Ausschluss von Kontraindikationen vorausgesetzt [3].

Zolmitriptan-Nasenspray wirkt rasch

Triptane sind am wirksamsten, wenn der Kopfschmerz gerade einsetzt. Je schneller die Patienten sie dann einnehmen können, desto besser wirken sie [4]. Allerdings reicht oft die Anwendung



konventioneller Tabletten als Akutmedikation nicht aus, denn sie brauchen bis zu einer Stunde, um zu wirken. Die lange Zeit bis zum Wirkeintritt frustriert viele Patienten. Zolmitriptan als Nasenspray hingegen hilft oft deutlich rascher: Innerhalb von 15 Minuten kann der Migräneanfall wieder abklingen [1, 5]. Dazu kommt, dass Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen leiden, oft Schwierigkeiten haben, orale Medikamente einzunehmen. Auch in diesen Fällen ist der Einsatz des Nasensprays vorteilhaft.

Der Zolmitriptan-Nasenspray (Zomig®) wird zum Teil über die Nasenschleimhaut absorbiert und wirkt damit unabhängig von der gastrointestinalen Absorption (Abb. 1). Zomig® verengt die entzündungsbedingt weit gestellten Gefäße in der Hirnhaut und kann so den Migräneanfall durchbrechen.

Literatur:

1. Gawel M et al. Treatment satisfaction with zolmitriptan nasal spray for migraine in a real life setting: results from phase two of the REALIZE study. *Headache* 2005; 6: 405–11.
2. Dodick D et al. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2005; 19: 125–36.
3. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne. s1-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; DGN 2018.
4. Chaplin S & MacGregor A. Triptans: properties and use in the treatment of acute migraine. *Prescriber* 2012; 5: 45–8.
5. Zomig® Nasenspray Fachkurzinformation, Stand: September 2018.

Weitere Information:

Grünenthal Österreich GmbH

Telefon: 02236/379550

E-mail: Info.AT@grunenthal.com



Abbildung 1: Durch Druck auf den Kolben des Zerstäubers und sanftes Einatmen wird der Zomig®-Nasenspray als feiner Nebel ausgestoßen. Er bedeckt das Gewebe des Nasengangs, wo der Wirkstoff schnell absorbiert wird und in die Blutbahn gelangt. Die gastrointestinale Absorption wird somit umgangen.

FACT-BOX: Zolmitriptan-Nasenspray (Zomig®)

- Schnelle Wirkung [1, 5]
- Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden [2]
- Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen [2]
- Zugelassen auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Cluster-Kopfschmerzen [5]

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Zomig 5 mg Nasenspray

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. Sonstige Bestandteile: Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser.

Anwendungsgebiete: Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin- (5HT₁-) Agonisten. ATC-Code: N02CC03. Inhaber der Zulassung: Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Verschreibungspflicht, apothekenpflichtig.

Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. (0918)

**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**

**Wenn jede
Minute zählt!**

Zomig[®] Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Schnelle Wirkung^{1,2}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



**Zugelassen auch bei Clusterkopfschmerzen¹
und Jugendlichen ab 12 Jahren¹**

Referenzen: 1) Zomig[®] Nasenspray Fachinformation, Stand: September 2018. 2) Gawel M et al. Headache 2005; 6:405–411. 3) Dodick D et al. CNS Drugs 2005;19(2):125–136.

Fachkurzinformation: Zomig 5 mg Nasenspray Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. **Sonstige Bestandteile:** Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotamin-derivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Verschreibungspflicht, apothekenpflichtig. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. (0918)

Zulassung für Aimovig® 140 mg Injektionslösung zur Migräneprophylaxe

Aimovig® 140 mg Injektionslösung seit 11.06.2019 verfügbar in der Roten Box

Aimovig® mit dem Wirkstoff Erenumab wurde als 140-mg-Injektionslösung im Fertigpen am 26. April 2019 in der Europäischen Union zugelassen (Zulassungsnummer EU/1/18/1293/004) [1].

Bei Erenumab handelt es sich um den ersten zugelassenen, vollständig humanen, monoklonalen Antikörper, der speziell für die prophylaktische Behandlung der Migräne entwickelt wurde und an den Rezeptor des „Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP) bindet. Gemäß Zulassung ist Aimovig® zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angezeigt [2].

