

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer Moment –
einfach nur dabei zu sein

Abilify Maintena
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion
EINMAL MONATLICH 400mg

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}

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze



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}

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

EINMAL MONATLICH

Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion



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

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 parallelierte, 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.

ABILIFY MAINTENA 300mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze ATC Code: N05AX12. Antipsychotikum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 04/2019

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

**Vitamin D und Parkinson – Assoziationen
und Nutzen**

D. Eschle

NEUROCHIRURGIE

**Aktuelles zur intraventrikulären Blutung
des Frühgeborenen**

M. Nimmervoll, C. Auer, T. Hauser, A. Gruber,
S. Kargl

**Wie es begann und bis heute gewachsen
ist: Die Neurochirurgie am Universitäts-
klinikum St. Pölten**

K. Ungersböck

RUBRIKEN

Aktuelles

Für Sie gelesen

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

**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 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, 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)

- 129 Vitamin D und Parkinson – Assoziationen und Nutzen**
D. Eschle

- 134 Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen**
M. Nimmervoll, C. Auer, T. Hauser, A. Gruber, S. Kargl
- 140 Wie es begann und bis heute gewachsen ist: Die Neurochirurgie am Universitätsklinikum St. Pölten**
K. Ungersböck

Aktuelles

- 144 hATTR-Polyneuropathie**
- 148 Für Sie gelesen**
- 150 News-Screen Neurologie**
- 152 News-Screen Psychiatrie**
- 154 Pharma-News**

- 168 Hinweise für Autoren**

Titelbild: OP-Setting bei einer NEL. Aus: M. Nimmervoll et al., Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen, Abb. 2, S. 137

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln
Th. Berger, 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

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 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 Magne-tonverfahren 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 unaufgeforderte 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.



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.

Vitamin D und Parkinson – Assoziationen und Nutzen

D. Eschle

Kurzfassung: Es gibt fast keine Krankheit, bei der nicht eine Assoziation mit einem Vitamin D-Mangel diskutiert wird. Dementsprechend finden sich auch für neurologische Krankheiten zahlreiche Treffer in PubMed im Zusammenhang mit Vitamin D. Tatsächlich gibt es aufgrund mehrerer Studien eine starke Korrelation zwischen tiefen Vitamin D-Spiegeln und der Diagnose „Parkinson“. Letztlich belegt das in keiner Art und Weise eine Kausalität, obwohl das von vielen Autoren so suggeriert wird. Die Resultate belegen lediglich, dass Parkinson-Patienten weniger mobil sind als Gleichaltrige und sich weniger im Freien aufhalten, was schlüssig einen Vitamin D-Mangel erklären kann. Randomisierte und placebokontrollierte Interventionsstudien mit einer Vitamin D-Supplementation sind spärlich und lieferten durchwegs negative Resultate, d.h. Vitamin D

beeinflusst die Krankheit nicht. Allerdings gibt es – gegenwärtig noch nicht abschließend verwertbare – Hinweise, dass „Sonnenlicht“ vor Parkinson schützen könnte. Ist das ein von Vitamin D unabhängiger Mechanismus? Wir sind gespannt auf weitere Studien.

Schlüsselwörter: Parkinson – Vitamin D – Sonnenlicht – Arbeit im Freien

Abstract: Vitamin D and Parkinson – Guilt by Association? There is probably no illness that has not shown an association with low vitamin D levels. So, it is not a surprise that we find countless hits in PubMed regarding vitamin D and various neurologic diseases. Numerous authors have shown a correlation between low vitamin D levels and „Parkinson“. This does in

no way prove causality (contrary to what some authors imply). These results just corroborate the fact that people with Parkinson's disease have impaired mobility and as a consequence spend less time outdoors – a plausible explanation for low vitamin D levels. Randomized and placebo-controlled intervention trials with vitamin D supplementation are sparse, and have shown only negative results, i.e. vitamin D does not affect symptoms or disease progression. But, we have preliminary indications that „sunlight“ might protect against „Parkinson“. Is this a mechanism independent of vitamin D? Is this a vitamin D hype or hope? We will have to wait for further studies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (4): 129–33.**

Keywords: Parkinson – vitamin D – sunlight – outdoor activity

Liste der Abkürzungen

Konventionelle chemische und physikalische Einheiten sind weder im Text noch in der Liste der Abkürzungen aufgeführt.

MSA	Multisystematrophie
RCT	Randomisierte placebokontrollierte Studien
REM	Rapid Eye Movements (Schlafstadium)
SD	Standardabweichung
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UV	Ultraviolettes Sonnenlicht
VDR	Vitamin D-Rezeptor

■ Einleitung

Es gibt fast keine Krankheit, bei der nicht eine Assoziation mit tiefen Vitamin D-Werten diskutiert wird und die Zahl der Publikationen zum Thema „Vitamin D“ wird langsam unüberschaubar (mehr als 68'000 Treffer in PubMed). Dementsprechend hat das Thema auch die Neurologie und Psychiatrie erreicht [1]. Schürt Vitamin D übertriebene Hoffnungen?

Wir gehen hier zwei Fragen besonders nach:

- 1) Gibt es eine Assoziation zwischen der Diagnose „Parkinson“ und Vitamin D-Spiegeln?
- 2) Was zeigen randomisierte placebokontrollierte Studien (RCT) mit Vitamin D als adjuvante Behandlung bei Parkinson-Patienten (wobei das Thema „Vitamin D – Osteoporose – Frakturen“ nur am Rande berücksichtigt wurde)? Um es vorweg zu nehmen, ergeben sich aus dieser Litera-

turübersicht interessante Fragen für die Zukunft im Zusammenhang mit protektiven Faktoren gegenüber einer Parkinson-Erkrankung.

■ Suchstrategie

PubMed-Suche am 21.05.2019 mit den Stichworten „Parkinson“ und „Vitamin D“, was 151 Treffer ergab. Ausgeklammert wurden explizit alle Arbeiten von Yoshihiro Sato, da mehrfach Bedenken zur wissenschaftlichen Integrität geäußert wurden [2]. Nach Durchsicht von Titeln, Zusammenfassungen und gegebenenfalls des gesamten Textes sowie Berücksichtigung von Publikationen, die in Meta-Analysen aufgelistet wurden, konnten 22 Arbeiten im Sinne der Fragestellungen berücksichtigt werden. Davon analysierten 20 Publikationen die Assoziation von Vitamin D-Serumkonzentration und einer Parkinson-Diagnose (18 in Form von Fall-Kontroll- und 2 prospektive Studien). Ferner fanden sich 3 RCTs, die eine Vitamin D-Supplementation als adjuvante Behandlung bei Parkinson-Patienten untersuchten.

Großmehrheitlich wurden Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom untersucht. Wenn hier von „Vitamin D“ die Rede ist, ist stets 25-OH-Vitamin D gemeint, d.h. die „Speicherform“ und nicht das kurzlebige aktive Molekül in Form von 1,25-(OH)₂-Vitamin D [3].

Die meisten Arbeiten verwendeten ng/ml für die Vitamin D-Konzentration. Die Einheit nmol/l kam seltener zum Einsatz. 1 ng/ml entspricht 2,5 nmol/l. Typischerweise wurden folgende Normwerte verwendet: Spiegel ab 30 ng/ml (75 nmol/l) sind suffizient, zwischen 20 und 30 ng/ml (50–75 nmol/l) sind sie insuffizient und unter 20 ng/ml (< 50 nmol/l) spricht man von defizient. Wobei hier anzumerken ist, dass sich die Grenzwerte und die Terminologie je nach Fachgesellschaft unterscheiden [4]!

Eingelangt am: 09.07.2019, angenommen nach Revision am: 26.09.2019

Aus dem Kantonsspital Uri, Altdorf, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Daniel Eschle, MSc, Leitender Arzt für Neurologie, Kantonsspital Uri, CH-6460 Altdorf UR, Spitalstraße 1, E-Mail: daniel.eschle@ksuri.ch

Tabelle 1: Vitamin D-Spiegel in Fall-Kontroll-Studien

Erstautor & Jahr	Patienten versus Kontrollen	Vitamin D-Spiegel in ng/ml (SD)	Patientenwerte tiefer	defiziente Spiegel (%)
Evatt 2008 [5]	100 ÷ 99	31,9 (13,6) ÷ 37,0 (14,5)	✓	55,0 ÷ 36,4 (✓)
Abou-Raya 2009 [6]	82 ÷ 68	12,9 (9,9) ÷ 21,6 (4,8)	✓	Ø
Topal 2010 [7]	48 ÷ 50	27,5 ÷ 33,8 ^a	✓	Ø
Senel 2011 [8]	19 ÷ 20	12,6 ÷ 20,4 ^b	✓	Ø
Ding 2013 [9]	388 ÷ 283	30,5 (12,0) ÷ 32,5 (10,6)	✓	17,6 ÷ 9,3 (✓)
Bos 2013 [10]	186 ÷ 802	19,3 (8,1) ÷ 22,7 (9,2)	✓	56,2 ÷ 43,2 (✓)
Liu 2014 [11]	229 ÷ 120	20,6 (5,5) ÷ 22,9 (5,6)	✓	43,4 ÷ 26,7 (✓)
Petersen 2014 [12]	121 ÷ 235	15,7 (9,6) ÷ 16,4 (9,9)	Ø	70,8 ÷ 63,8 (Ø)
Wang 2015 [13]	478 ÷ 431	25,6 (0,6) ÷ 30,1 (0,6) ^c	✓	36 ÷ 17 (✓)
Yoon 2015 [14]	81 ÷ 52	21,8 (9,5) ÷ 25,2 (9,3)	✓	55,5 ÷ 37,2 (✓)
Beyazal 2016 [15]	27 ÷ 23 ^d	12,3 (5,3) ÷ 17,2 (6,3)	✓	Ø
	25 ÷ 16 ^e	14,6 (5,0) ÷ 22,0 (6,5)	✓	Ø
Kwon 2016 [16]	28 ^f ÷ 20	19,4 (6,9) ÷ 32,7 (4,9)	✓	Ø
	23 ^g ÷ 20 ^h	11,6 (4,9) ÷ 32,7 (4,9)	✓	Ø
Ozturk 2016 [17]	47 ÷ 47 ⁱ	12,6 (7,6) ÷ 20,6 (11,2)	✓	89,4 ÷ 61,7 (✓)
	68 ÷ 70 ^j	11,7 (6,8) ÷ 18,6 (11,4)	✓	92,6 ÷ 71,4 (✓)
Wang 2016 [18]	201 ÷ 199	20,6 (6,5) ÷ 22,8 (5,5)	✓	Ø
Wang 2016 [19]	478 ÷ 431	25,6 (0,6) ÷ 30,1 (0,6)	✓	36 ÷ 17 (✓)
	482 ÷ 412 ^k	27,8 (0,5) ÷ 29,9 (0,6)	✓	26 ÷ 19 (✓)
Fullard 2017 [20]	56 ^l ÷ 142	27,8 (12,0) ÷ 24,7 (9,0)	Ø	26,8 ÷ 31,0 (Ø)
Guo 2017 [21]	53 ^m ÷ 62	39,9 (15,7) ÷ 62,7 (19,6)	✓	Ø
	65 ⁿ ÷ 62 ^o	35,2 (12,1) ÷ 62,7 (19,6)	✓	Ø
Sleeman 2017 [22]	145 ÷ 94	17,6 (8,7) ÷ 20,9 (8,8)	✓	66,9 ÷ 45,7 (✓)
Total: 3430 ÷ 3676			21/23	11/13

In den präsentierten Untersuchungen wurden die Vitamin D-Spiegel bei Parkinson-Patienten (Fälle) nicht-neurologisch erkrankten Kontrollpersonen (gepaart nach Alter und Geschlecht) gegenüber gestellt. Defiziente Vitamin D-Spiegel (gemessen als 25-OH-Vitamin D): < 20 ng/ml (50 nmol/l).

SD = Standardabweichung. ✓ = statistische Signifikanz. Ø = keine statistische Signifikanz oder keine Angaben. ^{a)} Keine Standardabweichung verfügbar. ^{b)} Keine Standardabweichung verfügbar. ^{c)} Nur Werte für die totalen Vitamin-D-Spiegel aufgeführt (die Aufschlüsselung nach getrennten Werten für Vitamin D3 und D2 ist nicht aufgeführt). ^{d)} Auswertung getrennt nach Geschlecht (diese Werte beziehen sich auf Frauen). ^{e)} Diese Werte beziehen sich auf Männer. ^{f)} Parkinson-Patienten mit normaler Magenentleerung. ^{g)} Parkinson-Patienten mit verzögerter Magenentleerung. ^{h)} Es handelt sich jeweils um die gleiche Kontrollgruppe. ⁱ⁾ Auswertung getrennt nach Geschlecht (diese Werte beziehen sich auf Männer). ^{j)} Diese Werte beziehen sich auf Frauen. ^{k)} Zwei verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen. ^{l)} Personen mit hohem Parkinson-Risiko (d.h. Hyposmie und gewisses Dopamintransporter-Defizit). ^{m)} Patienten mit Multisystematrophie (MSA). ⁿ⁾ Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. ^{o)} Es handelt sich jeweils um die gleiche Kontrollgruppe.

■ Fall-Kontroll-Studien

In 18 Publikationen wurden die Vitamin D-Spiegel (stets gemessen als 25-OH-Vitamin D) bei insgesamt 3430 Parkinson-Patienten und 3676 nicht-neurologisch erkrankten Kontrollpersonen (gepaart nach Alter und Geschlecht) untersucht [5–22]. In 21 von 23 darin aufgeführten Vergleichen fanden sich statistisch signifikant tiefere Vitamin D-Werte bei den Parkinson-Fällen im Vergleich zu den Kontrollen (Tabelle 1). In 11 von 13 Vergleichen (nicht alle Studien haben diese Werte explizit aufgeführt) wurden bei den Patienten häufiger Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml (50 nmol/l) gemessen, was als defizient gewertet wird. In keiner Untersuchung wiesen Parkinson-Patienten signifikant höhere Vitamin D-Werte als Kontrollpersonen auf.

■ Prospektive Studien

Knekt et al. publizierten eine prospektive Studie, die gewisse Wellen schlug [23]. Die Daten wurden auf den ersten Blick dahingehend interpretiert, dass Vitamin D vor einer Parkinson-Erkrankung schützt. Stimmt das? Es wurden 3173 Perso-

nen – initial frei von „Parkinson“ – über 29 Jahre verfolgt. Im Verlauf fand sich eine Inzidenz von 50 Parkinson-Fällen. Beim Vergleich der Vitamin D-Spiegel zu Studienbeginn zeigte sich ein relatives Erkrankungsrisiko von 0,33 für die Quartile mit der höchsten versus tiefsten Vitamin D-Konzentration. Aufgrund des 95 %-Konfidenzintervalls von 0,14–0,80 besteht statistische Signifikanz. Somit könnten hohe Vitamin D-Spiegel vor einer Parkinson-Erkrankung schützen, was aber die Autoren explizit relativierten („residual confounding can not be excluded“). Es gab zwischen den Personen in der Quartile mit den höchsten versus tiefsten Vitamin D-Konzentrationen einige statistisch signifikante Unterschiede, die auf weitere protektive Faktoren hindeuten könnten. Potentiell protektiv sind u.a. Bildung, Heirat, regelmäßige körperliche Aktivität in der Freizeit, Verzicht auf Rauchen, vermehrter Alkoholkonsum (!) und/oder höhere Cholesterinwerte. Als Fazit kann sicherlich gesagt werden, dass das Erkrankungsrisiko sehr wahrscheinlich multifaktoriell bedingt ist, wobei sich die Rolle von Vitamin D letztlich nicht klar definieren lässt.

Shrestha et al. untersuchten prospektiv die Assoziation zwischen Vitamin D-Konzentration und einer Parkinson-Dia-

gnose bei 12'762 Teilnehmern der „Atherosclerosis Risk in Communities Study“-Kohorte [24]. Sie fanden 67 neue Parkinson-Fälle in einem medianen Beobachtungszeitraum von 17 Jahren. Es gab keine Assoziation zwischen Vitamin D-Spiegeln und dem Erkrankungsrisiko unabhängig von der Betrachtungsweise: z. B. die Hazard Ratio für Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml (50 nmol/l) versus ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) war statistisch nicht signifikant mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,59 bis 2,23. Daraus folgerten sie, dass Vitamin D nicht vor einer Parkinson-Erkrankung schützt.

■ Interventionsstudien

Die Zahl randomisierter placebokontrollierter Studien (RCT) ist enttäuschend klein. Es fanden sich nur drei RCTs, welche eine Supplementation mit Vitamin D als adjuvante Parkinson-Behandlung untersuchten.

1) Suzuki et al. randomisierten 56 Parkinson-Patienten für 12 Monate in die Vitamin D-Gruppe (1200 Einheiten/Tag) und 58 in die Placebogruppe [25]. Endpunkte waren Veränderungen im Parkinson-Stadium nach Hoehn & Yahr sowie beim Schweregrad der Erkrankung, gemessen mit der „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS). Zudem wurden Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt. Laut Ansicht der Autoren verbesserte sich die Interventionsgruppe, d.h. die mit Vitamin D behandelten Patienten, bezüglich Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr, Teil II der UPDRS (aber nicht in anderen Teilen der Skala) sowie in einzelnen Aspekten im Zusammenhang mit ihrer Lebensqualität. Aus methodischen Gründen muss aber dieser vermeintlich positive Effekt einer Vitamin D-Gabe kritisch hinterfragt werden: Die Autoren verwendeten Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung für ihre Auswertungen. Allerdings handelt es sich bei den verwendeten Assessments um Ordinal- und nicht um kontinuierliche Skalen, so dass die Verwendung von Median und Quartilen passender gewesen wäre. Zudem bedeutet statistische Signifikanz nicht automatisch klinische Relevanz. Beispielsweise zeigte die Interventionsgruppe eine durchschnittliche Verbesserung um 0,87 Punkte in Teil II der UPDRS, wobei klinische Relevanz aber erst bei Verbesserungen um ≥ 2 bis 3 Punkte vorhanden ist [26]. Ferner waren die Interventions- und Placebogruppe in ihren Charakteristika nicht ausglich, d.h. es gab signifikante Unterschiede betreffend Krankheitsdauer sowie Krankheitsstadium zu Studienbeginn. Das kann die Krankheitsprogression nach 12 Monaten *per se* beeinflussen – unabhängig von einer allfälligen Intervention. Ernste Nebenwirkungen gab es nicht („no serious adverse events“).

2) Habibi et al. randomisierten 120 Parkinson-Patienten je zur Hälfte zu einer Vitamin D-Supplementation mit 1000 Einheiten/Tag versus Placebo während 3 Monaten, ohne dass eine signifikante Verbesserung von Dyskinesien im Rahmen ihrer Levodopa-Therapie beobachtet werden konnte [27]. Sicherheitsaspekte wurden in der Publikation nicht erwähnt.