Ermöglichen Sie Ihren Patientinnen und Patienten noch mehr migränefreie Tage bei gleichbleibendem Verträglichkeitsprofil! [3, 4]

In mehreren randomisierten, multi-zentrischen, doppelblinden, klinischen Studien wurde Aimovig® sowohl bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage pro Monat) als auch mit chronischer Migräne (≥ 15 Kopfschmerztagen/Monat, davon mindestens 8 Migränetage/Monat) untersucht. In den klinischen Studien führte die Behandlung mit Aimovig® zu einer statistisch signifikanten und



klinisch relevanten Reduktion der monatlichen Migränetage im Vergleich zum Placebo-Arm (Gebrauch von Akutmedikation war in allen Studienarmen gestattet und in den Verumgruppen signifikant reduziert) [2–4].

Aimovig® zeichnete sich durch raschen Wirkeintritt, langanhaltende Wirkung, niedrige Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (1–3 %), gute Verträglichkeit und ein Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau aus [2–5]. Auch bei Patientinnen und Patienten mit 2 bis 4 vorherigen Therapieversagen mit anderen Migräne-Prophylaktika aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit zeigte Erenumab eine überlegene Wirksamkeit versus Placebo [6].

Empfohlene Dosis: Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Aimovig® alle 4 Wochen. Manche Patientinnen und Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren [2].

Zusätzlich zur bestehenden Aimovig® 70 mg-Injektionslösung ist nun auch die volle 140 mg Aimovig®-Dosis in einem Fertigpen erhältlich und bietet somit die Möglichkeit einer flexiblen Dosierung. Aimovig® wird subkutan

appliziert und kann nach angemessener Schulung von den Patientinnen und Patienten selbst verabreicht werden.

Die Einschaltung ins Warenverzeichnis des Österreichischen Apotheker-Verlages ist mit Gültigkeit zum 01.06.2019 (Pharmazentralnummer 4964060) erfolgt.

Für Aimovig® 140 mg-Injektionslösung wurde auch ein Antrag auf Aufnahme in den Erstattungskodex eingereicht. Somit ist die Aimovig® 140 mg-Injektionslösung zusätzlich zur Aimovig® 70 mg-Injektionslösung in der Roten Box gelistet [1].

Literatur:

1. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.04.2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Aimovig® 140 mg Injektionslösung“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Europäische Kommission, 26.04.2019.
2. Aktuelle Aimovig® Fachinformation.
3. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–32.
4. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–34.
5. Ashina M et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237–43.
6. Reuter U et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280–7.

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
www.novartis.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

▼ 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: Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen, Aimovig® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab. Aimovig 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Erenumab. Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Liste der sonstigen Bestandteile: Sucrose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Migränemittel, ATC Code: N02CX07. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. **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: 04/2019

Mehr
migränefreie
Tage für Ihre
Patienten!^{1,2}



Die Migräneprophylaxe³

Flexible Dosierung mit dem
patientenfreundlichen
Fertigpen^{3,4}

Depression und Sexualität: Let's talk about Sex! – Zum Wohle der Patienten^{*)}

Patienten, die unter Depressionen leiden, leiden in vielen Fällen auch an sexuellen Dysfunktionen, wodurch wiederum häufig die Krankheitsentwicklung ungünstig beeinflusst wird. Zugleich kommt es bei einem überwiegenden Teil der Antidepressiva häufig zu medikamenteninduzierten sexuellen Funktionsstörungen, die sich negativ auf die Compliance auswirken. Von sich aus thematisiert die überwiegende Anzahl der Patienten sexuelle Probleme jedoch nicht. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Arzt dieses Thema bei den Patienten aktiv anspricht und die Therapie gegebenenfalls auf moderne Antidepressiva umstellt, die zwar nicht erstattet werden, aber keine negativen Auswirkungen auf die Sexualität der Patienten haben, betont die Sexualmedizinerin **Dr. Elia Bragagna**.

Teufelskreis Depression und Sexualität

Depressionen manifestieren sich häufig auch in sexuellen Funktionsstörungen. „Die depressive Anhedonie ist meist auch mit einer sexuellen Anhedonie bzw. Lustlosigkeit verbunden. Denn aus neurobiologischer Sicht sind bei Depression und sexueller Dysfunktion ähnliche Neurotransmittersysteme betroffen“, so die in Wien tätige Ärztin für Allgemein- und Sexualmedizin und Psychosomatik **Dr. Elia Bragagna**. Die bei Depression aus dem Gleichgewicht geratenen Neurotransmitter haben Auswirkungen auf das emotionale Erleben und somit auch auf das sexuelle Empfinden. Dies kann wiederum Auswirkungen auf die Erkrankung selbst haben. Die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen Depression und sexuellen Störungen sind vielschichtig.