3) Hiller et al. randomisierten 28 Parkinson-Patienten in die Interventions- und 30 in die Kontrollgruppe [28]. Die Intervention bestand aus rund 10'000 Einheiten Vitamin D/Tag zusammen mit 1000 mg/d Kalzium. Die Kontrollen erhielten ein Placebo sowie ebenfalls 1000 mg/d Kalzium. Bezüglich

primärem Endpunkt, einem Gleichgewichtsassessment, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 16 Wochen. Allerdings war ein signifikanter Nutzen von Vitamin D bei „jüngeren“ Patienten nachweisbar. Die Arbeit wurde explizit als „Pilotstudie“ publiziert: Für eine statistisch robuste Analyse wären mindestens 70 Patienten pro Gruppe nötig gewesen (laut den Autoren). Vor diesem Hintergrund muss das „signifikante“ Resultat in der Subgruppenanalyse mit Vorsicht betrachtet werden. Ernste Nebenwirkungen gab es nicht („no serious adverse events“).

Zusammenfassend gibt es somit keine überzeugende Evidenz, dass Vitamin D die Krankheitsprogression oder deren Symptome beeinflusst. Wobei eine Vitamin D-Supplementation nicht zu ernststen Nebenwirkungen führte.

■ Diskussion

In der Literatur wird spekuliert, dass ein Mangel an Vitamin D zahlreiche Krankheiten begünstigt respektive eine Vitamin D-Supplementation eine kostengünstige und gut verträgliche Behandlungsoption wäre. Der Vitamin D-Ansatz wird beispielsweise intensiv im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose diskutiert [29]. Und eben auch beim idiopathischen und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, was Gegenstand dieser Literaturübersicht ist.

Anhand zahlreicher Fall-Kontroll-Studien konnte überzeugend gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten im Schnitt tiefere Vitamin D-Spiegel aufweisen als nicht-neurologisch erkrankte Kontrollpersonen. Allerdings kann aus dieser statistischen Assoziation nicht automatisch eine Kausalität oder eine protektive Wirkung von höheren Vitamin D-Spiegeln abgeleitet werden. Die Resultate lassen sich zwanglos damit interpretieren, dass Parkinson-Patienten schlechter mobil sind (selbst in frühen Krankheitsstadien), dadurch weniger Zeit im Freien verbringen und somit durch die geringere Sonnenlicht-Exposition weniger Vitamin D produzieren. Tiefe Vitamin D-Spiegel wären somit lediglich ein unspezifischer Krankheitsmarker, was ebenfalls in Übersichtsarbeiten zu diesem Thema vertreten wird [30]. Auch prospektive Studien konnten tiefe Vitamin D-Spiegel nicht als Parkinson-Risikofaktor bestätigen – zumindest nicht eindeutig.

Zudem gibt es aufgrund der wenigen RCTs keine überzeugenden Hinweise, dass eine Vitamin D-Supplementation als adjuvante Parkinson-Behandlung hilfreich ist. Das reiht sich in die enttäuschenden Befunde bei anderen Krankheitsbildern ein [29, 31].

Ist somit „Vitamin D für Parkinson-Patienten“ ganz abgehakt? Das muss aus verschiedenen Gründen mit einem klaren „Nein“ beantwortet werden:

1. Knochengesundheit

Verschiedene Untersuchungen dokumentieren das erhöhte Sturzrisiko von Parkinson-Patienten (was wir aus unserer täglichen Praxis ja gut kennen). Gepaart mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko kommt es zu vermehrten Frakturen, was eine Kaskade weiterer Komplikationen mit sich bringen kann. Somit sind Maßnahmen zur Verbesserung der Knochenge-

sundheit eminent wichtig [32]. Ein Pfeiler ist eine adäquate Kalzium- und Vitamin D-Versorgung und eine entsprechende Supplementation ist bei allen Parkinson-Patienten sinnvoll. Kalzium und Vitamin D sind *per se* keine Osteoporose-Therapie, aber ein wichtiges Adjuvans für eine spezifische Therapie mit z. B. Bisphosphonaten. Bemerkenswert ist, dass mehr Vitamin D nicht automatisch besser ist [33]. 800 Einheiten pro Tag sind bezüglich Nutzen und Sicherheit mittlerweile die übliche Behandlung (oft kombiniert mit 500 mg Kalzium zum Ausgleich gewisser nutritiver Mängel) [34]. Mehr zum Thema „Osteoporose“ und vor allem zur Frage, ob bei Ihrem Patienten eine spezifische Therapie schon nötig ist oder nicht, finden Sie in den einschlägigen Leitlinien und Übersichtsarbeiten [32, 35, 36].

2. Rezeptorebene

Eine weitere Verbindung zwischen „Parkinson“ und Vitamin D besteht im Studium von genetischen Varianten des Vitamin D-Rezeptors (VDR): Der VDR entfaltet erst seine biologische Wirkung, wenn er das „aktive“ Vitamin D gebunden hat (das in der Haut synthetisierte oder mit der Nahrung zugeführte Vitamin D muss zuerst zweifach hydroxyliert werden) [37]. Genetische Varianten des VDR könnten dann das Erkrankungsrisiko durch eine variierende Genexpression in Neuronen der Substantia nigra modulieren. Die weitere Erörterung des Themas würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen [38].

3. Sonnenlichtexposition (fördert die Vitamin D-Synthese in der Haut)

Ältere epidemiologische Studien aus den USA berichteten: a) Parkinson ist häufiger bei Männern. b) Schwarze erkranken seltener als Weiße. c) Es gibt ein Nord-Süd-Gefälle – weniger Erkrankungen im sonnigeren Süden der USA [39, 40].

Dass „Sonnenlicht“ etwas mit der Parkinson-Häufigkeit zu tun hat, konnte auch in einer Studie aus Dänemark anhand von Pensionskassendaten belegt werden [41]. Eingeschlossen wurden 3819 Männer mit Parkinson und diesen wurden 19'282 Kontrollpersonen gegenüber gestellt. Untersucht wurde, ob es Unterschiede gibt bezüglich Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit der beruflichen Tätigkeit im Freien versus drinnen. Bei früherer beruflicher Tätigkeit im Freien (statt drinnen) war das Erkrankungsrisiko signifikant geringer: Odds Ratio 0,72 (95 %-Konfidenzintervall 0,63–0,82). Dass hier der Faktor „Sonnenlicht“ bei der Arbeit im Freien eine Rolle spielen könnte, wurde insofern belegt, da bei Arbeit im Freien auch häufiger Lippenkarzinome auftraten. Vitamin D-Spiegel wurden aber nicht bestimmt. Allerdings könnte auch postuliert werden, dass Berufe im Freien mit mehr körperlicher Aktivität einhergehen und das ist der eigentliche protektive Faktor. Dafür gibt es auch gewisse Hinweise aus anderen Arbeiten, siehe z. B. Meta-Analyse von Fang [42].

Eine weitere großangelegte Untersuchung aus Frankreich analysierte die Exposition gegenüber ultravioletem Sonnenlicht (UV) und Parkinson-Erkrankungsrisiko auf Bevölkerungsebene (die Inzidenzberechnungen basierten auf 69'010 Parkinson-Fällen mit bekanntem Wohnort) [43]. Die UV-Exposition der Bevölkerung zeigte einen klaren Nord-Süd-Gradienten (mehr ultraviolettes Sonnenlicht in Südfrankreich). Es war

eine unterschiedliche Parkinson-Inzidenz feststellbar, wenn Personen mit einer hohen und einer geringen UV-Exposition verglichen wurden. Bei jüngeren Personen war die Parkinson-Inzidenz geringer bei hoher UV-Exposition (eine hohe UV-Exposition war somit protektiv in jüngerem Alter). Bei älteren Personen nahm hingegen die Parkinson-Inzidenz zu bei höherer UV-Exposition (starke UV-Exposition möglicherweise schädlich im hohen Alter). Das ist nur auf den ersten Blick widersprüchlich. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt wäre: Eine stärkere UV-Exposition ist ein protektiver Faktor, d.h. umgekehrt, dass vulnerable Personen bei geringer UV-Exposition früher erkranken. Somit sind dann mit zunehmenden Alter die meisten vulnerablen Personen mit geringer UV-Exposition schon erkrankt, d.h. es erkranken vor allem nur noch vulnerable Personen mit stärkerer UV-Exposition, was dann zu einem Anstieg der Inzidenz bei dieser Gruppe führt, weil steigendes Alter irgendwann einmal den protektiven Effekt von vermehrter UV-Exposition „übertrumpft“. Vitamin D-Spiegel wurden allerdings auch hier nicht gemessen, so dass der postulierte Mechanismus „mehr UV-Exposition = mehr Vitamin D“ als protektiver Mechanismus letztlich nicht bewiesen ist. Und die UV-Exposition ist nur ein modulierender Faktor in dieser Hypothese. Eine gewisse Vulnerabilität muss grundsätzlich vorhanden sein.

Zusammenfassend gibt es also Hinweise, dass u.a. weibliches Geschlecht, dunkle Hautfarbe sowie vermehrte körperliche Aktivität protektiv wirken. Vermehrte Sonnenlichtexposition, sei es durch den Wohnort oder Berufe im Freien, ist ebenfalls protektiv respektive verzögert den Erkrankungsbeginn. In diesem Zusammenhang könnte eine verminderte Vitamin D-Synthese in der Haut als Risikofaktor eine Rolle spielen, wobei aufgrund der aktuellen Studienlage eine spätere Supplementation die bereits ausgebrochene Krankheit nicht moduliert.

Kann die Identifikation protektiver – und vor allem modulierbarer – Faktoren wie vermehrte Sonnenlichtexposition und regelmäßige körperliche Aktivität im klinischen Alltag weiter helfen? Ein typische Risikogruppe wären beispielsweise un-sportliche männliche Büroangestellte mit einer Verhaltensstörung im REM-Schlaf [44]. Soll man diesen besonders vulnerablen Personen zu vermehrtem Aufenthalt im Freien oder Sport raten? Oder reicht es, wenn vor Ausbruch der ersten motorischen Symptome eine prophylaktische Vitamin D-Supplementation erfolgt (damit sie nicht übermäßig kanzerogener UV-Strahlung ausgesetzt sind)?

Epidemiologisch gibt es noch viel zu tun, insbesondere könnte die Gleichung „mehr Sonnenlicht = mehr Vitamin D“ eine falsche Fährte sein. Sind es Veränderungen der Melatonin-Synthese oder Einflüsse auf zirkadiane Rhythmen, die hier den Ausschlag geben [45]? Oder spielen ganz andere Faktoren eine Rolle [46]?

■ Interessenkonflikte und Ethik

Es bestehen im Zusammenhang mit diesem Manuskript keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate, Verlage oder deren Konkurrenten. Da diese Arbeit auf bereits publizierter Literatur basiert, waren keine neuen Studien an Mensch oder Tier notwendig.

Relevanz für die Praxis

Es gibt keine überzeugende Evidenz, dass eine Vitamin D-Supplementation als spezifische Behandlung bestimmter Parkinson-Symptome oder zur Verlaufsmodulation wirksam ist. Aber eine Supplementation mit Vitamin D ist bei Parkinson-Patienten als eine adjuvante Maßnahme für die Knochengesundheit angezeigt.

Es ist gegenwärtig noch unklar, wie mutmaßlich protektive Faktoren (z. B. vermehrte körperliche Tätigkeit und/oder vermehrte Sonnenlicht-Exposition) bei vulnerablen Personen eingesetzt werden könnten, um eine Parkinson-Erkrankung zu vermeiden oder hinauszuzögern.

Dr. med. Daniel Eschle, M.Sc.



Studium der Molekularbiologie und Medizin sowie Promotion an der Universität Zürich (Schweiz). Breite klinische Weiterbildung mit Spezialisierung in Neurologie und Neurophysiologie sowie Rehabilitationsmedizin. Aktuell Leitender Arzt für Neurologie am Kantonsspital Uri in Altdorf (Schweiz).

Literatur:

- Kočovská E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. Vitamin D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia, and autism. *Front Psychiatry* 2017; 8: 47.
- Ausgeklammert wurden explizit alle Arbeiten von Yoshihiro Sato, da mehrfach Bedenken zur wissenschaftlichen Integrität geäußert wurden, siehe z. B. Retractions in Parkinsonism Relat Disord 2016; 28: 171. Bone 2018; 106: 212. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: e4, sowie Mov Disord 2019; 34: 156. Die Arbeiten von Sato sind in der Vergangenheit in verschiedene Meta-Analysen einbezogen worden, was deren Aussagekraft schmälert, siehe: <https://www.sciencemag.org/news/2018/08/researcher-center-epic-fraud-remains-enigma-those-who-exposed-him> (accessed 29.06.2019)
- Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 669–84.
- Lips P, Cashman KD, Lambert-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: P23–P54.
- Evatt ML, Delong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1348–52.
- Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing* 2009; 38: 675–80.
- Topal K, Paker N, Bugdayci D, Ozer F, Tekdos D. Bone mineral density and vitamin D status with idiopathic Parkinson's disease. *Osteoporos Int* 2010; 21 (S1): S141–42.
- Senel K, Alp F, Baykal T, Melikoglu M, Erdal A, Ugur M. Preliminary study: Is there a role of vitamin D in Parkinson disease? *Osteoporos Int* 2011; 22 (S1): S167.
- Ding H, Dhima K, Lockhart KC, et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology* 2013; 81: 1531–7.
- van den Bos F, Speelman AD, van Nimwegen M, et al. Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2013; 260: 754–60.
- Liu Y, Zhang BS. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2014; 35: 67–71.
- Petersen MS, Bech S, Christiansen DH, Schmedes AV, Halling J. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurosci Lett* 2014; 561: 74–9.
- Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Mov Disord* 2015; 30: 560–6.
- Yoon JH, Park DK, Yong SW, Hong JM. Vitamin D deficiency and its relationship with endothelial dysfunction in patients with early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2015; 122: 1685–91.
- Serdaroglu Beyazal M, Kirbas S, Tüfekçi A, Devrimel G, Küçükali Türkyilmaz A. The relationship of vitamin D with bone mineral density in Parkinson's disease patients. *Eur Geriatr Med* 2016; 7: 18–22.
- Kwon KY, Jo KD, Lee MK, et al. Low serum vitamin D levels may contribute to gastric dysmotility in de novo Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 199–205.
- Öztürk EA, Gundogdu I, Tonuk B, et al. Bone mass and vitamin D levels in Parkinson's disease: Is there any difference between genders? *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 2204–9.
- Wang J, Yang D, Yu Y, Shao G, Wang Q. Vitamin D and sunlight exposure in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Nutrients* 2016; 8: 142.
- Wang L, Maldonado L, Beecham GW, et al. DNA variants in CACNA1C modify Parkinson disease risk only when vitamin D level is deficient. *Neurol Genet* 2016; 2: e72.
- Fullard ME, Xie SX, Marek K, et al. Vitamin D in the Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) Study. *Mov Disord* 2017; 32: 1636–40.
- Guo Y, Zhuang XD, Xian WB, et al. Serum Klotho, vitamin D, and homocysteine in combination predict the outcomes of Chinese patients with multiple system atrophy. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23: 657–66.
- Sleeman I, Aspray T, Lawson R, et al. The role of vitamin D in disease progression in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: 669–75.
- Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 808–11.
- Shrestha S, Lutsey PL, Alonso A, Huang X, Mosley TH, Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in mid-adulthood and Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2016; 31: 972–8.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1004–13.
- Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 2006; 21: 1200–7.
- Habibi AH, Anamoradi A, Shahidi GA, Razmeh S, Alizadeh E, Kokhedan KM. Treatment of Levodopa induced dyskinesia with Vitamin D: A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurol Int* 2018; 10: 7737.
- Hiller AL, Murchison CF, Lobb BM, O'Connor S, O'Connor M, Quinn JF. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: Does age matter? *PLoS One* 2018; 13: e0203637.
- Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; CD008422.
- Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 986–1004.
- Eschle D. Vitamin D und die diabetische Neuropathie: (klein) Alleskönner? *psychopraxis.neuropraxis* 2018; 21: 218–22.
- Henderson EJ, Lyell V, Bhimjiyani A, Amin J, Kobylecki, Gregson CL. Management of fracture risk in Parkinson's: a revised algorithm and focused review of treatments. *Parkinson Rel Dis* 2019; 64: 181–7.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav J, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175–83.
- Bischoff-Ferrari HA, Rosemann T, Grob D, Theiler R, Simmen HP, Meyer O. Vitamin-D-Supplementation in der Praxis. *Schweiz Med Forum* 2014; 14: 949–53.
- Links zu deutschsprachigen Fachgesellschaften: Dachverband Osteologie via <https://www.dv-osteologie.org> oder Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel via <https://www.oegkm.at>
- Gosch M, Stumpf U, Kammerlander C, Böcker W, Heppner HJ, Wicklein S. Management der Osteoporose nach Frakturfrakturen. *Z Gerontol Geriatr* 2018; 51: 113–25.
- Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem* 2000; 127: 717–22.
- Butler MW, Burt A, Edwards TL, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 201–10.
- Kurtzke JF, Goldberg ID. Parkinsonism death rates by race, sex, and geography. *Neurology* 1988; 38: 1558–61.
- Lanska DJ. The geographic distribution of Parkinson's disease mortality in the United States. *J Neurol Sci* 1997; 150: 63–70.
- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, et al. Outdoor work and risk for Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Occup Environ Med* 2011; 68: 273–8.
- Fang X, Han D, Cheng Q, et al. Association of levels of physical activity with risk of Parkinson disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2018; 1: e182421.
- Kravietz A, Kab S, Wald L, et al. Association of UV radiation with Parkinson disease incidence: a nationwide French ecological study. *Environ Res* 2017; 154: 50–6.
- Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 37–46.
- van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health. *Med Hypotheses* 2016; 97: 34–7.
- Svensson E, Horvath-Puho E, Stockholm MG, Sørensen HAT, et al. Appendectomy and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study with more than 10 years of follow-up. *Mov Disord* 2016; 31: 1918–22.

Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen

M. Nimmervoll¹, C. Auer², T. Hauser², A. Gruber², S. Kargl¹

Kurzfassung: Trotz großer Fortschritte der Neonatologie ist eine intraventrikuläre Blutung nach wie vor eine schwerwiegende Ursache für Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen, was sich vor allem in einem schlechten neurologischen Outcome äußern kann. Je höher der Grad der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH), desto schlechter die neurologische Entwicklung, weil vielfach Schädigungen der weißen Substanz mit einhergehen. Je länger eine IVH besteht und je größer das intraventrikuläre Hämatom ist, desto höher ist das Risiko, einen posthämorrhagischen Hydrozephalus (PHH) zu entwickeln und umso größer ist die Gefahr einer Schädigung der weißen Substanz.

Verschiedene vorübergehende Maßnahmen zur Ableitung des Liquors in der akuten Phase einer Hirnblutung werden angewendet, um Folgeerscheinungen so gering wie möglich zu halten. Die neuroendoskopische Lavage (NEL) ist dabei eine gute Methode, das Hämatom und die im Liquor zirkulierenden Abbauprodukte zu reduzieren. Dadurch kann eine Störung der Liquorresorption durch Verklebungen aufgrund kleiner Koagel hintangehalten werden. Dies reduziert somit die Gefahr einer Erweiterung des Ventrikelsystems mit Druckausübung und dar-

aus resultierender Entstehung von Mikrothromben in der dahinter liegenden weißen Substanz. Der Hauptvorteil der NEL liegt aber in der Reduzierung der Shuntrate um etwa die Hälfte im Vergleich zu bisher angewandten Methoden. Diese erfolgversprechenden Ergebnisse werden weiterführend in einer prospektiven internationalen Multicenter-Studie untersucht und verglichen.

Schlüsselwörter: intraventrikuläre Blutung bei Frühgeborenen, IVH, posthämorrhagischer Hydrozephalus, terminale Matrixblutung, posthämorrhagischer Hydrozephalus beim Frühgeborenen, periventriculäre hämorrhagische Infarktzierung

Abstract: Intraventricular hemorrhage in preterm infants – an update. Despite continuous medical progress in neonatal intensive care intraventricular hemorrhage (IVH) is still a major cause of mortality and morbidity in preterm infants, which may result in poor neurodevelopmental outcome. Higher grades of IVH are associated with more severe neurodevelopmental sequelae due to white matter lesions. Long-lasting IVH and large hematomas are risk

factors for developing posthemorrhagic hydrocephalus (PHH) or white matter lesions.

Various temporizing neurosurgical interventions are used to achieve a controlled drainage of cerebrospinal fluid (CSF) during the acute state of IVH. Neuroendoscopic lavage (NEL) is a novel approach to remove hematoma and blood products from the ventricular system, which may help prevent disruption of CSF absorption due to venous occlusion. Additionally, distending of the ventricular system and consecutive development of venous infarction of the underlying white matter may be reduced. However, decreasing the number of permanent shunt insertion by half compared to previously used interventions seems to be the most important advantage of NEL. These positive results will be further investigated and compared in an ongoing prospective international multicenter study. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2019; **20** (4): 134–9.

Keywords: intraventricular hemorrhage in preterms, IVH, posthemorrhagic hydrocephalus, germinal matrix hemorrhage, posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants, periventricular hemorrhagic infarction

■ Einleitung

Aufgrund des intensivmedizinischen Fortschritts auf den Neonatologieabteilungen überleben immer mehr Frühgeborene. Eine IVH stellt dabei nach wie vor ein großes Problem im Rahmen der Versorgung dar. Daher kommt der Verhinderung einer IVH und der Eindämmung von deren Folgeerscheinungen eine große Bedeutung zu.

Die Entwicklung eines Hydrozephalus ist eine schwerwiegende Folge einer IVH, da mit einer permanenten Shuntversorgung auch zahlreiche Risiken verbunden sind. Dabei ist jedoch nicht der Shunt *per se* das Problem, sondern die Tatsache, dass überhaupt eine permanente Shuntversorgung notwendig ist, weil sie ein Zeichen für eine stark ausgeprägte IVH ist, die zu einer bleibenden Störung der Liquorzirkulation und möglicherweise zu Schädigungen der weißen Substanz geführt hat. Damit kann ein schlechteres neurologisches Outcome einhergehen. Es werden daher verschiedene Methoden angewendet, um einerseits eine IVH beim Frühgeborenen zu verhindern und andererseits die Langzeitfolgen so gering wie möglich zu halten.

■ Entstehung einer IVH beim Frühgeborenen

Ausgangspunkt einer Blutung beim Frühgeborenen ist die terminale Matrix. Sie liegt subependymal im Bereich des Caput nuclei caudati auf Höhe der Foramina Monroi. Aufgrund der Vulnerabilität der Gefäße in der terminalen Matrix kommt es bedingt durch verschiedene Faktoren (z. B. Blutdruckschwankungen, CO₂-Schwankungen, APGAR-Werte usw.) zu Blutungen in diese terminale Matrix. Bei starken subependymalen Hämorrhagien kann das Ependym auf- und die Blutung in den Ventrikel einbrechen. Daher ist eine IVH beim Frühgeborenen in den meisten Fällen ein Fortschreiten einer subependymalen Blutung [1].

Zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche findet in der terminalen Matrix die Proliferation der neuronalen und glialen Zellen statt [2]. In dieser Phase ist der Zellstoffwechsel stark aktiviert. Dies erklärt die dichte Vaskularisation in der terminalen Matrix [3]. Die Gefäße der terminalen Matrix sind Kapillaren, die einen großen Durchmesser aufweisen und eine schwache oder keine Muskularis besitzen, weshalb sie leicht rupturieren können [2].

Besonders Frühgeborene unter der 28. Schwangerschaftswoche haben ein stark erhöhtes Risiko, eine intraventrikuläre Hämorrhagie zu entwickeln, wobei neben dem Gestationsalter das Geburtsgewicht eine wesentliche Rolle für die Entwicklung einer IVH spielt [4]. Ist das Frühgeborene entbunden, so liegt der gefährliche Zeitraum für die Entwicklung einer IVH inner-

Eingelangt am 17.05.2019, angenommen nach Review am 17.06.2019, Pre-Publishing Online am 06.09.2019

Aus der ¹Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler-Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: Michaela Nimmervoll, BA, Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Kepler-Universitätsklinikum, Med Campus IV, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 26–30, E-mail: Michaela.Nimmervoll@Kepleruniklinikum.at

halb der ersten 24 Stunden – unabhängig vom Gestationsalter. Am Ende der 1. Lebenswoche sind ca. 90 % aller IVH in ihrem vollen Ausmaß erkannt [5]. Dies legt nahe, dass die Angiogenese in der germinalen Matrix schon bald nach der Geburt stagniert [6].

Im Zuge einer IVH entstehen im Ventrikelsystem viele kleine Blutungen. In weiterer Folge kommt es zu einer chronischen Arachnoiditis im Bereich der basalen Zisternen und der Foramina Luschkae und Magendi [7] und daraus resultierend zu einer bleibenden Liquorresorptionsstörung [8]. Beim Abbau dieser Koagel im Ventrikel wird aus dem gelösten Hämoglobin Eisen freigesetzt. Dieses wird gemeinsam mit proinflammatorischen Zytokinen, erhöhtem intrakraniell Druck (intracranial pressure – ICP) und der durch die Koagel veränderten Ventrikelausdehnung als Ursachen für Läsionen der weißen Substanz angesehen [8].

■ Diagnostik

Die meisten Frühgeborenen mit einer IVH sind primär asymptomatisch und die Diagnose wird häufig erst im Rahmen der routinemäßigen ZNS-Sonografie gestellt [1].

Vielfach wird ein Frühgeborenes erst durch einen gesteigerten ICP klinisch auffällig, der sich in Form von Apnoen, Hypo- oder Hypertonie, Bradykardien oder leichter Erregbarkeit äußert [9].

Regelmäßige zerebrale Ultraschalluntersuchungen werden zur Kontrolle eines möglichen Fortschreitens der IVH durchgeführt. Zur Beurteilung der Ventrikelweite nach einer IVH wird der Ventrikel-Index (VI) nach Levene herangezogen. Dieser ist definiert als die horizontale Linie zwischen der Falx cerebri und dem lateralen Rand des Vorderhorns des Seitenventrikels auf Höhe des Foramen Monroi im koronaren Schnitt [10].

Die zerebrale Sonografie weist Vorteile auf, die dazu geführt haben, dass sie seit den 1980er-Jahren die Computertomographie im Rahmen der Diagnostik einer IVH abgelöst hat und nun als das Mittel der Wahl in der Beurteilung der IVH beim Frühgeborenen gilt [11]. Die weiterentwickelten technischen Möglichkeiten der Sonografie erlauben eine Untersuchung mit hochauflösenden Bildern, einen Wegfall der Strahlendosis einer CT-Untersuchung, wiederholbare Untersuchungen direkt am Patientenbett und somit eine reduzierte Belastung der Frühgeborenen.

Die verschiedenen Ausprägungen einer IVH können eindeutig dargestellt werden. Der weitere Verlauf einer Blutung (Fortschreiten oder Auflösung der Blutung, Entwicklung einer Porenzephalie, einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation [PHVD] oder eines posthämorrhagischen Hydrozephalus [PHH]) kann mittels Sonografie sehr gut abgebildet und kontrolliert werden [12].

Die Bedeutung der zerebralen Sonografie liegt auch darin, dass mithilfe regelmäßiger Kontrollen zusätzliche Aussagen über die Entwicklung des Gehirns, das Vorliegen von strukturellen Veränderungen oder vorliegenden Gehirnverletzungen sowie deren zeitlichen Ursprung getroffen werden können [13].

■ Einteilung einer IVH beim Frühgeborenen

Die Klassifikation der Hirnblutungen beim Frühgeborenen geht zurück auf Lu-Ann Papile, die bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g in den ersten Lebenswochen CT-Untersuchungen durchgeführt hat und damit die intraventrikulären Hämorrhagien darstellen konnte.

Die Ergebnisse zeigten vielfältige Formen von Blutungen, welche in vier Schweregraden zusammengefasst wurden [14]; Joseph J. Volpe hat diese Einteilung angepasst, indem er die ehemals als Grad-IV-Blutung bezeichnete Form als eigene Entität wertet [15]:

- Grad I: subependymale Blutung in die germinale Matrix mit keiner IVH oder IVH mit weniger als 10 % des intraventrikulären Volumens,
- Grad II: IVH mit einem Volumen von 10–50 % des Ventrikelvolumens,
- Grad III: IVH mit mehr als 50 % des Ventrikelvolumens, ev. mit Ventrikelerweiterung,
- Periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung (PVHI) als eigene Entität, weil sie eine Folge, aber keine Ausdehnung der IVH darstellt.

Eine PVHI an sich entsteht im Bereich der weißen Substanz durch die Unterbrechung des Blutflusses aufgrund des aus dem blutgefüllten Ventrikel einwirkenden Drucks, wodurch eine venöse Infarzierung mit Stauungsblutung in das umgebende Gewebe entsteht. Deshalb hat sich für die bis dahin als Grad IV bezeichnete Blutung der Begriff „Grad III-Blutung und periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung“ durchgesetzt [16].

Die Form der Hämorrhagie wird mit ihrer Lokalisation und einer Größenangabe beschrieben [17], weil dies für die Beurteilung von Risikofaktoren und neurologischem Outcome von Bedeutung ist. Die Ein- oder Beidseitigkeit der IVH, ev. ein Mittellinienshift und mögliche eingetretene Hirnschädigungen müssen berücksichtigt werden [18].

Mit dieser Abstimmung der Klassifikation kann eine Unterscheidung in die anatomischen und die darauf folgenden pathophysiologischen Veränderungen, wie die posthämorrhagische Ventrikelerweiterung oder die hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms, getroffen werden. Bei den Ventrikelerweiterungen wird zwischen einer passageren Ventrikelerweiterung und einem „therapiebedürftigen posthämorrhagischen Hydrozephalus“ unterschieden [11].

Die Folge einer IVH Grad III oder PVHI beim Frühgeborenen ist in 30–50 % eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD), aus der sich in 25–30 % eine fortschreitende PHVD entwickelt [19]. Ein Fortschreiten einer PHVD zu einem PHH wird mittels einer Ventrikelerweiterung in der zerebralen Sonografie oder etwaiger auftretender klinischer Zeichen von gesteigertem ICP gestellt [9]. Allgemein spricht man von einer PHVD bei rascher Erweiterung der Ventrikeldurchmesser innerhalb einer Woche oder bei einer kontinuierlichen Ventrikelerweiterung innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten der IVH [17].

Eine PHVD beim Frühgeborenen liegt dann vor, wenn die Ventrikelweite die dem Gestationsalter entsprechende 97. Perzentile + 4 mm nach Levene übersteigt [9]. Der Zeitpunkt zur Intervention bei Frühgeborenen mit PHVD ist erreicht, wenn die dem Gestationsalter entsprechende „97. Perzentile + 4 mm“ überschritten wird [20]. Zeitpunkt und Wahl des Vorgehens sind noch immer Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. In vielen Studien werden die Ergebnisse des neurologischen Outcomes zwischen einem „frühen“ und einem „späten“ Vorgehen verglichen. Diese Termini werden unterschiedlich definiert, meist jedoch als Vorgehen bei Überschreiten der 97. Perzentile bzw. als das Überschreiten der 97. Perzentile + 4 mm [21–23].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Vorgehensweisen kamen Brouwer et al. anhand einer Umfrage an 32 europäischen Zentren für Neonatologie zu dem Ergebnis, dass eine Zusammenarbeit und die Entwicklung eines gemeinsamen Vorgehens in der Diagnostik und Behandlung von Frühgeborenen mit PHVD notwendig ist, um das optimale Timing und die beste Behandlungsmöglichkeit festzulegen [23].

■ Therapiekonzepte

Vorübergehende neurochirurgische Interventionen zur Behandlung einer IVH

Bei diagnostizierter fortschreitender PHVD besteht die Notwendigkeit einer Intervention. Da jedoch nicht alle Frühgeborenen mit einer IVH einen bleibenden PHH entwickeln und eine Shuntimplantation benötigen, werden Maßnahmen ergriffen, die eine vorübergehende Liquorableitung ermöglichen. Das Setzen vorübergehender Interventionen wird damit argumentiert, dass in einer frühen Phase implantierte permanente Shuntsysteme zweimal so häufig revidiert werden müssen als zu einem späteren Zeitpunkt gelegte Shunts [9]. Ein Grund dafür ist, dass wegen des hohen Anteils an Blut und Protein im Liquor Verklebungen des Shunts entstehen können.

Der Hauptgrund ist jedoch, dass ca. 50 % aller Frühgeborenen mit PHVD keine permanente Shuntversorgung brauchen [24]. Ein implantierter Shunt bedeutet lebenslange Konsequenzen für die Frühgeborenen. Deshalb wird versucht, die Shuntrate durch eine verbesserte Versorgung der Frühgeborenen zu senken [20].

Die gängigen neurochirurgischen Vorgehen in der Behandlung von Frühgeborenen mit PHVD sind die Implantation eines Ventrikelreservoirs (VAD; ventricular access device), eines ventrikulogalealen Shunts (VSGS), einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder die Durchführung einer neuroendoskopischen Lavage (NEL). Die Implantation eines der genannten Systeme ist eine vorübergehende Maßnahme, um den ICP während der akuten Phase einer IVH regulieren zu können. Diese Devices werden so lange belassen, bis – wenn notwendig – die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts (VPS) möglich ist [25].

In einigen Zentren geht den chirurgischen Maßnahmen die Durchführung von Lumbalpunktionen (LP) voraus [23]. Sie werden vielfach mit der Überlegung angewandt, den ICP zu

kontrollieren, eine fortschreitende PHVD zu verhindern und Blut und seine Abbauprodukte im Liquor zu reduzieren [23, 24], ohne vorübergehende chirurgische Maßnahmen ergreifen zu müssen. Voraussetzung dafür ist allerdings ein kommunizierendes Liquorsystem zwischen den Ventrikeln und dem lumbalen Subarachnoidalraum. Da jedoch viele Frühgeborene an einer Kombination aus Verschluss- und kommunizierendem Hydrozephalus leiden, ist diese Methode nicht immer effektiv [3]. Diverse Studien haben außerdem gezeigt, dass Lumbalpunktionen keinen signifikanten Vorteil im Hinblick auf spätere Shuntpflichtigkeit, Mortalitätsrate und/oder bleibende Schäden bringen [9, 17].

Externe Ventrikeldrainage

Eine EVD wird trotz der größeren Invasivität als gute Alternative zu seriellen LPs gesehen, weil sie einen kontinuierlichen Abtransport des Liquors und eine Reduzierung der Blutbauprodukte ermöglicht. Die relativ hohe Infektionsrate bei liegender EVD führt dazu, dass die Shuntpflichtigkeit bei Kindern mit EVD bei ca. 60 % liegt [9]. EVD bergen zusätzlich die Gefahr der Überdrainage [26] und der Entwicklung eines kompartimentierten Hydrozephalus [27].

Ventrikelreservoir

Ein VAD ist ein subkutanes Reservoir, dessen konnektierter Katheterschenkel in das Ventrikelsystem eingebracht wird. Damit wird eine sichere und einfache Möglichkeit zur wiederholten Aspiration von Liquor geschaffen [3]. Die Infektionsrate bei liegendem VAD wird in der Literatur mit unterschiedlichen Werten von 6 % bis 24 % angegeben [9, 21]. Neben der Gefahr von Infektionen bringen VAD das Risiko von Wunddehiscenzen, Liquorfisteln und Katheterfehllagen mit sich [9]. Der Vorteil dieses Systems liegt in der Möglichkeit, den ICP zu kontrollieren, indem die Häufigkeit der Punktionen und die Menge an abpunktiertem Liquor individuell an jedes Frühgeborene angepasst werden können [20].

Ventrikulogalealer Shunt

Der VSGS ist ein Liquordrainagesystem, das über einen Ventrikelkatheter, ein angeschlossenes Reservoir und einen ableitenden Katheter Liquor in eine subgaleale Tasche leitet, wo er langsam resorbiert wird [20]. VSGS gelten als physiologischere Variante zur kontinuierlichen Liquordrainage als VADs und EVDs [9], weil es durch die kontinuierliche Drainage des Liquors zu geringeren Schwankungen des ICP kommt [20]. Es besteht jedoch die Gefahr, dass der geförderte Liquor in der Subkutis mit Keimen besiedelt wird und somit zu Infektionen führen kann [9]. Als weiterer theoretischer Vorteil des VSGS wird angesehen, dass die Galea bei Füllung mit Liquor einen Gegendruck auf die Liquorresorptionswege erzeugt. Dieses könnte dazu führen, dass sich die Verschlüsse wieder öffnen und somit die Resorption wieder in Gang kommt [25].

Permanentes Shunt-System

Trotz der vorübergehenden neurochirurgischen Maßnahmen im Rahmen einer IVH ist vor allem bei schweren Verläufen eine permanente Versorgung mit einem Shunt notwendig. In den meisten Fällen wird ein ventrikuloperitonealer Shunt (VPS) gelegt. Shuntoperationen sind jedoch besonders bei Frühgeborenen mit einem hohen Risiko für Revisionseingriffe und vor allem mit dem Entstehen von motorischen Entwick-



Abbildung 1: Größenverhältnisse beim Frühgeborenen

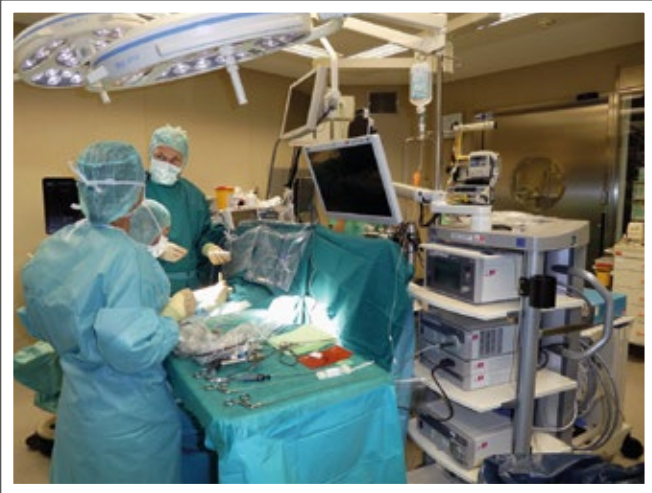


Abbildung 2: OP-Setting bei einer NEL

lungsstörungen verbunden [23]. Der Zeitpunkt für die Implantation eines VPS wird in vielen Institutionen vom Gewicht des Frühgeborenen und dem Eiweißgehalt im Liquor abhängig gemacht. Der untere Grenzwert für das Gewicht variiert dabei von 1000 g bis 3000 g und der maximale Eiweißgehalt im Liquor wird zwischen 1,0 g/l und 1,5 g/l festgelegt [23, 24]. Weitere Überlegungen über den geeigneten Zeitpunkt für eine notwendige Shuntimplantation betreffen das Risiko, eine nekrotisierende Enterokolitis zu erleiden [17].