Dazu kommt, dass die meisten Antidepressiva eine medikamenteninduzierte sexuelle Dysfunktion verursachen. Zur Sprache kommt das Thema aber nur selten, da die Hemmschwelle, den Arzt um Rat zu fragen, für viele Patienten hoch ist. Nur 35 % der Patienten vertrauen sich ihrem Arzt diesbezüglich an [1].

Der Rest bleibt mit seinen Sorgen und Nöten allein. Ein Teufelskreis entsteht, der sich auch negativ auf die Compliance auswirken kann.

Umso wichtiger ist daher die Aufgabe des behandelnden Arztes, das Thema aktiv aufzugreifen und die Therapie gegebenenfalls anzupassen, um einen Behandlungsabbruch zu verhindern.

Sexualität – ein heikles Thema für die Praxis?

Das Tabuthema „Sexualität“ patientengerecht anzusprechen, stellt für viele Ärzte eine Herausforderung dar. Denn wie spricht man das Thema Sex dem Patienten gegenüber am besten an? Bragagna hat im Rahmen sexualmedizinischer Fortbildungen Kolleginnen und Kollegen befragt und die Ergebnisse ausgewertet: Nur 22 % der befragten 422 sexualmedizinisch interessierten Ärzte sprechen ihre Patienten auf deren sexuelle Gesundheit an.

Weitere Untersuchungen und Erhebungen geben Aufschluss über das „Warum“ [2–4]. Bragagna: „Viele Ärzte sind unsicher, ob und wie sie dieses Thema angehen sollen. Ist man als Arzt überhaupt berechtigt, dieses Thema anzusprechen? Könnte dies als Indiskretion aufgefasst werden oder den Patient verletzen? Viele haben auch schlichtweg Angst, keine geeignete Problemlösung anbieten zu können.“ Weitere häufig genannte Gründe waren „Ich weiß nicht, wie ich einsteigen soll“, „Ich bin ungeübt“, „Mir ist das Thema peinlich“ oder „Der Altersunterschied zwischen mir und dem Patienten ist zu groß“. Auch Verschiedenheiten hinsichtlich Sprache, Kulturkreis und Religion sorgen für Verunsicherung beim Arzt und stellen Hürden dar. Last but not least spielen praxisökonomische Gründe eine Rolle. Bragagna: „Für solche Gespräche braucht es Zeit und die ist im Praxisalltag einfach Mangelware.“

Sexuelle Gesundheit – ein Menschenrecht

„Sexualität ist ein Grundbedürfnis, sexuelle Gesundheit ein Grundrecht des Menschen. Sexuelle Gesundheit sollte daher immer als Teil der Gesamtgesundheit gesehen und angesprochen werden“,

unterstreicht Bragagna, denn Sexualität sichere nicht nur Nachwuchs, sondern auch Bindung, zwischenmenschliche Beziehung und wirke sich enorm auf Selbstwertgefühl, Befindlichkeit und Zufriedenheit aus. „Ärzte müssen sich ihrer Rolle auch in Bezug auf die sexuelle Gesundheit ihrer Patienten bewusst sein. Gerade bei Depressions-Patienten.“

Rahmenbedingungen für das „heikle Gespräch“

Bragagna rät dazu, auf einen geschützten, ungestörten Rahmen zu achten und keine Zuhörer ohne Einverständnis des Patienten zuzulassen. Das Gespräch sollte in natürlicher und respektvoller Atmosphäre ablaufen, es sollte auf eine emotional erreichbare, inhaltlich verständliche Sprache geachtet werden. „Es handelt sich dabei aber immer nur um ein Gesprächsangebot, der Patient darf niemals das Gefühl bekommen, darauf eingehen zu müssen!“ Die Sexualmedizinerin bringt ein konkretes Beispiel für einen möglich Einstieg: „Ich sehe, Sie leiden an einer Depression und müssen dagegen Medikamente nehmen. Leider können sowohl die Erkrankung, als auch die Medikamente dagegen, so gut sie auch sind, Sexualstörungen verursachen. Sollten Sie ein Problem in diese Richtung oder Fragen dazu haben, scheuen Sie sich nicht, mit mir darüber zu reden. Denn ich als Ärztin bin auch für sexuelle Gesundheit zuständig.“