Methoden der Liquorlavage

Das Wissen, dass einerseits der ICP und andererseits das freie Eisen, das durch den Abbau der Erythrocyten entsteht, sowie proinflammatorische Zytokine im Liquor für die Veränderungen in der weißen Substanz verantwortlich sind, hat zu der Überlegung geführt, dass eine Reduzierung dieser Bestandteile im Liquor eine verminderte Reaktion und somit eine geringere Schädigung der weißen Substanz bedeuten sollte [28].

Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy (DRIFT)

Diese Überlegungen führten zur Entwicklung des DRIFT-Verfahrens, welches im Rahmen einer Phase 1-Studie untersucht wurde. Dabei wurde bei den Frühgeborenen jeweils ein Reservoir oder eine externe Drainage ins Vorderhorn eines Seitenventrikels, sowie eine externe Drainage ins Hinterhorn des gegenüberliegenden Ventrikels gelegt. Über diese Drainagen wurde ein Plasminogenaktivator (0,5 mg/kg KG) von frontal in das Ventrikelsystem appliziert und mittels einer Spülpumpenlösung über die okzipitale Drainage wieder entleert. Über den zwischengeschalteten Transducer wurde kontinuierlich der ICP gemessen, der 7 mmHg nicht überschreiten durfte.

Die Kurzzeitergebnisse der Studie führten allerdings dazu, dass die Studie abgebrochen werden musste, weil bei einigen Frühgeborenen in der DRIFT-Gruppe sekundäre Hämorrhagien aufgetreten sind [28]. Die Langzeitergebnisse der DRIFT-Studie zeigten jedoch, dass mit dem DRIFT-Vorgehen die Shuntrate zwar nicht signifikant reduziert werden konnte, die Kinder aber mit 2 Jahren deutlich weniger an kognitiven Einschränkungen gelitten haben. Die sensomotorischen Einschränkungen waren bei Patienten der DRIFT-Studie ebenfalls geringer als bei Kindern aus der konventionell behandelten Gruppe [8].

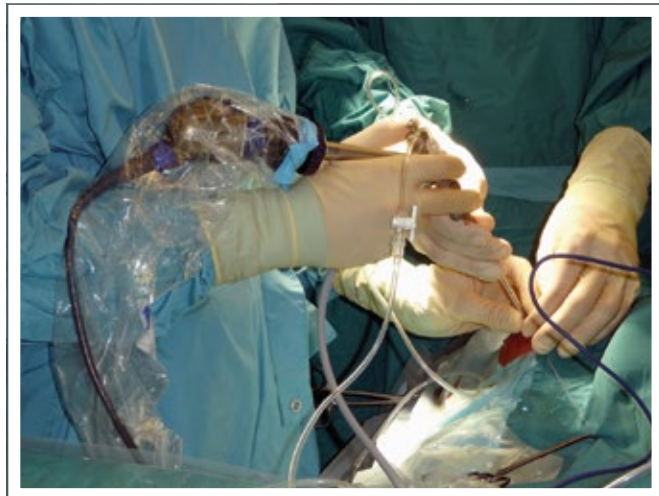


Abbildung 3: Durchführung der NEL von zwei Neurochirurgen

Neuroendoskopische Lavage (NEL) (Abb. 1–6)

Die Ergebnisse der DRIFT-Studie waren die Grundlage für eine weitere Studie, bei der die Entfernung des intraventrikulären Hämatoms und der bereits gelösten Bestandteile im Liquor im Rahmen der NEL erfolgt.

Um die Komplikationen der DRIFT-Studie zu vermeiden, wurden Überlegungen angestellt, einerseits das intrakranielle Volumen konstant zu halten und andererseits kein Fibrinolytikum zu verwenden, um einer sekundären Hämorrhagie vorzubeugen. Bei der NEL wird unter sterilen Bedingungen mittels eines minimalinvasiven chirurgischen Zugangs eine Schädeldendoskopie durchgeführt. Über diese erfolgt eine zeitlich begrenzte und kontrollierte Spülung des Ventrikelsystems mit körperwarmer laktatfreier Ringerlösung.

Die Ergebnisse dieser Patienten wurden dann retrospektiv mit Patienten einer analogen historischen Gruppe, die konventionell – also mittels intermittierender LP, EVD oder VAD – versorgt wurden, verglichen. Das bedeutendste Ergebnis der Studie ist die signifikant reduzierte Shuntrate bei Kindern der Gruppe der NEL auf 58 % gegenüber der DRIFT-Studie mit 100 %. Dabei wurde der Zeitpunkt für die NEL bei IVH als wesentlicher Faktor für eine mögliche Shuntpflichtigkeit identifiziert. Bei Kindern, die nach einer NEL nicht shunt-

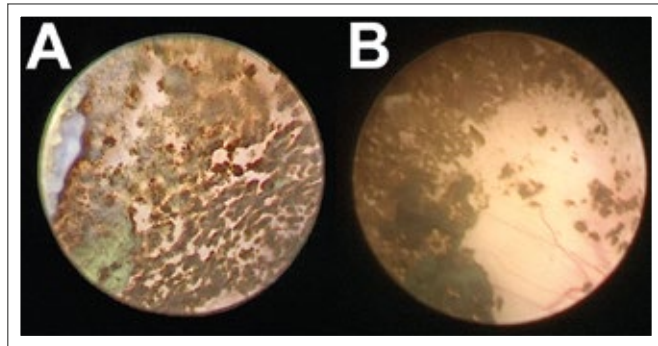


Abbildung 4: Hämosiderinauflagerungen an der Ventrikelwand vor der NEL (A) und während der NEL (B)

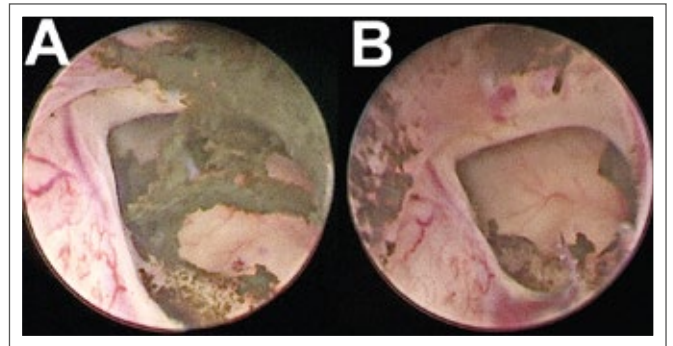


Abbildung 5: Foramen Monroi vor der NEL durch einen Koagel blockiert (A) und nach der NEL (B)

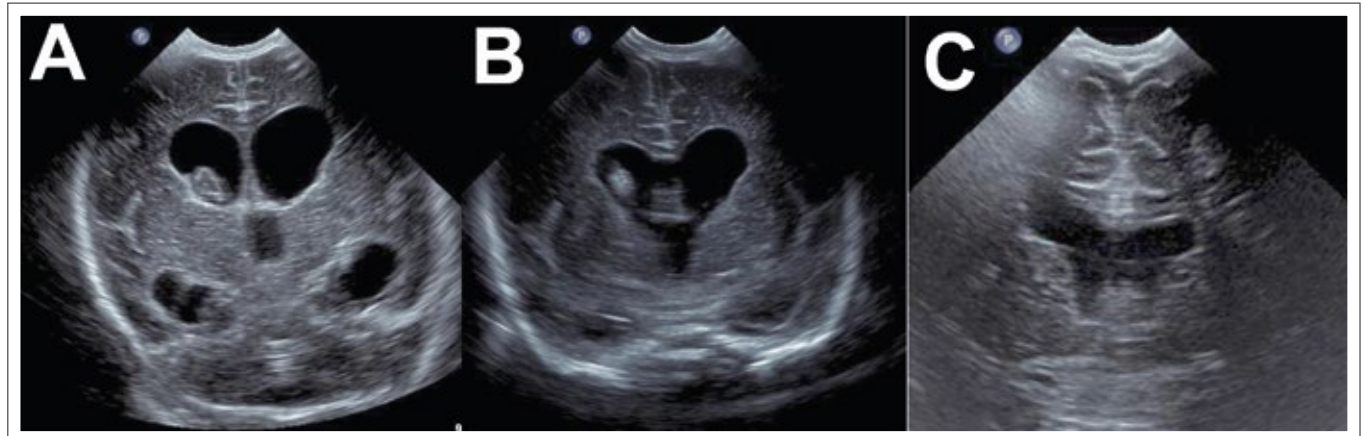


Abbildung 6: Zerebrale Sonografie zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur NEL (A), am 1. postoperativen Tag (B) und 1 Jahr nach der NEL (C)

pflichtig wurden, lag der OP-Zeitpunkt früher als bei denen, die letztendlich eine permanente Shuntversorgung brauchten. In dieser Studie wurde auch erkannt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der intraventrikulären Blutung und der Notwendigkeit für eine permanente Shunt-implantation besteht [29].

Die Indikation zur NEL erfolgt an unserer Abteilung in erster Linie über den Ventrikel-Index (VI) nach Levene. Ist der Levene-Index über der 97. Perzentile + 4 mm, so besteht die Indikation zur endoskopischen Lavage. Voraussetzung dafür ist, dass das Frühgeborene von seiner Allgemeinsituation her stabil ist. Keine weiteren Grunderkrankungen sollten gegen die im Vergleich zur Implantation eines Rickham-Reservoirs relativ lange OP-Dauer sprechen.

Die Spülung der Ventrikel geht von dem Seitenventrikel aus, der den größeren Hämatomanteil aufweist. Es erfolgt eine Kraniotomie hochfrontal, etwas hinter dem Kocher'schen Punkt, um einen Zugang zu beiden Seitenventrikeln zu ermöglichen. Nach Durakoagulation und Duraeröffnung erfolgt die sonografisch kontrollierte Punktion des Seitenventrikels mittels einer Cushing-Nadel. Anschließend wird in dem gebildeten Kanal der Arbeitsschaft inklusive einer Optik eingeführt. Nachdem die Punktion erfolgreich durchgeführt ist, wird die Optik entfernt und das Ventrikuloskop Little Lotta® (Fa. Storz) in den Arbeitsschaft eingebracht. An dieses wird je eine Infusionsleitung als Zu- und Ablauf konnektiert und die Spülung mit körperwarmer, laktatfreier Ringerlösung begonnen.

Durch den Flüssigkeitsstrom kann die innere Oberfläche des Ventrikels durch „Abspülen“ von den Hämosiderinauflagerungen befreit werden. Befinden sich Hämatome im Ventrikel, so können diese durch Absaugen verkleinert werden. Dazu wird das Ende des Endoskops an den Clot herangeführt und mit einer an den Arbeitskanal angeschlossenen Luer-Lock-Spritze ein Sog auf den Clot ausgeübt. Dadurch wird der Clot schrittweise verkleinert. Nachdem der punktierte Ventrikel von den Hämosiderinauflagerungen und Clots befreit ist, wird mithilfe der bipolaren Sonde eine Septostomie des Septum pellucidum vorgenommen, das Endoskop in den kontralateralen Ventrikel eingeführt und dort das gleiche Vorgehen angewandt. Nach Beendigung der Lavage wird in die Punktionsstelle ein Rickham-Reservoir eingeführt und der Hautschnitt wieder vernäht.

■ TROPHY Registry

Die Ergebnisse der NEL-Studie sind nun der Ausgangspunkt für die Konzeption eines Registers, in dem alle Neugeborenen bis zur 41. Gestationswoche erfasst werden, welche infolge einer IVH eine PHVD und einen PHH entwickelt haben, der mittels überbrückender chirurgischer Maßnahmen versorgt werden musste. Die **TROPHY Registry Study** (Treatment of Posthemorrhagic Hydrocephalus) ist eine prospektive, internationale Multicenter-Studie, in der die Standardversorgungen von Frühgeborenen mit IVH und dadurch entstehender PHVD in den teilnehmenden Zentren verglichen werden. Diese Methoden beinhalten EVD, VAD, VSGS und NEL. Die erste Auswertung der Daten wird erfolgen, wenn in der Gruppe der NEL 100 Kinder erfasst sind. Die Ergebnisse werden nach

6 Monaten auf die Sicherheit der Methode überprüft, nach 12 und 24 Monaten wird die Shuntpflichtigkeit ausgewertet und nach 60 Monaten wird das neurologische Outcome beurteilt.

Ziel dieser Studie ist es, eine standardisierte, international vergleichbare Datensammlung über die verwendeten Methoden in der Behandlung von Frühgeborenen mit PHH bereitstellen zu können [30].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67: 1–8.
- Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737–62.
- Aquilina K. Intraventricular Haemorrhage of the Newborn. *ACNR* 2011; 11: 22–4.
- Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 116: 1–8.
- McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35: 777–92.
- Ballabh P, Xu H, Hu F, et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med* 2007; 13: 477–85.
- Larroche JC. Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy. *Anatomical study. Biol Neonate* 1972; 20: 287–99.
- Whitelaw A, Jary S, Kmita G, et al. Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 2010; 125: e852–8.
- Zaben M, Finnigan A, Bhatti MI, Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br J Neurosurg* 2016; 30: 7–10.
- Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981; 56: 900–4.
- Deeg KH, Staudt F, Rohden L von. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall Med* 1999; 20: 165–70.
- Krishnamoorthy KS, Todres ID. Subependymal-intraventricular hemorrhage in the newborn. *Indian J Pediatr* 1990; 57: 313–23.
- Mallikarjuna GP, Prasad BS, Kulkarni AM, Kalappanavar NK. Intracranial ultrasonographic screening of premature babies meeting the criteria. *Int J Contemp Pediatr* 2017; 4: 1420–5.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–34.
- Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst* 2019; 35: 917–27.
- El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol* 2010; 27: 803–18.
- Putthiyachirakkal MA. Pathophysiology and management of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *EC Pediatrics* 2018; 7: 6: 537–45.
- Al-Abdi SY. A severity score for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Saudi Med J* 2011; 32: 1313–4.
- Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJNL, Vries LS de. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology* 2014; 106: 296–303.
- Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 242–58.
- Vries LS de, Liem KD, van Dijk K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002; 91: 212–7.
- Srinivasakumar P, Limbrick D, Munro R, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation-impact on early neurodevelopmental outcome. *Am J Perinatol* 2013; 30: 207–14.
- Brouwer AJ, Brouwer MJ, Groenendaal F, Benders MJNL, Whitelaw A, Vries LS de. European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F50–5.
- Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F229–33.
- Badihiwala JH, Hong CJ, Nassiri F, Hong BY, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV. Treatment of posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16: 545–55.
- Shoeman D, Portess H, Sparrow O. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res* 2009; 6: 1.
- Reinprecht A, Dietrich W, Berger A, Bavinszki G, Weninger M, Czech T. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 663–9.
- Whitelaw A, Pople I, Cherian S, Evans D, Thoresen M. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 2003; 111: 759–65.
- Schulz M, Bühner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale U-W. Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13: 626–35.
- Thomale U-W, Cinalli G, Kulkarni AV, et al. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. *Childs Nerv Syst* 2019; 35: 613–9.

Michaela Nimmervoll, BA



Diplom an der Schule für Kinder- und Jugendlichchenpflege Linz; seither als Instrumentaria im kinderchirurgischen OP des Kepler-Universitätsklinikums Linz beschäftigt. Studium „Prozessmanagement Gesundheit“ an der Fachhochschule Steyr.

Wie es begann und bis heute gewachsen ist: Die Neurochirurgie am Universitätsklinikum St. Pölten

K. Ungersböck

■ Der Beginn

Über Aufbau und Entwicklung einer Abteilung berichten zu dürfen, ist heutzutage beinahe ein Privileg. Eher werden Abteilungen zusammengelegt, Betten reduziert und Ressourcen gekürzt. Ungeachtet dieser Notwendigkeiten hat das Klinikum St. Pölten in den beiden letzten Jahrzehnten einen viel beachteten Aufschwung genommen und sich im Osten Österreichs zu einem leistungsfähigen Zentrum der Spitzenmedizin und Akutversorgung entwickelt. Unter den neu gegründeten Abteilungen hat sich die Neurochirurgie zu einem überregionalen Leistungszentrum etabliert.

Der Anfang war alles andere als ein ausgerollter roter Teppich. Der erforderliche Neu- und Zubau im Krankenhaus St. Pölten für die Abteilungen Herzchirurgie, Kardiologie und Neurochirurgie wurde im Dezember 2001 im Landtag von Niederösterreich beschlossen. Es gab also zum Zeitpunkt der Abteilungsgründung noch keine räumlichen Ressourcen für einen klinischen Betrieb. In der Ausschreibung des Abteilungsleiters für die Neurochirurgie per 01.12.2001 am damaligen A.ö. Krankenhaus der Landeshauptstadt St. Pölten war die Abteilung vorerst als „Provisorium“ in Kooperation mit der Abteilung für Neurochirurgie am Krankenhaus Krems definiert. Die Organisation des Provisoriums, die Zusammenarbeit mit dem Krankenhaus Krems sowie die Planung und Ausstattung des Neubaus zählten zu den umfassenden Aufgaben des zu stellenden Primararztes.

■ Strukturelle Entwicklung

Eine der vorrangigen Aufgaben nach meinem Dienstantritt am 01.03.2002 in der Funktion des Abteilungsleiters war die Einrichtung von Räumlichkeiten für die Abteilungsleitung. Im Zuge des Umbaus der Krankenpflegeschule konnten frühere Unterrichtsräume der Diätschule für die Abteilungsleitung und Sekretariat der Neurochirurgie adaptiert werden. Ab 01.04.2002 unterstützte mich tatkräftigst Fr. Margit Steindl als leitende OP-Schwester bei der Anschaffung und Strukturierung des neurochirurgischen Instrumentariums. Noch im selben Monat konnten wir mit neurochirurgischen Operationen in St. Pölten beginnen, vorerst und als Zwischenlösung in der unfallchirurgischen OP-Zone im besten Einvernehmen mit dem damaligen Leiter Prim. Dr. Martin Fuchs. Für den beginnenden Ambulanzbetrieb konnten Räume der neurologischen Ambulanz mitbenutzt und für stationäre Behandlungen 15 Betten der Station U1 für die Neurochirurgie umgewidmet werden.

Der Kooperationsvertrag mit dem Krankenhaus Krems wurde mit Unterstützung der Direktionen und Träger beider Standorte zügig vereinbart und trat am 01.05.2002 in Kraft. In Krems bestand seit 1992 eine neurochirurgische Abteilung, die bis 2000 unter der Leitung von Prim. Dr. Fritz Zaunbauer

stand und danach bis 2002 von OA Dr. Miklos Horvath interimistisch geführt wurde. Für neurochirurgische Operationen standen im Krankenhaus Krems ein OP-Saal an drei Tagen pro Woche und an der chirurgischen Station 4C zwanzig Betten zur Verfügung. Im Kooperationsvertrag war festgelegt, dass die neurochirurgische Versorgung vom Standort Krems nach dem Vollbetrieb der Abteilung in St. Pölten übersiedeln und ein Dienstortwechsel der drei dort beschäftigten Fachärzte erfolgen sollte.