Bragagna weiter: „Wenn der Patient dann das Gespräch sucht, hören Sie gut zu, erheben Sie die Basisinformation zu seinen sexuellen Problemen, fragen Sie nach seinem Therapiewunsch und vereinbaren Sie ein Therapieziel. Geben Sie ihm alle relevanten Informationen, eventuell zusätzlich auch in Form von Broschüren oder Internetadressen [5], vereinbaren Sie ein Therapieziel und besprechen Sie das weitere Vorgehen. – Dieses kann auch die Überweisung zu einem Spezialisten beinhalten. Wenn Sie wenig Zeit haben, teilen Sie das dem Patienten mit und vereinbaren einen Folgetermin, bei dem Sie alles in Ruhe mit ihm besprechen können.“

Rolle des Arztes von entscheidender Bedeutung

Gerade bei Depressions-Patienten müsse sich der Arzt auch seiner Rolle in Bezug auf die sexuelle Gesundheit seiner Patienten bewusst sein. Bragagna: „Vor

^{*)} Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Alle Bezeichnungen gelten sowohl für Frauen als auch für Männer.

allem im Hinblick auf durch Antidepressiva induzierte sexuelle Funktionsstörungen und die daraus resultierende Gefahr mangelnder Compliance bis hin zum Therapieabbruch muss der Arzt das Thema Sexualität ansprechen, um die Therapie gegebenenfalls anzupassen. Denn es gibt moderne Antidepressiva wie zum Beispiel Vortioxetin (Brintellix®), deren Nebenwirkungsprofil im Bezug auf Sexualität mit Placebo vergleichbar ist^{*)}. Man muss dem Patienten die Möglichkeit zur „Well-in-

formed choice“ geben: Auch wenn dieses Medikament zurzeit in Österreich nicht erstattet wird, sollte der Patient zumindest darüber informiert werden, dass sich dieser Wirkstoff nicht negativ auf seine Sexualität auswirkt und selbst entscheiden, ob er die Kosten dafür zu tragen bereit ist.“

Literatur:

1. Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: Evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 114–24.
2. Krouwel EM et al. Sexual concerns after (pelvic) radiotherapy: Is there any role for the Radiation Oncologist? *J Sex Med* 2015; 12: 1927–39.

3. Flynn KE. Patient experiences with communication about sex during and after treatment for cancer. *Psychooncology* 2012; 21: 594–601.

4. Hartmann U, Philippson S. Wie sollte bei sexuellen Schmerzstörungen in praxi vorgegangen werden? *Gyne* 2008; 29: 209–16.

5. Informationen für Patienten und Angehörige: www.depression.at; Broschüre: „Leben mit Depression“, zu bestellen unter: <https://www.lundbeck.com/at/service/patientenbroschueren/bestellformular>

^{*)} Bei Dosierungen von 5 mg, 10 mg und 15 mg täglich, Fachinformation Brintellix®.

Weitere Information:

Dr. Elia Bragagna

Ärztin für Allgemeinmedizin und Psychosomatik, Psycho- und Sexualtherapeutin

E-Mail: elia@bragagna.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 125

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:** 08.01.2019. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: regulatory@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.

CIR_2019_002



64. Jahrestagung der DGKN Fortbildungsakademie „Richard-Jung-Kolleg“

7. International Conference on Non-invasive Brain Stimulation

24.–28. März
2020
BADEN-BADEN

www.dgkn-kongress.de

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung



conventus



Wien, August 2019

**Lieferunfähigkeit: MYSOLINE TBL 100 Stk. (PHZNR 0036446)
Information zu alternativen Bezugsquellen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

kürzlich haben wir Sie über die produktionsbedingte, längere Nicht-Lieferbarkeit des Arzneimittels Mysoline Tabletten informiert. Mysoline ist das einzige in Österreich zugelassene Präparat mit dem Wirkstoff Primidon 250mg.