In St. Pölten erlaubte der personelle Aufbau mit Fachärzten, Assistenten und Stationsärzten seit Dezember 2002 einen neurochirurgischen Dienstbetrieb rund um die Uhr. In dieser Anfangsphase der Abteilung unterstützte Herr Univ.-Prof. Dr. Gerhard Bavinzski organisatorisch und chirurgisch den Aufbau mit viel Engagement und Expertise. Im Oktober 2003 konnte ich mit Herrn Dr. Robert Deinsberger einen an der Neurochirurgie Klagenfurt vielseitig ausgebildeten und exzellenten Operateur als ersten Oberarzt gewinnen. Er hat unter anderem den Spezialbereich der Hypophysenchirurgie übernommen und maßgeblich die Entwicklung der Abteilung zum heutigen hohen Standard mitgetragen. Unter der Leitung von OÄ Dr. Claudia Mirth wurde die Neuroanästhesie etabliert.

Nach Visitation durch Vertreter der Ärztekammer wurden im November 2002 die ersten Ausbildungsstellen genehmigt. Am 10. November 2003 wurde von Bürgermeister Willi Gruber ein eigener neurochirurgischer Operationssaal mit hochwertiger Technik, Laminar-Airflow, Operationsmikroskop und Navigationssystem eröffnet.

Nach erfolgreichen Verhandlungen über die Zukunft des damaligen „Zentralklinikums St. Pölten“ übernahm das Land Niederösterreich unter LH Dr. Erwin Pröll am 01.01.2005 die Trägerschaft des Krankenhauses St. Pölten. Mit 30.09.2005 endeten die neurochirurgischen Funktionsbereiche im Krankenhaus Krems und damit auch der Kooperationsvertrag. In der letzten Oktoberwoche 2005 übersiedelte die Neurochirurgie in St. Pölten vom Provisorium im Haus A in den Neubau „Haus B“, wo der neue Stationsbereich nun 45 Betten umfasste. Eine eigene neurochirurgische Ambulanz und ein neuer OP-Bereich wurden in Betrieb genommen. Die Fertigstellung und offizielle Eröffnung durch LH Dr. Erwin Pröll wurde am 14.12.2005 gefeiert. Der Vollbetrieb mit 2 OP-Einheiten war ab Februar 2006 möglich. Mit dem Aufbau des Ärzteteams war eine konstante Steigerung der OP-Kapazität möglich, 2006 konnten bereits 968 neurochirurgische Operationen durchgeführt werden; bis 2010 war eine weitere Steigerung auf 1324 Eingriffe möglich.

2012 begannen die Planungen zum weiteren Ausbau des Klinikums für die Abteilungen Chirurgie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Herzchirurgie und Neurochirurgie, einen

neuen Zentral-OP mit neun OP-Sälen und geräumigem Aufwachraum, drei Intensivbereiche mit insgesamt 36 Betten für die Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin, Ambulanzbereiche und Notfallzentrum sowie für die klinischen Institute für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Radiologie, Diagnostik und Intervention, Hygiene und Mikrobiologie und für die Labormedizin. Das beachtliche Bauvolumen umfasste in Summe 60.000 Quadratmeter auf sieben Ebenen. Die feierliche Eröffnung dieses hochmodernen „Haus C“ des Klinikums durch Fr. LH Mag. Johanna Mikl-Leitner erfolgte am 19. Jänner 2018.

Im September 2018 konnten wir die neuen Abteilungsbereiche im Haus C in Betrieb nehmen. Moderne Architektur, abgestimmt mit optimaler Logistik und hochwertiger Ausstattung, bieten Patienten und Mitarbeitern ein freundliches Ambiente, welches sich aktuell in der hohen Bewertung in der Patientenbefragung widerspiegelt und uns mit Auszeichnungen beehrt hat.

■ Ein neuer Spross in der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

Die Vertreter der neu gegründeten Abteilung in St. Pölten haben in der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie (ÖGNC) rasch Aufgaben im Sinne der Fachgesellschaft übernommen. Ziel und Zweck unserer Gesellschaft sind die Förderung von Wissenschaft, Forschung und Fortbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Neurochirurgie, der Austausch wissenschaftlicher Erkenntnisse und Erfahrungen sowie die Zusammenarbeit in Europa und international.

Schon 2006 wurde die 42. Jahrestagung der ÖGNC im Festspielhaus St. Pölten mit den Themen „Der neurochirurgische Notfall“ und „Schmerzchirurgie“ organisiert und erfolgreich durchgeführt. Im September 2008 wurde das 5. Meeting der Zentraleuropäischen Gesellschaft für Neurochirurgie (CENS) in Wien mit herausragenden internationalen Fachvertretern ausgerichtet. Mit dem Thema „Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie“ wurde 2017 die 53. Jahrestagung der ÖGNC im Kongresszentrum Baden mit viel Anerkennung seitens der Fachgesellschaft veranstaltet.

■ Die Karl-Landsteiner-Privatuniversität

Im Zuge der Gründung der Karl-Landsteiner-Privatuniversität 2014 erhielt unser Klinikum die offizielle Bezeichnung Universitätsklinikum und damit einen zukunftsweisenden Impuls. Mit Beginn der universitären Lehre wurden Vorlesungen und Studentenunterricht in Kleingruppen zum festen Bestandteil unseres Leistungsprofils. Die Betreuung von Bachelor- und Masterthesen und steigende wissenschaftliche Aktivität spiegeln sich in hervorragenden Publikationen wider. Aus den ersten Studiengängen haben sich bereits mehrere Kandidaten für das klinisch-praktische Jahr (KPJ) angemeldet. Die universitären Rahmenbedingungen für Unterricht und Lehre sind etabliert.

Wissenschaftliche Projekte und neurochirurgische Forschung haben in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen und sind in hervorragenden Journalen publiziert [1–3]. Aktuell laufen kooperative Studien zusammen mit anderen Klinischen Abteilungen im Hause wie auch mit der Universitätsklinik für

Neurochirurgie der Medizinischen Universität Wien, Ergebnisse wurden jüngst im Top-Journal „J Neurosurg“ veröffentlicht [4].

■ Das aktuelle Leistungsspektrum

Der stationäre Behandlungstrakt umfasst 46 Betten im 5. Obergeschoss des neuen Hauses C. Die Station ist in 3 Vierbett-Zimmer und 14 Zweibett-Zimmer strukturiert und beinhaltet 6 monitierte Bettplätze für Patienten, die auf Grund ihrer Erkrankung besondere Überwachung brauchen. Ambulante Begutachtungen und Nachkontrollen finden im Ambulanzbereich im Erdgeschoß von Haus C statt, Spezialambulanzen für Hirngefäßerkrankungen und Hypophysentumore werden gesondert geführt. Eine mit der klinischen Abteilung für Neurologie gemeinsam geführte Hirntumor-Ambulanz findet jeweils Mittwoch nach dem Tumorboard statt. Im vergangenen Jahr 2018 wurden insgesamt 3731 ambulante Begutachtungen durchgeführt.

Das Ärzteteam umfasst aktuell 12,5 Oberarztstellen, 5 Assistentenstellen und 3 Stationsarztstellen. Mit Bescheid der Österreichischen Ärztekammer vom September 2017 wurden der Abteilung für Neurochirurgie vier Ausbildungsstellen für die Sonderfach-Grundausbildung und drei Ausbildungsstellen für die Sonderfach-Schwerpunktausbildung genehmigt. Die Schwerpunktausbildung ist in den Modulen Onkologische Neurochirurgie, Schädelbasis, Neurotraumatologie und Spinale Neurochirurgie möglich. Im Rahmen eines Austauschprogrammes mit der Volksrepublik China haben seit 2010 zehn chinesische Neurochirurgen eine postgraduelle Gastarztstätigkeit an der Abteilung absolviert.

Mit zwei neurochirurgischen Diensten und einem anästhesiologischen Dienst wird der Akutversorgung 24/7 Rechnung getragen. Neurochirurgische Intensivpatienten werden gemeinsam mit den Kollegen der Anästhesie auf einer der drei neuen Intensivstationen unter Leitung der Anästhesie behandelt, wobei eine hervorragende und beispielhafte Zusammenarbeit der Abteilungen zum Wohl der Patienten gewachsen ist.

Die neurochirurgische Pflege ist in die Bereiche Ambulanz, Station und OP mit Stations- und Bereichsleitungen strukturiert. Das Pflegeteam für den stationären Bereich umfasst 28 Pflegekräfte, davon 6 Bachelornurses und 22 diplomierte Personen für Gesundheits- und Krankenpflege, weiters 1 Stationshelferin und 7 Pflegekräfte in der Pflegeassistenten.

Zentrale Leistungseinheit der Abteilung ist der OP-Bereich mit hochwertigster fachspezifischer Ausstattung. Beide OPs sind mit Navigationssystemen für den kraniellen und spinalen Einsatz und kompletten Neuromonitoring-Einheiten ausgestattet. Mit OP-Mikroskopen der neuesten Generation mit integrierter 5-ALA- und ICG-Visualisierung, einer Endoskopie-Einheit mit 3D-Technik, einem Stereotaxiesystem, intraoperativem Ultraschall und einem in die Navigation eingebundenen 3D-C-Bogen steht modernste OP-Technik zur Verfügung. Digitale Bildarchive können über die OP-Integration angesteuert und patientenbezogene Bild- und Videodokumentation ebendort gespeichert oder über Streamingkanäle für universitäre Lehre eingesetzt werden.



Abbildung 1: Transfer eines narkotisierten Patienten zum intraoperativen MRT

Eine im Oktober 2018 in Betrieb genommene MRT-Einheit für intra- und perioperative Bildgebung (Siemens Magnetom Aera 1.5 T mit 8-Kanal-Noras-Spule) sowie ein interdisziplinärer Hybrid-OP gewährleisten Neurochirurgie auf höchstem internationalem Niveau. Unsere Erfahrungen mit der iMRT-Einheit im OP (Abbildung 1) nach dem ersten Jahr im Hinblick auf das Sicherheitskonzept für Anästhesie und Patiententransfer sowie

Tabelle 1: Modalität und Anzahl der am iMRT durchgeführten Untersuchungen im ersten Betriebsjahr.

MRT-Modalität	Anzahl Untersuchungen	%
Navigations-MRT	95	24 %
Intraoperatives MRT	28	7 %
Diagnostisches MRT	71	19 %
Intensivpatienten	5	1 %
HWS-MRT (BWS)	56	14 %
LWS-MRT	135	35 %
Schädel-MRT	199	
Spinale MRT	191	
GESAMT	390	

Bildqualität mit direktem digitalen Datentransfer zur Navigation und die Leistungsbilanz sind äußerst positiv [5–9]. Das Zweiraum-Konzept für den intraoperativen Einsatz und ein Doppelschleusen-Zugang für diagnostische und präoperative Untersuchungen garantieren höchsten neurochirurgischen Standard bei gleichzeitiger hoch effizienter ökonomischer Auslastung (Tabelle 1).

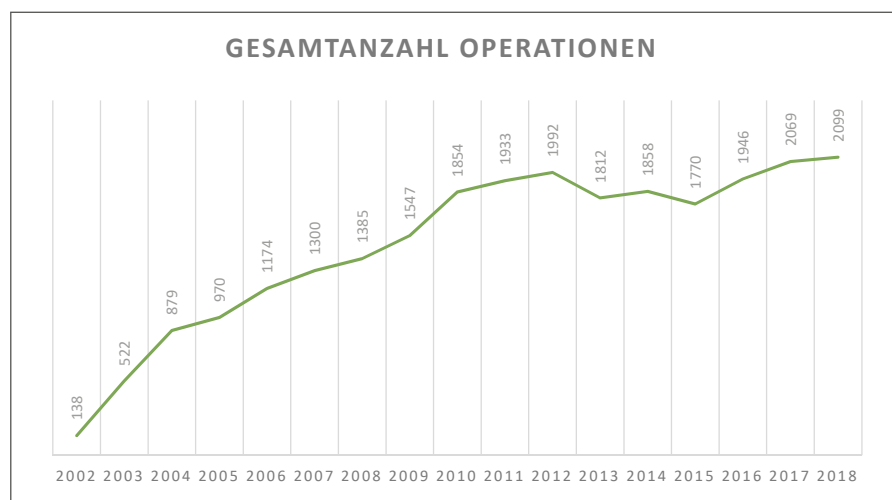


Abbildung 2: Leistungsentwicklung anhand der Gesamtzahl neurochirurgischer Operationen

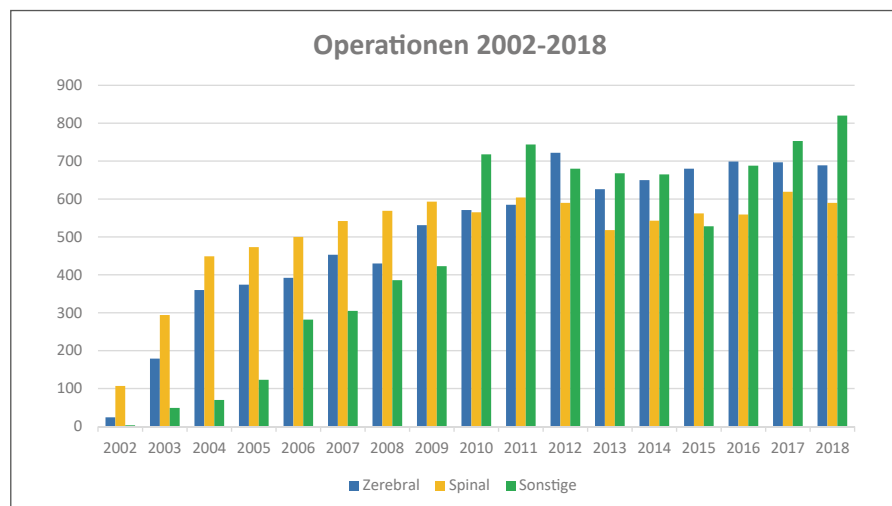


Abbildung 3: Leistungsentwicklung differenziert nach zerebralen und spinalen Eingriffen. Die Säule „Sonstiges“ umfasst vor allem neurochirurgische Schmerztherapie.

Zu den Leistungsschwerpunkten der Abteilung zählen die Behandlung und Chirurgie von Hirntumorerkrankungen, Schädelbasistumoren, Erkrankungen der Hirngefäße, Akutversorgung von Schädel-Hirn-Verletzungen, Tumorerkrankungen des Rückenmarks und der Wirbelsäule und die Behandlung degenerativer Wirbelsäulenleiden, wobei das gesamte Spektrum von minimal invasiven Methoden bei Bandscheibenvorfällen, endoskopische und mikrochirurgische Eingriffe bis zu komplexen Stabilisierungsoperationen durchgeführt werden. Ebenso sind rückenmarksnähe Schmerzinfusionen, Implantation von Medikamentenpumpen bei schweren Formen von Spastik, Neuromodulation mit spinalen Schmerz Elektroden und Operationen an peripheren Nerven wichtiger Teil des chirurgischen Leistungsspektrums.

2018 wurden 1487 neurochirurgische Operationen durchgeführt, davon waren 689 intrakranielle Eingriffe und 590 spinale Operationen. Medikamentenpumpen zur intrathekalen Therapie sowie rückenmarksnähe Elektroden-systeme zur Neuromodulation wurden im Rahmen von 33 Interventionen implantiert. Operationen an peripheren Nerven und sonstige Eingriffe ergänzen das Spektrum. Im Rahmen der neurochirurgischen Schmerztherapie wurden 612 spinale Infiltrationen durchgeführt.

Abbildung 2 stellt die Entwicklung neurochirurgischer Leistungen seit Gründung der Abteilung dar. Die steigende Zahl komplexer und zeitaufwendiger Stabilisierungsoperationen ab 2013 ging vorübergehend etwas zu Lasten der Gesamtzahl der Eingriffe, parallel haben Neuromodulation und spinale Schmerzinterventionen zugenommen (Abbildung 3). Die Operationszahlen bei Hirntumoren lassen eine stetige Zunahme erkennen, die Versorgung von Schädel-Hirn-Traumen wurde rasch fester Bestandteil des neurochirurgischen Spektrums (Abbildung 4).

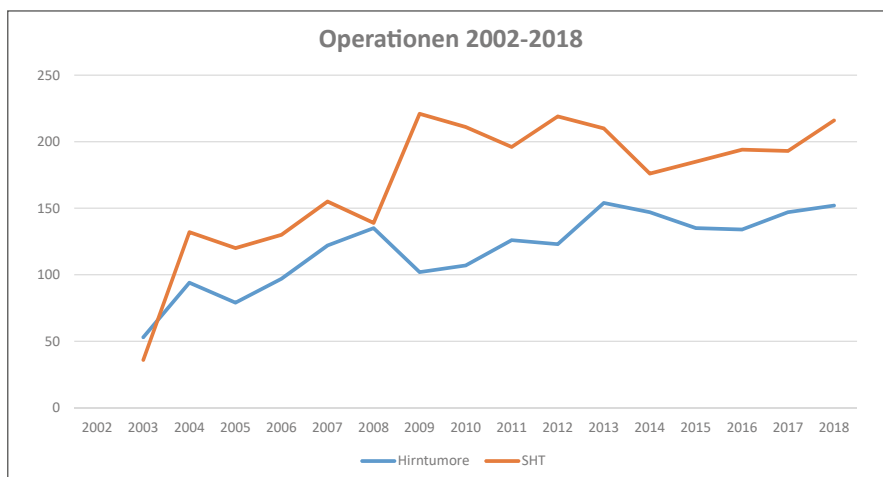


Abbildung 4: Entwicklung der Operationszahlen bei Schädel-Hirn-Traumen und Hirntumoren

■ Rückblick und Ausblick

Die Neurochirurgie am Klinikum St. Pölten hat sich seit 2002 personell, räumlich und technisch hervorragend entwickelt und verfügt aktuell über die bestmögliche und hochwertigste medizinische Ausstattung. Als Schlüsselpunkt für die chirurgische Qualität wurde besonderes Augenmerk auf die interne Ausbildung sowie fachspezifische Kurse und Fortbildungen gelegt. Die herausragende Qualität der Pflege und ärztlichen Zuwendung spiegeln sich in den hohen Zufriedenheitswerten der Patientenbefragung wider. Diese äußerst positive Entwicklung war zum Zeitpunkt der Abteilungsgründung 2002 nicht unbedingt in diesem Maß zu erwarten und erfüllt mit tiefer Dankbarkeit.

Umfassende diagnostische Möglichkeiten, hohe chirurgische Kompetenz für elektive Patientenbehandlung wie für den neu-

rochirurgischen Akutbereich, moderne Sicherheitssysteme und Risikominimierung durch sorgfältige Fallanalysen und Eingriffsplanung, konstruktive Kooperation mit den Nachbarchirurgen und gepflegte Kommunikation innerhalb aller Berufsgruppen der Abteilung sind etabliert.

Die hohen Ansprüche neurochirurgischer Spitzenmedizin bringen es aber mit sich, dass gewisse komplexe neurochirurgische Operationen und Behandlungsmethoden österreichweit auch jetzt schon in den Händen weniger Experten liegen. Vor diesem Hintergrund wird in Zukunft der fallbezogenen Kooperation neurochirurgischer Abteilungen und Kliniken verschiedener Standorte und der Errichtung von Versorgungsnetzwerken besondere Bedeutung zukommen.

Literatur:

1. Strasser E, Kolberg C, Ungersböck K, Marhold F. Cranioplasty: Methods, results and trends. *J Neurol Neurochir Psych* 2017; 18: 136–42.

2. Scheichel F, Ungersböck K, Kitzwögerer M, Marhold F. Fluorescence-guided resection of extracranial soft tissue tumour infiltration in atypical meningioma. *Acta Neurochir* 2017; 159: 1027–31.

3. Scheichel F, Popadic B, Ungersböck K, Marhold F. Contralateral progression after unilateral evacuation of bilateral chronic subdural hematomas: the volume relation ratio as prognostic factor? *J Neurosurg* 2018; Nov 1: 1–8. doi: 10.3171/2018.6.JNS18467 [E-pub ahead of print].

4. Marhold F, Mercea PA, Scheichel F, Berghoff AS, Heicappel P, Kiesel B, Mischkulnig M, Borkovec M, Wolfsberger S, Woehrer A, Preusser M, Knosp E, Ungersböck K, Widhalm G. Detailed analysis of 5-ALA fluorescence in different brain metastases at two specialized neurosurgical centers: experience in 157 cases. *J Neurosurg* 2019 Sep 27:1–12. doi: 10.3171/2019.6.JNS1997 [E-pub ahead of print].

5. Nabavi A, Dörner L, Stark AM, Mehdorn HM. Intraoperative MRI with 1.5 Tesla in Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 2009; 20: 163–71.

6. Hemingway M, Kilfoyle M. Safety planning for intraoperative magnetic resonance imaging. *AORN J* 2013; 98: 508–24.

7. Berkow LC. Anesthetic management and human factors in the intraoperative MRI environment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29: 563–7.

8. Stienen MN, Fierstra J, Pangalu A, Regli L, Bozinov O. The Zurich checklist for safety in the intraoperative magnetic reso-

nance imaging suite: Technical Note. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2019; 16: 756–65.

9. Ungersböck K. Intraoperative Magnetresonanztomographie. *J Neurol Neurochir Psych* 2019; 20: 3–4.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck
Klinische Abteilung für Neurochirurgie
Universitätsklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1
E-mail: karl.ungersboeck@stpoelten.lknoe

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 149

▼ 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, Saccharose, Natriumacetat (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.

hATTR-Polyneuropathie

W. Löscher

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung mit variabler Penetranz, die durch zahlreiche Mutationen im Transthyretin- (TTR-) Gen verursacht wird. Die hATTR-Amyloidose präsentiert sich bei ca. 50 % der Betroffenen mit einer Polyneuropathie („familial amyloid polyneuropathy“; FAP), bei 25 % mit einer Kardiomyopathie („familial amyloid cardiomyopathy“; FAC) und ca. 25 % mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie [1].

■ Epidemiologie

Die hATTR ist im nördlichen Portugal und Schweden, in einigen Regionen Japans und Brasiliens sowie in Zypern und Mallorca eine endemische Erkrankung. Die Prävalenz in diesen endemischen Regionen beträgt 1–10/10.000. Außerhalb dieser Regionen wird die Prävalenz als geringer eingeschätzt mit ca. 1:100.000 in Europa [2]. Neuere Studien zeigen, dass die Prävalenz nicht bei wie lange angenommenen 5000–10.000, sondern bei 38.000 Personen liegen dürfte [3]. Allerdings liegt die Prävalenz in Österreich derzeit bei ca. 0,3/100.000, so dass von etlichen undiagnostizierten Fällen auszugehen ist.

■ Genetik und Pathophysiologie

Ursache der autosomal-dominant vererbten hATTR sind Mutationen in TTR-Gen, meistens in Form von Punktmutationen [2], von denen bis dato über 130 Mutation in der Literatur beschrieben wurden [1]. Diese Mutationen sowie der assoziierte Phänotyp werden in einer Datenbank gesammelt: <http://amyloidosismutations.com/>

Die weltweit häufigste und vor allem in den endemischen Regionen vorkommende Mutation ist die Substitution von Valin durch Methionin an der Position 30 des Proteins, in der Literatur weit verbreitet als p.Val30Met beschrieben. Obwohl die korrekte Bezeichnung auf Grund der inzwischen standardisierten

Nomenklatur p.Val50Met lauten müsste, wird in der Regel Val30Met verwendet [2].

Eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert, allerdings scheint es etliche „Modifier“ zu geben. So beginnt die Val30Met assoziierte hATTR in Portugal um das 30. Lebensjahr (Lj), in Schweden um das 60. Lj. Diese modifizierenden Faktoren erklären auch die variable, altersabhängige Prävalenz, die z. B. in Schweden bei 11 % bis zum 50. Lj. und in Portugal bei 80 % bis zum 50. Lj. liegt. In Österreich sind derzeit 5 Punktmutationen bekannt: p.His88Arg, p.Ile107Phe, p.Val20Ile, p.Val30Met und p.Val93Leu [4].

Transthyretin (TTR), das in Leber, Plexus choroideus und Retina synthetisiert wird, bildet ein stabiles Tetramer zum Transport von Thyroxin und des Retinol-bindenden Proteins / Vitamin-A-Komplexes. TTR-Mutationen verursachen eine Instabilität des Tetramers, so dass es in Monomere dissoziiert. Die gefalteten Monomere ändern ihre Konfiguration, bilden Oligomere und letztendlich Amyloidfibrillen, die sich im Gewebe ablagern und so dessen Struktur und Funktion beeinträchtigen [1, 5].

■ Klinisches Bild und Prognose

Männer sind in der Regel häufiger betroffen. Zusätzlich werden früh und spät beginnende FAPs beschrieben. Die früh beginnende Form tritt vor dem 50. Le-

bensjahr, im Mittel um das 33. Lebensjahr, vor allem in endemischen Regionen mit Ausnahme Schwedens auf, während in nicht-endemischen Regionen die spät beginnende Form dominiert [6].

Art der Mutation und geographische Region beeinflussen das klinische Bild. Eine längenabhängige Small-Fiber-Neuropathie mit früher und ausgeprägter kardialer, urogenitaler und gastrointestinaler autonomer Beteiligung ist typisch für die früh beginnende FAP in endemischen Gebieten [2, 7, 8]. Die in nicht-endemischen Gebieten prävalente spät beginnende FAP ist initial eine vorwiegende Large-Fiber-Neuropathie, beginnend in den Beinen, die frühzeitig auch die Hände betrifft, ohne wesentliche autonome Symptome. Frühzeitig kommt es zu einer motorischen Beteiligung vor allem an den unteren Extremitäten. Die typischen Symptome sind daher sensible Ataxie, Hypästhesie, neuropathische Schmerzen, distal betonte Paresen der unteren Extremitäten und zunehmende Beeinträchtigung der Gehfähigkeit.

Sogenannte „Red Flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden sollte, wurden beschrieben (Tab. 1) [8]. Vor allem eine rasche Progredienz, ein unerklärter Gewichtsverlust und ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom sind für die spät beginnende FAP richtungsweisend.

Der progressive Krankheitsverlauf ist durch eine progrediente Einschränkung bis zum Verlust der Gehfähigkeit gekennzeichnet. Nach ca. 3–5 Jahren wird eine, nach weiteren 2–3 Jahren werden zwei Gehhilfen benötigt und nach weiteren 1–2 Jahren haben die meisten Patienten die Gehfähigkeit verloren [9, 10]. Entsprechend wird der Schweregrad der TTR-FAP in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Prognose hängt von der Mutation und dem Alter bei Krankheitsbeginn ab – so ist z. B. die Prognose der spät beginnenden Val30Met-FAP mit einer mittleren Überlebenszeit von 7 Jahren ungünstiger als die der früh beginnenden [9].

Tabelle 1: „Red flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden soll

Rasch progrediente symmetrische sensorische Polyneuropathie + mindestens ein weiterer Faktor:

- Positive Familienanamnese
- Frühe autonome Störungen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Unerklärter Gewichtsverlust
- Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen
- Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (vor allem bei Männern)
- Niereninsuffizienz
- Glaskörpertrübung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der TTR-FAP

Stadium I	Selbständig ohne Hilfen gehfähig
Stadium II	Braucht eine oder zwei Gehhilfen
Stadium III	Rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

■ Differentialdiagnose

Auf Grund der Seltenheit und der vielen Neuropathie-Ursachen sind initiale Fehldiagnosen häufig (in 32–74 % [2]) und entsprechend lang ist der diagnostische Delay von 2,9 (2,3–8,6) Jahren [11]. Die häufigsten Fehldiagnosen in einer Studie an 150 FAP-Patienten waren CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), Spinalkanalstenose, paraproteinämische Neuropathie, AL-Amyloidose und seltener vaskulitische Neuropathie oder Motoneuronenerkrankung [12].

Die CIDP ist eine wichtige Differentialdiagnose für die sporadische spät beginnende FAP auf Grund der klinischen Ähnlichkeit mit Progredienz, Areflexie, Hypästhesie und distaler und rasch auch proximaler Schwäche. In einer Studie erfüllten 7/19 Patienten auch die elektrophysiologischen EFNS-Kriterien [13] für eine definitive Demyelinisierung und das Liquor-Eiweiß war in 5/7 – allerdings gering – erhöht [12].

■ Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf eine FAP stehen mehrere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung: einerseits der Nachweis von Amyloid im Gewebe durch die Biopsie von z. B. Bauchfett, Speicheldrüsen oder Nerven oder der

Nachweis einer bekannten TTR-Mutation [14–16]. Im Fall einer Gewebeanalyse lassen sich Amyloidablagerungen in der Kongorot-Färbung nachweisen. Allerdings färbt sich jede Form von Amyloid, so dass immunhistochemische oder massenspektrometrische Untersuchungen notwendig sind, um den Amyloidtyp exakt zu bestimmen [16].

Viel wurde diskutiert, welches Gewebe zur Biopsie am geeignetsten ist. Am sinnvollsten scheint die Biopsie eines betroffenen Gewebes – im Fall einer FAP die Biopsie eines Nervs. Heutzutage ist eine genetische Testung als erster diagnostischer Schritt einer Biopsie vorzuziehen.

Ist die Diagnose einer FAP gestellt, muss eine Mitbeteiligung anderer Organsysteme, vor allem jener des Herzens, abgeklärt werden.

■ Therapie

Neben symptomatischen Therapien wurden zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien entwickelt (siehe Tabelle 3). Die erste dieser Therapien war die Lebertransplantation, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren. Eine große retrospektive Analyse von 1940 transplantierten Patienten hatte eine 20-Jahres-Überlebensrate von 55,3 % gezeigt [17]. Allerdings ist das Outcome stark vom Genotyp abhängig [16], eine Progression von Kardio- und Neuropathie sowie von okulären Symptomen ist häufig und diese Therapieform scheint vor allem bei der früh beginnenden FAP erfolgreich zu sein [10].

Nachdem die Bildung von Amyloidablagerungen mit der mutationsbedingten Dissoziation des Transthyretin-

Tetramers beginnt, wurden Substanzen entwickelt, die dies verhindern sollen. Von den beiden TTR-Stabilisatoren Diflunisal und Tafamidis ist nur letzteres zur Behandlung der TTR-FAP im Stadium I zugelassen (siehe Tab. 2). In der Zulassungsstudie [18] wurde ein co-primärer Endpunkt nach 18 Behandlungsmonaten untersucht: Responder (< 2 Punkte Verschlechterung) im NIS-LL („Neuropathy Impairment Score Lower Limbs“; 0 = normal bis 88 = maximale Beeinträchtigung) und der „Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy Total Score“ (QOL-DN; -2 = bestmögliche Lebensqualität bis 138 = schlechtest mögliche Lebensqualität). In der Intention-to-treat-Analyse war dieser Endpunkt nicht signifikant, jedoch in der „Efficacy-Evaluable Population“. Auch waren etliche sekundäre Endpunkte signifikant, die Verträglichkeit gut. Die Wirksamkeit beschränkte sich allerdings auf eine langsamere Krankheitsprogression in der Behandlungs- als in der Placebogruppe. So verschlechterte sich in 18 Monaten die Verumgruppe um 2,81 und die Placebogruppe um 5,83 Punkte im NIS-LL.

In einer Studie an Patienten mit spät beginnender Val30Met-FAP und schwererem Erkrankungsstadium zeigte Tafamidis keine Wirkung. Insgesamt zeigte sich, dass Tafamidis die Progression zwar etwas verlangsamen, aber nicht aufhalten kann und dass die Wirksamkeit auf das frühe Krankheitsstadium begrenzt scheint [19–21]. Erwähnenswert ist der vor kurzem in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) nachgewiesene positive Effekt auf die Kardiomyopathie bei Wildtyp- und hereditärer TTR-Amyloidose [22].

Eine weitere Behandlungsstrategie ist die Reduktion der Bildung des TTR-Pro-

Tabelle 3: Wichtigste Eigenschaften zugelassener Medikamente

	Tafamidis	Inotersen	Patisiran
Wirkmechanismus	TTR-Stabilisator	Antisense-Oligonukleotid	Small-Interfering RNA
Indikation	FAP-Stadium 1	FAP-Stadium 1 & 2	FAP-Stadium 1 & 2
Applikation	oral	subkutan	intravenös
Dosis	20 mg / Tag	284 mg / Woche	0,3 mg/kg alle 3 Wochen
Prämedikation	keine	keine	Dexamethason 10 mg oder Äquivalent i.v. Paracetamol 500 mg p.o. H1-Blocker i.v. (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) H1-Blocker i.v., (Ranitidin 50 oder Äquivalent)
Zusatzmedikation	keine	Vit. A 3000 IE / Tag	Vit. A 2500 IE / Tag
Sicherheitsmonitoring	keines	Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate	keines

teins auf RNA-Ebene. Derzeit sind zwei Substanzen zur Behandlung der FAP im Stadium 1 und 2 zugelassen: Inotersen und Patisiran.

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das TTR-prä-mRNA durch die nukleäre RNaseH1 degradiert [23]. Diese Reduktion betrifft auf Grund des Wirkmechanismus sowohl Wildtyp- wie auch mutiertes TTR und die mediane maximale Reduktion der TTR-Spiegel im Serum betrug in der Zulassungsstudie 79 % [24]. Diese Studie – NEURO-TTR – inkludierte 172 Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die Behandlungsdauer betrug 15 Monate und umfasste zwei primäre Endpunkte: die Änderungen im modifizierten „Neuropathy Impairment Score-7“ (mNIS+7; Range: -22,3 bis 346,3; höhere Punkte entsprechen einer schlechteren Funktion) und im QOL-DN (siehe oben). In der Inotersengruppe zeigte sich nur eine geringe mittlere Verschlechterung im mNIS+7 (5,8 Punkte) und QOL-DN (1 Punkt), verglichen mit der Placebogruppe (25,5 und 12,7 Punkte). Keine Verschlechterung oder eine Verbesserung wurde für den mNIS+7 und den QOL-DN in 36,5 bzw. 50 % in der Inotersen-Gruppe und in 19,2 bzw. 26,9 % in der Placebogruppe beobachtet. Echokardiographische Parameter wurden durch Inotersen nicht signifikant beeinflusst [24].

Inotersen wird wöchentlich subkutan in einer Dosis von 84 mg verabreicht. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber, Anämie, erniedrigte Thrombozytenwerte bis hin zur Thrombozytopenie [24]. Auf Grund seltener Fälle schwerer Thrombozytopenie und Glomerulonephritis ist eine Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate notwendig (siehe Fachinformation). Eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

Patisiran ist eine „small-interfering RNA“, die über Aktivierung des zytoplasmatischen „RNA-induced silencing complex“ (RISC) TTR-mRNA abbaut (RNA-Interferenz). Patisiran ist in lipophile Nanopartikel verpackt, die nach Oponisierung durch Apolipoprotein E (ApoE) an ApoE-Rezeptoren von Hepatozyten binden und nach Endozytose Patisiran ins Zytoplasma frei-

setzen [10]. In der Zulassungsstudie APOLLO an 225 TTR-FAP-Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die über 18 Monate behandelt wurden, wurde unter Patisiran eine mediane Reduktion der TTR-Serum-Spiegel von 81 % erreicht [25]. Primärer Endpunkt war die Änderung im mNIS+7 und auch im QOL-DN als einem der sekundären Endpunkte. In der Patisiran-Gruppe kann es zu einer mittleren Reduktion im mNIS+7 von 6 Punkten, während es in der Placebogruppe zu einer Zunahme, d.h. Verschlechterung, von 28 Punkten kam. Ähnliches wurde in der Änderung des QOL-DN beobachtet, eine mittlere Reduktion von 6,7 Punkten in der Patisiran- und eine Zunahme von 14,4 Punkten in der Placebogruppe. Verbesserungen im mNIS+7 wurden in 56 % der mit Patisiran behandelten Patienten beobachtet und nur in 4 % in der Placebogruppe. Der QOL-DN verbesserte sich in 51,4 % (Patisiran) bzw. 10,4 % (Placebo). In einer prädefinierten kardialen Subpopulation besserten sich unter Patisiran einige echokardiographische Parameter und der NT-proBNP-Spiegel [25].

Patisiran wird intravenös, alle 3 Wochen in einer Dosis von 0,3 mg/kg verabreicht, mit einer maximalen Dosis von 30 g. Eine Prämedikation 1 Stunde vor der Infusion ist notwendig (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent iv.; Paracetamol 500 mg p.o.; H1-Blocker i.v., Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent; H1-Blocker i.v., Ranitidin 50 oder Äquivalent). Häufige Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und infusionsbezogene Reaktionen. Regelmäßige Kontrollen von Laborwerten sind nicht notwendig. Eine orale Supplementierung von etwa 2.500 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FAP in nicht-endemischen Regionen eine sehr seltene, aber rasch-progrediente Neuropathie mit verkürzter Lebenserwartung darstellt. Bei jeder rasch-progredienten Neuropathie, für die in den Routineuntersuchungen keine Ursache gefunden wird, sollte frühzeitig eine genetische Testung des TTR-Gens erfolgen, in Einzelfällen auch eine Nervenbiopsie. Auch wenn eine CIDP nicht auf

die Standardtherapie anspricht, sollte eine FAP differentialdiagnostisch erwogen werden.

Derzeit sind drei Substanzen zur Therapie der FAP zugelassen: Tafamidis im Stadium 1, Inotersen und Patisiran im Stadium 1 und 2 (Tab. 3). Diese Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich Wirkmechanismus, Applikationsform und Nebenwirkungsspektrum und erlauben so eine situationsangepasste Behandlung. Nachdem diese Substanzen die Erkrankung in erster Linie verlangsamen, sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie entscheidend für den Erfolg.