Damit die betreffenden PatientInnen auch während dieser Zeit mit Primidon 250mg versorgt werden können, empfehlen wir, mit in Deutschland verfügbaren und identischen Arzneimitteln, folgende Vorgangsweise:

1. Verschreibung durch den Arzt/Ärztin mit dem ausdrücklichen Vermerk „Mysoline dzt nicht lieferbar, vergleichbares Produkt in Österreich nicht verfügbar“ und Ansuchen um chefärztliche Genehmigung von

MYLEPSINUM TABLETTE 250mg 50 ST/100 ST/200 ST	TEVA GmbH, oder
PRIMIDON HOLSTEN TBL 250mg 50 ST/100 ST/200 ST	Holsten Pharma GmbH, oder
LISKANTIN TABLETTE 250mg 50 ST/100 ST/200 ST	Desitin Arzneimittel GmbH

in der gewünschten Packungsgröße.

Hinsichtlich der Kosten für den Privatkau kann die Apotheke Auskunft geben.

Wie Mysoline enthalten die Produkte 250mg Primidon, sind in Deutschland für den gleichen Anwendungsbereich zugelassen und preislich vergleichbar.

2. Die Bestellung eines der Produkte erfolgt durch die Apotheke über den Importservice eines österreichischen Großhandels.

Wir hoffen, für den Lieferengpass eine Alternative im Interesse der betroffenen PatientInnen aufzeigen zu können.

Für Rückfragen kontaktieren Sie bitte Hrn. Mag. Plach (christian.plach@sanova.at).

Mit freundlichen Grüßen
Sanova Pharma GesmbH

ppa. Mag. Johann Blak
Bereichsleiter Healthcare - Leitung Marketing

ppa. Mag. Christian Plach
Bereichsleiter Healthcare - Leitung Vertrieb

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 08.01.2019

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.

 **circadin**®
Retardiertes Melatonin

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. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. ATC-Klasse: N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich; **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 3. Umschlagseite

▼ 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.

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Eizellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. **Anwendungsgebiete:** AJOVY ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2019.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

▼ 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, Austria. drug_safety@roche.com.

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 GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **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.** Dezember 2018

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, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in 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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

■ **Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial.**

Ferrari MD et al., *Lancet* 2019 Aug 16. pii: S0140-6736(19)31946-4.
[Epub ahead of print]

Einleitung

Migräne ist die führende Ursache für Behinderung bei unter 50-Jährigen. Der Großteil davon hat episodische Migräne, bei 8 % liegt jedoch eine chronische Form mit Kopfschmerzen an zumindest 15 Tagen pro Monat vor. Migräneprophylaxe schützt zwar nicht vor der Erkrankung, kann jedoch die Häufigkeit der Attacken reduzieren. Substanzen, die derzeit in der Migräneprophylaxe Anwendung finden, wurden primär für andere Indikationen entwickelt, sodass es nicht verwundert, dass ihre Effektivität bei Migräne limitiert ist.

Calcitonin Gene-Related Peptide-(CGRP-) Antikörper wurden speziell für die Migräneprophylaxe entwickelt und haben ihre Effektivität in dieser Indikation in klinischen Studien unter Beweis gestellt. Der Neueste in dieser Reihe ist Fremanezumab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der potent und selektiv an beide Isoformen von CGRP bindet. Fremanezumab wird entweder vierteljährlich oder monatlich subkutan injiziert. Die Zulassung erfolgte auf Basis der Phase-3-HALO-Studien, in denen bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne mit Fremanezumab eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion an Migräne- und Kopfschmerztagen erzielt werden konnte. Wie in anderen Zulassungsstudien auch, wurden Patienten, die zuvor kein Ansprechen auf zwei oder mehrere Migräne-Prophylaktika zeigten, in HALO nicht inkludiert. Die nun vorliegende FOCUS-Studie widmete sich speziell dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation.

Methode

Bei der FOCUS-Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte,

doppelblinde Parallelgruppenstudie, die an 104 Zentren in Europa und den USA durchgeführt wurde. Einschlusskriterien waren u. a. episodische oder chronische Migräne für zumindest 12 Monate vor Einschluss sowie das dokumentierte Versagen von 2–4 Klassen an vorangegangenen Versuchen der Migräneprophylaxe. Insgesamt wurden 838 Patienten eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Fremanezumab vierteljährlich, Fremanezumab monatlich oder Placebo. Zur Aufzeichnung der Ereignisse führten die Studienteilnehmer ein elektronisches Kopfschmerz-Tagebuch.

Ergebnisse

Nur 1 Patient wurde von den Wirksamkeits-Analysen ausgeschlossen, da keine 10 Tage Post-baseline-diary-Daten vorhanden waren. Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit Modified-intention-to-treat-Population und nicht mit Per-protocol-Population durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer (61 %) hatten chronische Migräne mit 15 oder mehr Kopfschmerz-Tagen pro Monat. 39 % litten an episodischer Migräne. Antikonvulsiva, Betablocker und trizyklische Antidepressiva waren die am häufigsten zuvor verwendeten Medikamente zur Prophylaxe, die keinen Erfolg zeigten.

Die Datenanalyse bezüglich des primären Endpunktes zeigte, dass Fremanezumab in beiden Dosierungsschemata Placebo signifikant überlegen war. So betrug die Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Zahl von Migränetagen im 12-wöchigen Beobachtungszeitraum unter Placebo –0,6 Tage, bei quartalsweiser Verabreichung von Fre-

manezumab –3,7 Tage ($p < 0,0001$ vs. Placebo) und bei monatlicher Gabe –4,1 Tage ($p < 0,0001$). Das bedeutet eine 35 bzw. 37%ige Reduktion der Migränetage unter Fremanezumab, während diese unter Placebo bei 8 % lag.

Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass dieser therapeutische Vorteil von Fremanezumab unabhängig davon war, ob die Patienten an chronischer oder episodischer Migräne litten. Signifikante Vorteile für Fremanezumab zeigten sich auch hinsichtlich des Anteils an Studienteilnehmer mit 50 %, 75 % oder 100 % Therapieansprechen. So zeigten jeweils 34 % der Patienten unter den beiden Fremanezumab-Regimen mindestens eine Reduktion ihrer Migränetage um 50 % oder mehr (50 % Responderrate), während dies im Placeboarm nur 9 % waren. Die Überlegenheit von Fremanezumab zeigt sich bereits nach 4 Wochen. Darüber hinaus waren in den Fremanezumab-Gruppen auch die Tage mit Nicht-Kopfschmerzsymptomen der Migräne gegenüber dem Placeboarm signifikant reduziert.

Fremanezumab wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen, die Rate an unerwünschten Wirkungen war in allen 3 Studienarmen vergleichbar.

Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass auch Patienten mit schwierig zu behandelnder episodischer und chronischer Migräne, bei denen eine vorangegangene Prophylaxe mit bis zu 4 unterschiedlichen Substanzklassen gescheitert war, durch Fremanezumab eine klinisch bedeutsame Reduktion an Migränetagen erzielen können. Die Verbesserungen der klinischen Migränesymptome spiegelte sich auch in Verbesserungen der Lebensqualität, des Gesundheitsstatus, von Depressionen, sowie Arbeitsfähigkeit und der Aktivität der Studienteilnehmer wieder.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
hl@teamword.at

Migräneprophylaxe. Ja, ich bin dabei!

Jakobs Geburtstagsfest

☐ Nein, ich muss wegen meiner Migräne im Dunkeln liegen.

☒ Ja, ich komme gerne!

NEU

AJOVY[®]
(fremanezumab)

AJOVY[®] ▼

Der **einzig**e zugelassene Anti-CGRP-mAB
mit **flexibler** vierteljährlicher oder
monatlicher Dosierung¹

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen,
die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben.¹

NOW

**IN DER GELBEN
BOX (RE1[§])**



EINE HOCH WIRKSAME
THERAPIE ZUGELASSEN BEI
RMS UND PPMS.¹



**ANWENDUNG
ALLE
6 MONATE[#]**



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE
ERGEBNISSE^{*1}**



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL¹⁻³**



**NAHEZU
VOLLSTÄNDIGE
UNTERDRÜCKUNG
DER SUBKLINISCHEN
MRI-AKTIVITÄT VS.
HOCHDOSIERTES
IFN β -1A^{*1}**

Weiterführende Informationen auf www.rockescience.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, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug_safety@roche.com.

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

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

§ OCREVUS[®] ist ab 1. Mai 2019 im gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex (EKO) gelistet als Monotherapie bei erwachsenen PatientInnen mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS)

Referenzen: 1. OCREVUS[®] (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Juni 2019. 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