Literatur:

1. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2018; 86: 1036.
2. Adams D, Koike H, Slama M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 387–404.
3. Schmidt HH, Waddington Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829–37.
4. Auer-Grumbach M, Duca F, Rettl R, et al. Genetic profiles of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 132: 352–3.
5. Galant NJ, Westermarck P, Higaki JN, et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci* 2017; 131: 395–409.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
7. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086–97.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 5–9.
9. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 129–39.
10. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 62: 429.
11. Waddington Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 1: 34–7.
12. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2017; 88: 457–8.
13. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 1: 1–9.
14. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 564–72.
15. Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, et al. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol* 2018; 19: 250.
16. Gertz MA, Mauerer ML, Grogan M, et al. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav* 2019; 9 (9): e01371.

17. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? Transplantation 2015; 99: 1847–54.

18. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012; 79: 785–92.

19. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. J Neurol Sci 2016; 362: 266–71.

20. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. J Neurol 2017; 264: 268–76.

21. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol 2013; 260: 2802–14.

22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007–16.

23. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. Amyloid 2016; 23: 148–57.

24. Benson MD, Waddington Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 22–31.

25. Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 11–21.

Korrespondenz- adresse:

Prof. Dr. Wolfgang
Löscher

Univ-Klinik für
Neurologie
Medizinische Uni-
versität Innsbruck
A-6020 Innsbruck,
Anichstraße 35

E-mail: wolfgang.loescher@i-med.ac.at



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
CONGRESS MANAGEMENT

■ **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; 394: 1030–40.

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 Fremanezumab –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 Studienteilnehmern 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 wider.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: 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

■ Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Cortese et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–605

Abstract

Background: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic brain infection that is caused by the JC virus and is typically fatal unless immune function can be restored. Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a negative regulator of the immune response that may contribute to impaired viral clearance. Whether PD-1 blockade with pembrolizumab could reinvigorate anti-JC virus immune activity in patients with PML was unknown.

Methods: We administered pembrolizumab at a dose of 2 mg per kilogram of body weight every 4 to 6 weeks to

eight adults with PML, each with a different underlying predisposing condition. Each patient received at least one dose but no more than three doses.

Results: Pembrolizumab induced down-regulation of PD-1 expression on lymphocytes in peripheral blood and in cerebrospinal fluid (CSF) in all eight patients. Five patients had clinical improvement or stabilization of PML accompanied by a reduction in the JC viral load in the CSF and an increase in in vitro CD4+ and CD8+ anti-JC virus activity. In the other three patients, no meaningful change was observed in the viral load or in the magnitude of

antiviral cellular immune response, and there was no clinical improvement.

Conclusions: Our findings are consistent with the hypothesis that in some patients with PML, pembrolizumab reduces JC viral load and increases CD4+ and CD8+ activity against the JC virus; clinical improvement or stabilization occurred in five of the eight patients who received pembrolizumab. Further study of immune checkpoint inhibitors in the treatment of PML is warranted. (Funded by the National Institutes of Health.)

Pembrolizumab zur Behandlung der Progressiven Multifokalen Leukoencephalopathie

Hintergrund: Die Progressive Multifokale Leukoencephalopathie (PML) ist eine opportunistisch zerebrale Infektion durch das JC-Virus (JCV) mit häufig letalem Ausgang. Das programmierte Zelltod-Protein-1 (programmed cell death protein 1 = PD-1) dämpft die Immunantwort ein und könnte dazu beitragen, dass das JCV nicht ausreichend eliminiert werden kann. Es ist unbekannt, ob eine Blockade des PD-1 zu einer Verstärkung der Immunantwort gegen das JCV bei Patienten mit PML führen kann.

Methoden: Es handelt sich um eine offene Fallserie, in welcher 8 PML-Patienten mit Pembrolizumab intravenös in einer Do-

sis von 2 mg/kg Körpergewicht alle 4–6 Wochen erhielten. Die Patienten erhielten 1–3 Infusionen.

Ergebnisse: Die für die PML prädisponierenden Erkrankungen waren: HIV-Infektion bei 2 Patienten, chronisch lymphatische Leukämie bei 2 Patienten, früheres Non-Hodgkin-Lymphom bei einem Patienten, Non-Hodgkin-Lymphom bei einem Patienten und idiopathische Lymphopenie bei 2 Patienten. Pembrolizumab führte zu einer Herunterregulation der PD-1-Expression bei Lymphozyten im peripheren Blut und im Liquor bei allen Patienten. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verbesserung oder Stabilisierung, begleitet von einer Reduktion der Viruslast. Bei den 3 anderen Patienten kam es zu keiner Veränderung der Viruslast und der klinischen Symptomatik.

Konklusion: Die Autoren schlussfolgern, dass einige Patienten mit PML von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren können.

Literatur:

1. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–605.
2. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and monoclonal antibodies: a review. *Cancer Control* 2017; 24: 1073274817729901.
3. Clavel C, Moulignier A, Semeaen L. LEMP et les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 2017; 84: 282–6.

Korrespondenzadresse:

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



Kommentar und Fazit für die Praxis

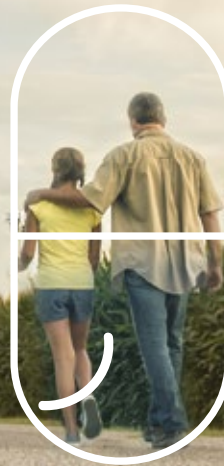
Pembrolizumab ist in der EU zur Behandlung des malignen Melanoms und des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der die Funktion eines Immun-Checkpoint-Inhibitors ausübt. Diese neue Substanzklasse blockiert die Hemmung der gegen Tumoren gerichteten Immunantwort.

Bei der PML geht man von einer Aktivierung einer latenten Infektion mit dem JCV aus, zumal 50–70 % der Allgemeinbevölkerung JCV-positiv sind [2, 3]. Die Primärinfektion verläuft oft asymptomatisch in der Kindheit, das JCV persistiert danach in den Nieren, Tonsillen, Knochenmark, Milz und möglicherweise auch im Gehirn [2]. Im Verlauf kann es zu einer Transformation des Virus in eine neurotrope Form kommen, welche auch in B-Lymphozyten vorkommt. Klinisch kann sich die PML mit unterschiedlichen Symptomen wie etwa Paresen, Sehstörung, Ataxie und organischem Psychosyndrom manifestieren [2].

Da bis jetzt keine wirksame Therapie existiert, könnte die zitierte Arbeit [1] über den Einsatz von Pembrolizumab bei der PML bahnbrechend sein, wobei kontrollierte Studien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren durchgeführt werden sollten.

 **ATTR-PN**
Transthyretin Amyloidose mit
symptomatischer Polyneuropathie

 Kann die **neurologische Progression**
bei Ihren Patienten **langfristig verzögern.**²



Vyndaqel[®] ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie (Stadium 1)¹



Seltene Erkrankungen

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
www.pfizer.at www.pfizermed.at

Fachkurzinformation siehe Seite 166

■ Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis

Effatpanah M, Rezaei M, Effatpanah H, Effatpanah Z, Varkaneh HK, et al. *Psychiatr Res* 2019; 274: 228–34.

Abstract

Current research suggests conflicting evidence surrounding the association between serum magnesium levels and the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). This systematic review and meta-analysis aims to explore, summarize and quantify the published literature addressing this topic. We conducted an exhaustive literature search on Scopus and PubMed for all the relevant observational studies published up to August 2018.

A meta-analysis using a random-effects model was used to summarize the overall association between serum magnesium level and ADHD from the available data. We identified seven studies which reported the mean and standard deviation (SD) of magnesium concentration in both ADHD and control groups. The random-effects meta-analysis showed that subjects with ADHD had 0.105 mmol/l (95% CI: -0.188, -0.022; $P < 0.013$) lower serum magnesium levels compared with to their

healthy controls. Moreover, we observed striking and statistically significant heterogeneity among the included studies ($I^2 = 96.2\%$, $P = 0.0103$). The evidence from this meta-analysis supports the theory that an inverse relationship between serum magnesium deficiency and ADHD exists. High heterogeneity amongst the included studies suggests that there is a residual need for observational and community-based studies to further investigate this issue.

Magnesiumstatus und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS): eine Meta-Analyse

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten auf eine widersprüchliche Evidenzlage zwischen dem Magnesiumspiegel im Serum und der Diagnose der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) hin. Diese systematische Überprüfung und Meta-Analyse zielte darauf ab, die publizierte Literatur zu diesem Thema zu untersuchen, zu quantifizieren und zusammenzufassen.

Die Autoren haben eine umfassende Literaturrecherche auf Scopus und PubMed für alle relevanten Beobachtungsstudien

durchgeführt, die bis August 2018 veröffentlicht wurden. Eine Meta-Analyse unter Verwendung eines Random-effect-Modells wurde durchgeführt, um den Gesamtzusammenhang zwischen Serummagnesiumspiegel und ADHS aus den verfügbaren Daten zusammenzufassen. Es wurden 7 Studien identifiziert, die den Mittelwert und die Standardabweichung (SD) der Magnesiumkonzentration sowohl in ADHS- als auch in Kontrollgruppen berichteten. Die Random-effect-Meta-Analyse zeigte, dass Personen mit ADHS 0,105 mmol / l (95 % CI: -0,188, -0,022; $P < 0,013$) niedrigere Serummagnesiumspiegel aufwiesen als ihre gesunden Kontrollen. Darüber hinaus beobachteten die Autoren unter den eingeschlossenen Studien eine auffällige und statistisch signifikante Heterogenität ($I^2 = 96,2\%$, $P = 0,0103$).

Die Meta-Analyse stützt die Theorie, dass eine inverse Beziehung zwischen Serummagnesiumspiegel und ADHS besteht. Eine hohe Heterogenität der eingeschlossenen Studien lässt darauf schließen, dass weiterhin Beobachtungsstudien sowie Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung erforderlich sind, um dieses Problem weiter zu untersuchen.

■ Fazit für die Praxis

Für die Praxis lässt sich ableiten, dass bei der Diagnose ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Störung) auch an den Magnesiumspiegel gedacht werden soll.

Magnesium ist das vierthäufigste Mineral im Körper. Es ist Kofaktor für mehr als 300 enzymatische Reaktionen, bei denen es z. B. für den Adenosintriphosphat- (ATP-) Metabolismus von entscheidender Bedeutung ist. Magnesium wird für die DNA- und RNA-Synthese, -Reproduktion und -Proteinsynthese benötigt. Darüber hinaus ist Magnesium für die Regulierung der Muskelkontraktion, des Blutdrucks, des Insulinstoffwechsels, der Herzerregbarkeit, des vasomotorischen Tonus, der Nervenübertragung und der neuromuskulären Überleitung von wesentlicher Bedeutung. Ungleichgewichte im Magnesiumstatus – hauptsächlich Hypomagnesiämie, da sie häufiger auftritt als Hypermagnesiämie – können zu unerwünschten neuromuskulären, kardialen oder nervösen Störungen führen.

Aufgrund der vielen Funktionen von Magnesium im menschlichen Körper spielt es eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung und Behandlung vieler Krankheiten. Niedrige Magnesiumspiegel wurden mit einer Reihe chronischer Erkrankungen in Verbindung gebracht, wie Alzheimer-Krankheit, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Schlaganfall), Migränepkopfschmerzen und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [1].

Literatur:

1. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7: 8199–226.

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



**FRÜHE ZEICHEN VON SPMS ZU ERKENNEN,
KANN DEN NACHHALTIGEN UNTERSCHIED MACHEN.***



**ACHTEN SIE
AUF DIE ZEICHEN
DER PROGRESSION!**

Wenn Fatigue überhandnimmt und kognitive Beschwerden das Leben weiter einschränken, stehen Ihre MS-Patienten vor einer Reihe von neuen Herausforderungen im Alltag. Es braucht einen erweiterten Therapieansatz, damit die Leiden nicht so schnell fortschreiten. Sprechen Sie mit Ihren Patienten über neue oder sich verschlechternde MS-Symptome.



Novartis Pharma GmbH | Stella-Klein-Loew-Weg 17
1020 Wien | www.novartis.at | +43 1 866 57-0
Erstellungsdatum: 05/2019 | AT1904997423

* C.Confavreux und Sandra Vukusic, The clinical course of multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology 2014; 122:343-69.

Geringes Hyponatriämie-Risiko für Ixel® (Milnacipran)

Neubewertung des Hyponatriämie-Risikos von Antidepressiva aufgrund von Real-Life-Daten der französischen Pharmakovigilanz-Behörde.

Die Hyponatriämie ist eine der häufigsten Elektrolytstörungen im klinischen Alltag und ist sowohl in allgemeinen als auch in psychiatrischen Kliniken zu finden, wobei das Syndrom der inadäquaten ADH- (antidiuretisches Hormon-) Sekretion (SIADH) die häufigste Ursache ist. Die Beschwerden sind vielfältig, von leicht bis lebensbedrohlich. Seit den 1990er Jahren werden in der Literatur die meisten Antidepressiva mit Hyponatriämie in Verbindung gebracht, wobei die Risikozunahme von Hyponatriämien bei verschiedenen Antidepressiva weitgehend unklar war.

Um diese Frage zu klären, führten die Kollegen rund um Michael Rochoy eine retrospektive Fall-/Nicht-Fall-Studie durch, die auf Daten der französischen nationalen Pharmakovigilanz-Daten-



bank basierte, die zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2013 dokumentiert wurden [1]. Es wurden alle Antidepressiva, die zu diesem Zeitpunkt in Frankreich vermarktet wurden, untersucht: Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran, Mirtazapin, Agomelatin, Mianserin, Tianeptin, Clomipramin, Amitriptylin, Maprotilin und Moclobemid sowie die

in Österreich nicht zugelassenen Amoxapin, Imipramin, Iproniazid, Dosulpin, Doxepin und Trimipramin. Die Studie wurde mit Haloperidol als positive Kontrolle und Amoxicillin als negative Kontrolle validiert.

Zwischen den Jahren 2004 und 2013 wurden 3397 Fälle von Hyponatriämie (bei 552.353 Nicht-Fällen) festgestellt. Unter den erfassten Fällen waren alle Antidepressiva mit Hyponatriämie assoziiert, mit Ausnahme von Milnacipran (Ixel®) und einigen in Österreich nicht zugelassenen Antidepressiva (Abbildung 1).

Literatur:

1. Rochoy M et al. Réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Antidepressive agents and hyponatremia: A literature review and a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. *Thérapie* 2018; 73: 389–98.

Weitere Information:

Germania Pharmazeutika GmbH
A-1150 Wien, Schuselkgasse 8
Tel. 01 982 33 99-0
www.germania.at

IXPR0819

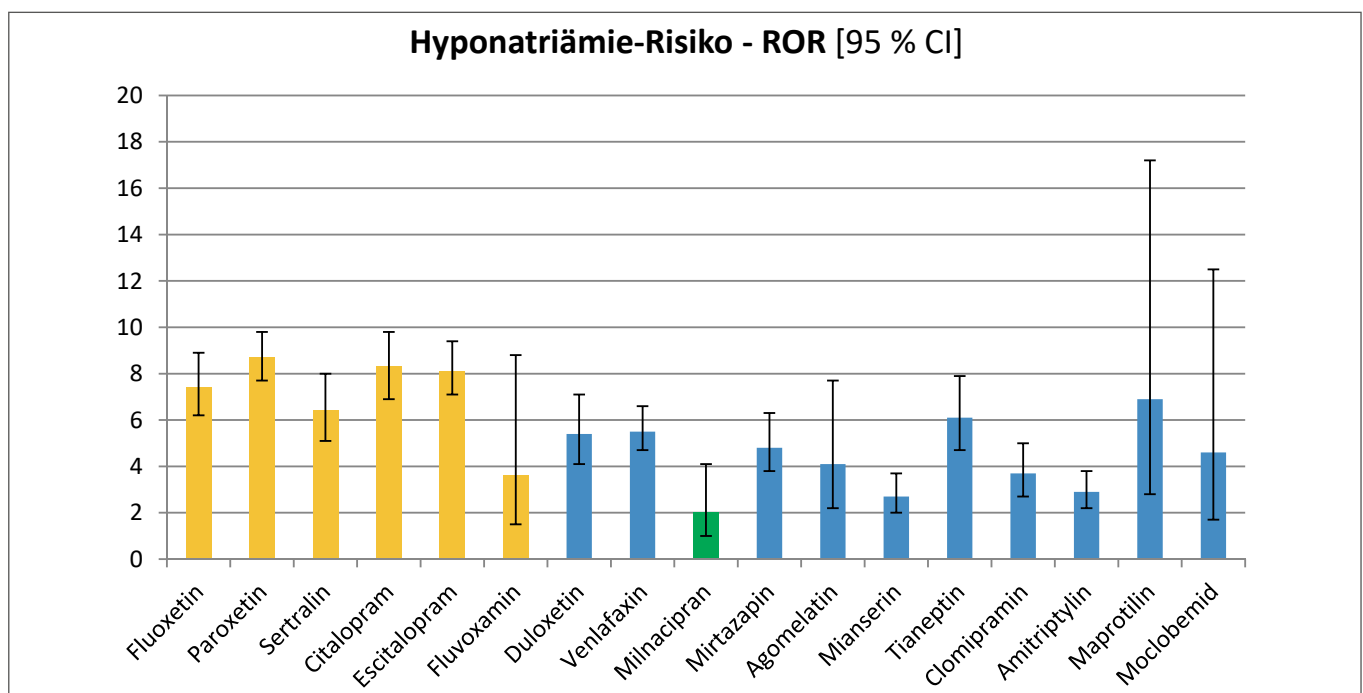


Abbildung 1: Hyponatriämie-Risiko der untersuchten Antidepressiva (Abbildung modifiziert nach [1])

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Bezeichnung: IXL 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.

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, Schuselkgasse 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

Neuropathischer Schmerz – Schmerzpflaster Qutenza®: Früher Therapiebeginn entscheidend

Qutenza® ist ein in der Schmerztherapie bewährtes und hochwirksames Produkt, das in der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Genese eingesetzt wird [1]. Viele Patienten sprechen auf die Behandlung sehr gut an. Aufgrund der bei Respondern lange anhaltenden Wirkung über 3 bis 5 Monate nach nur einer Anwendung [2] ist dieses hochpotente Schmerzpflaster als eine Arzneispezialität der Wahl bei lokalen Nervenschmerzen zu bewerten. Sowohl die klinischen Erfahrungen als auch Studiendaten zeigen, dass der Nutzen der Therapie umso größer ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird [3].



Neuropathische Schmerzen haben in Österreich eine Prävalenz von 3,3 Prozent [4]. Für die rund 290.000 österreichischen Patienten bedeuten diese Art von Schmerzen eine hochgradige Einschränkung ihrer Lebensqualität. Die Behandlung stellt aufgrund des hohen Komplexitätsgrades jedoch oft eine wesentliche Herausforderung dar. Neben dem primären Behandlungsziel einer möglichst raschen und effektiven Schmerzlinderung gilt es, vor allem eine fortschreitende Chronifizierung der Neuropathien so lange wie möglich hinauszuzögern oder zu verhindern.

Das Schmerzpflaster Qutenza® ist für die topische Behandlung aller Arten peripherer neuropathischer Schmerzen (PNP) zugelassen und enthält den Wirkstoff aus der Chilischote (Capsaicin) in synthetischer Form sowie hoher Dosierung (179 mg). 2015 wurde die Zulassung auch auf die Therapie von schmerzhaften Neuropathien aufgrund von Diabetes mellitus erweitert. Qutenza® ist eine gezielte, lokalisierte Therapie, die ohne aufwendige Dosistitration bei vielen Patienten mit peripheren Neuropathien eine signifikante Schmerzreduktion ermöglicht.

Therapieoption der Wahl bei Nervenschmerz

Das hochpotente Schmerzmittel hat seit seiner Zulassung im Jahr 2010

einen wichtigen Platz in der topischen Behandlung neuropathischer Schmerzen. Der Wirkstoff Capsaicin dringt in die Epidermis ein und führt dort zu einer reversiblen Desensibilisierung der Schmerzfasern. Sensorische Funktionen bleiben im Regelfall unbeeinflusst. Eine einzige Anwendung kann den Schmerz für mehrere Monate signifikant reduzieren. Die Behandlung wird im Schnitt alle drei bis fünf Monate erneut durchgeführt – das bedeutet, Patienten müssen für den ambulanten Pflasterwechsel maximal einmal pro Quartal ins Krankenhaus [2]. Dies kann über Jahre hinweg ohne Wirkungsverlust bei Respondern erfolgen.

Da die Therapie topisch wirkt, wird sie insgesamt sehr gut vertragen. Nebenwirkungen, die während und/oder unmittelbar nach der Anwendung auftreten, sind im Regelfall Hautrötungen und Brennen an der Applikationsstelle. Diese klingen typischerweise nach ein paar Tagen wieder ab und können meist durch lokales Kühlen während oder nach der Schmerzpflasteranwendung gut gemildert werden.

Je früher, desto besser

Sowohl die klinischen Erfahrungen als auch Studiendaten zeigen, dass der Nutzen der Therapie umso größer ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird. So zeigte sich etwa im Rahmen der QUEPP-Studie, dass alle Patienten, die

weniger als ein halbes Jahr an Schmerzen litten, eine deutlich höhere Response-Rate hatten als jene mit einer längeren Krankheitsgeschichte. Außerdem sank der Bedarf an einer Begleitmedikation um 28 Prozent [3]. Eine frühe Behandlung innerhalb des ersten halben Jahres führt zu größerem Behandlungserfolg.

Fazit

Qutenza® ist eine lokale Therapie mit einem sehr guten Nutzen-/Risiko-profil bei peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Genese. Dies belegen zahlreiche Studien mit hohem Evidenzgrad und die jahrelangen klinischen Erfahrungen. Damit stellt Qutenza® für viele Patienten eine erstklassige Wahl ihrer Therapie dar.

Literatur:

1. Qutenza® Fachinformation, Stand März 2019.
2. Mou J et al. Qutenza (capsaicin) 8 % patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. Clin J Pain 2014; 30: 286–94.
3. Maihöfner C, 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.
4. Gustorff B et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 132–6.

Weitere Information:

Grünenthal GmbH
A-2345 Brunn a. Gebirge,
Campus 21
E-mail: info.at@grunenthal.com
www.grunenthal.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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, Diethylenglycolmonoether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat-) (PET) Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; Abziehbare Schutzfolie: Polyesterfilm, Fluorpolymer beschichtet; 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 zur Behandlung von 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, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** März 2019.

M-QZA-AF10-19-0002



QUTENZA® – DAS SCHMERZPFLASTER BEI PERIPHEREN NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN¹

- Schneller Wirkeintritt^{1,2}
- Lang anhaltende Schmerzlinderung³
- Gute Verträglichkeit^{1,2}



Qutenza®
Capsaicin 179 mg Pflaster

1. Qutenza® Fachinformation, Stand März 2019. | 2. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016; 20(2):316–28. | 3. 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:** Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyesterfilm, Fluorpolymer beschichtet; **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 zur Behandlung von 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, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** März 2019.

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



Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone®

Wissenschaftliche Grundlagen für die Zulassung von Perscleran® beinhalten den genau definierten Herstellungsprozess, eine umfangreiche physikochemische und biologische Charakterisierung des Wirkstoffes und den Nachweis der klinischen Äquivalenz zu Copaxone®^{2,3}.

Perscleran® (20 mg/ml bzw. 40 mg/ml) ist das erste und einzige¹ Nachfolge-Glatirameracetat auf dem österreichischen Markt.

Perscleran® – die 1. Wahl bei milder/moderater RRMS⁴

Perscleran® ist mit Abstand die günstigste MS-Therapie⁵ – pro Patient pro

Jahr werden im Vergleich zu Copaxone® 20 mg/ml 34 % = 2.490 € eingespart.⁶

Für die tägliche Therapie ist Perscleran® 20 mg/ml als echte Monatspackung (30 Stk.) erhältlich. Perscleran® 40 mg/ml wird 3 × wöchentlich verabreicht und ist als 12 Stk. Packung verfügbar^{1,2}.

G.L. Pharma bietet dem MS-Personal und den Patienten ein umfassendes & kostenloses Service (wie z. B. einen Autoinjektor zur Injektion von Perscleran® 20 mg/ml oder 40 mg/ml⁷, Schulungsunterlagen, Informationsmaterialien für Patienten u.v.m.).

Weitere Informationen:

www.perscleran.at

www.ich-lebe-mit-ms.at

Referenzen:

1. WVZ 10/2019.
 2. Public Assessment Reports NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016 & NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> bzw. 51725 [Letzter Zugriff: 08.10.2019]
 3. Arends RJ et al. Pharmazie 2019; 74: 449–61.
 4. Verlaufsmo. Therapie für milde/moderate RRMS lt. DGN-Leitlinien, 01/2012, AWMF-Reg.nr.: 030/050; zusätzl. ist die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit & Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ §2 (2) Z1 u. (3).
 5. Preisvgl. Tagestherapie (KP) Perscleran® vs. MS-Basistherapeutika (Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Teriflunomid) lt. WVZ 10/2019.
 6. Preisvgl. Perscleran® vs. Copaxone® 20 mg/ml p.a. (KP, WVZ 10/2019).
 7. CE-Zertifizierung entspr. Directive 93/42/EEC Medical Devices.
- *) RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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)



Atofab®

Atomoxetin

Referenzprodukt: Strattera®

Atofab® - die neue Marke zur Behandlung von ADHS

- Echte Monatspackung¹
- Kapseln in Form und Farbe ident zu Strattera®
- Laktosefrei¹

Preisvorteil bis zu 60%²



GEROT LANNACH

¹Fachinformation Atofab®, Stand 03/2018

²Preisvergleich (KP) Atofab® 100 mg-Hartkapseln zu 30 Stk. (Rote Box) vs. Strattera® 100 mg-Hartkapseln zu 28 Stk. (No Box), umgerechnet auf 30 Stk., WVZ 10/2019

³WVZ 11/2019 Abkürzung: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Schizophrenie: Moderne Therapie kann Gewalt und Suizid verhindern

Für Menschen, die an Schizophrenie leiden, verschwimmen Realität und Fiktion. Alltägliches wird als Verschwörung und Bedrohung empfunden. Wahnideen, Verfolgungsängste, Halluzinationen, Angst und Stimmen, die unablässig auf sie einreden, und der tägliche Kampf dagegen bestimmen das Leben der Betroffenen. Das Ich attackiert sich quasi selbst. Und dies kann lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und zum Suizid führen. 5 bis 12 % der an Schizophrenie Erkrankten suizidieren sich; die Rate der Suizidversuche wird auf zwei- bis fünfmal so hoch geschätzt.

Das Thema Schizophrenie und Gewalt hat aber viele Aspekte: Gewalt gegen sich selbst in Form von Suizid oder exzessivem selbstschädigendem Lebensstil; Gewalt gegen andere, verursacht durch Wahnvorstellungen. Wie „fühlt“ sich Schizophrenie für die Betroffenen an? Was bedeutet diese Erkrankung für ihr Leben? Welche Rolle spielen die Themen Suizid und Gewalt? Und das Wichtigste: Wäre all dies zu verhindern? Fragen, die im Rahmen eines **Lundbeck Presseforums Psychiatrie** mit dem Titel **„Schizophrenie, Gewalt und Suizid – Wege zur Prävention“** am 1. Oktober in Wien anlässlich des internationalen Tages der seelischen Gesundheit (10. Oktober) von Experten* diskutiert wurden.

Schizophrenie ist ein komplexes Krankheitsgeschehen

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO leidet weltweit – und auch in Österreich – rund 1 % der Menschen an Schizophrenie. „Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die zu meist im Adoleszenz- oder jungen Erwachsenenalter ausbricht, vielfältige Erscheinungsbilder hat, in Schüben verläuft, häufig einen chronischen Verlauf nimmt und in allen Kulturkreisen der Welt vorkommt. Grob zusammengefasst kommt es bei Schizophrenie zu Veränderungen im Denken, der Wahrnehmung, der Ich-Funktionen, der Affektivität sowie des Antriebs und der Psychomotorik“, erläuterte der Psychiater **Dr. Jens Mersch**.

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

Wie „fühlt“ sich Schizophrenie an?

„Patienten mit Schizophrenie erleben im Rahmen der Psychose eine umfassende Veränderung der sie umgebenden Realität. Die Wahrnehmung der Außenwelt ist verändert, die Sinne täuschen sie. Sie hören Stimmen, Farben und Gerüche können verändert wahrgenommen werden. Alltägliche Vorgänge erhalten eine tiefere Bedeutung, Zusammenhänge mit der eigenen Person werden vermutet oder wahnhaft interpretiert. Aber auch die Wahrnehmung der eigenen Person ist verändert, die eigenen Gedanken werden als fremd erlebt, die Logik setzt aus“, führte Jens Mersch aus.

Reizüberflutung, Wahnideen, Verfolgungsängste, Halluzinationen, Stimmen, die unablässig auf sie einreden, sie beschimpfen, sich über sie unterhalten, ihnen Dinge befehlen – dies führt zu Einsamkeit, Verwirrung, Angst. Und im schlimmsten Fall zum Suizid als radikalen Befreiungsversuch, um den quälenden psychotischen Erlebnissen ein Ende zu setzen oder aus Selbsthass aufgrund der verlorenen Fähigkeit, das Leben zu meistern.

5 bis 12 % der Schizophrenie Erkrankten begehen Suizid

„Neben dem bilanzierten Suizid, der aufgrund der scheinbaren Ausweglosigkeit aus der Krankheit oder aufgrund der Lebensumstände oder der aktuellen Situation begangen wird, kommt es immer wieder zum Suizid als ‚Unfall der Psychose‘. Denn die während einer psychotischen Phase veränderte Realität kann zu einer veränderten Risikoeinschätzung führen: Das heißt, die Stimmen befehlen den Suizid, man glaubt, fliegen zu können oder ähnliches“, so Mersch.

Suizidalität und psychische Erkrankungen

70 bis 90 % aller Suizide sind Folge einer psychischen Erkrankung – Schizophrenie-Patienten sind besonders gefährdet. „5 bis 12 % der an Schizophrenie Erkrankten versterben durch Suizid; die Rate der Suizidversuche wird auf zwei- bis fünfmal so hoch geschätzt. Junge Patienten mit Schizophrenie sind überproportional stärker von Suizidali-

tät betroffen“, so Assoc. Prof. Dr. Nestor Kapusta, Leiter der Suicide Research Group der MedUni Wien.

Diese schwere psychische Erkrankung stellt eine enorme Belastung für die Betroffenen, aber auch für ihre Angehörigen dar. Kapusta: „Am Beispiel der Schizophrenie wird auch die hohe Belastung der Angehörigen deutlich. Angehörige von Menschen mit psychischen Erkrankungen entwickeln nicht selten selbst affektive Störungen und Burnout bis hin zu Suizidgedanken oder identifikatorischen Krisen mit Nachahmungssuiziden. Suizidalität ist somit ein komplexes Phänomen, das nicht nur Betroffene, sondern auch die Umgebung zu Mitbetroffenen machen kann.“

Schizophrenie und Gewalt

Die meisten Menschen haben Angst vor psychisch kranken Menschen. Das ist auch verständlich, denn der Mensch hat Angst vor dem Unvorhersehbaren, und Schizophrenie-Kranke verhalten sich oft unvorhersehbar. Diese Angst vor ihnen kann wiederum ihre Unsicherheit und ihre Wahnvorstellungen befeuern. Nach dem Motto: „Die haben etwas gegen mich, die verschwören sich gegen mich.“ Und es kommt auch immer wieder zu Gewalttaten, die von an Schizophrenie erkrankten Personen begangen werden. Aber das Thema Schizophrenie und Gewalt hat viele Aspekte.

Gefährliche Impulsgeber

Tatsache ist, dass z. B. Wahnvorstellungen und halluzinierte, imperative, also befehlgebende Stimmen, gefährliche Impulsgeber sein und zu erhöhter Gewaltbereitschaft – sich selbst und anderen gegenüber – führen können. Sind aber Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, *per se* gewalttätig und gefährlich?

Prim. Dr. Heidi Kastner, Leiterin der Klinik für Psychiatrie mit forensischem Schwerpunkt, Kepler Universitätsklinikum Linz: „Dass ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Gefährlichkeit besteht, ist zumindest in der öffentlichen Meinung eine Tatsache, die immer wieder durch Meldungen über schwere Gewalttaten, begangen von an Schizophrenie Erkrankten, Bestätigung findet.“ Dem aber widerspräche die bis heute umfassendste epidemiologische Studie über die Gewalttätigkeit psychisch Kranker [1]. In dieser wurde

nämlich ein gesamthaft nicht erhöhtes Gewaltisiko von Psychiatriepatienten festgestellt. Kastner: „Freilich ist diese Schlussfolgerung unvollständig: Schon Böker & Häfner stellten fest, dass, im Untersuchungszeitraum von Jänner 1955 bis Dezember 1964 in Deutschland 3 % der Täter bei schweren Gewalttaten und Tötungsdelikten an Schizophrenie erkrankte Menschen waren. Als Risiko für Gewaltdelinquenz erwiesen sich damals allerdings nicht unmittelbar erkrankungsbedingte Faktoren wie ein schon vor Erkrankungsausbruch beobachtbares antisoziales Verhalten oder chronischer Substanzmissbrauch.“

Gute Prognose durch medikamentöse und sozialtherapeutische Behandlung

In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass sogenannte „late starters“, die vor Erkrankungsausbruch und Delinquenz ein weitgehend unauffälliges Leben geführt hatten, eine deutlich bessere Prognose hatten als die sogenannten „early starters“, die schon vor Erkrankungsausbruch gewalttätig gewesen waren. Wenn es gelingt, bei „late starters“ eine ausreichende medikamentöse und sozialtherapeutische Behandlung zu etablieren, sinke das Risiko, eine Gewalttat zu begehen, wieder auf das Niveau des Durchschnittsbürgers.

Um künftige Gewalttaten zu verhindern, sei es jedoch wichtig, Risiken ernst zu nehmen und eine geeignete Behandlung zu forcieren. Kastner: „Eine andere, durchaus effiziente und immer noch nicht ausreichend genutzte Behandlungsstrategie beruht auf der Empfehlung zur Depotbehandlung, die sich sowohl pharmakodynamisch als auch bzgl. Langzeitverlauf der Erkrankung in unzähligen Studien als die bestmögliche Behandlungsform erwiesen hat.“

Moderne Schizophreniebehandlung – die beste Prävention

„Schizophrenie ist heute zumeist gut behandelbar, wenn auch noch allzu häufig nicht heilbar“, erläuterte Prof. Dr. Christoph U. Correll, Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Therapie setze sich im Idealfall aus einer individuell abgestimmten Kombination von medikamentöser Behandlung, Psychotherapie und anderen therapeutischen Verfahren

wie Ergotherapie, Soziotherapie etc. zusammen. Als Medikamente kommen Antipsychotika zum Einsatz, die die Botenstoffe in bestimmten Gehirnregionen dahingehend beeinflussen, dass vor allem die psychotischen Positiv-Symptome (z. B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Zerrahrenheit der Gedanken) gehemmt werden.

Therapiebeginn – je schneller, desto besser

„Der Therapieerfolg ist maßgeblich von der Dauer der unbehandelten Psychose abhängig. Je schneller nach Auftreten der ersten psychotischen Phase mit einer geeigneten Therapie begonnen wird, desto besser wirkt sich dies auf den weiteren Verlauf aus.“ Und es gelte, Rückfälle in psychotische Phasen unbedingt zu verhindern – denn das Gehirn lerne nicht nur Schi zu fahren, sondern es ‚lerne‘ auch Psychosen: Je mehr Rückfälle der Patient erleide, desto schneller entwickle er eine weitere psychotische Episode und desto schwerer komme er wieder daraus heraus. „Rückfälle verschlechtern auch das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie enorm. Es steigt auch das Risiko für eine sekundäre Therapieresistenz als auch für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten. Dadurch verschlechtern sich auch Funktionalität und Lebensqualität. Und all dies bedeutet mehr Leiden für die Patienten und deren Familien. Die stärkste ‚Nebenwirkung‘ aber ist der Tod. Denn mit der Anzahl der Rezidive steigt auch die Wahrscheinlichkeit von Suizidversuchen. Das ist durch mehrere Studien belegt [2–5].

Rückfallprophylaxe für Suizidprävention von essentieller Bedeutung

Der beste Weg, um Rückfälle zu vermeiden, ist eine kontinuierliche Langzeittherapie; dies belegen diverse Daten [6, 7]. Ähnlich verhält es sich mit der Mortalität (Sterblichkeit): Eine finnische Datenbankstudie [8] aus über 20 Jahren zeige, laut Correll, genauso wie eine an rund 30.000 Patienten durchgeführte schwedische Datenbankstudie [9], dass sich eine kontinuierliche Langzeittherapie positiv auf die Mortalität auswirkt. Doch leider ist die Therapietreue bei Schizophrenie-Patienten oft unzureichend.

Depot-Formulierungen – Mittel der Wahl

Dies sei jedoch mithilfe von Depot-Formulierungen gut in Griff zu bekommen.

Studien belegen, so Correll, dass „die geringste Gesamt mortalität jene Patienten hatten, die Antipsychotika der zweiten Generation als Depot-Formulierung erhielten. Es zeigte sich im Vergleich zur oralen Gabe derselben Wirkstoffe eine um 33 % geringere Mortalität [10].“ Für Correll steht auf Grund der Datenlage fest: Depot-Präparate, die z. B. monatlich injiziert werden, sind das Mittel der Wahl, da sie zahlreiche Vorteile bieten, die eine langfristige Therapieadhärenz und somit die bestmöglichen Outcomes in der Langzeit-Behandlung der Schizophrenie ermöglichen.

Abschließend fasste Correll zusammen: „Wir haben Daten über Daten, dass Depot-Präparate in der Schizophrenie-Therapie die Symptomatik der Erkrankung und das Rückfallrisiko sowie die Mortalität verringern, das Funktionsniveau verbessern und die Unabhängigkeit der Patienten bei der Bewältigung ihres Alltags erhöhen sowie ihre Lebensqualität steigern können. Und: Wenn Patienten langfristig gut eingestellt sind, wirkt sich das natürlich auch positiv auf das Thema Gewalt aus – sei es Gewalt gegen sich selbst in Form eines ungesunden Lebensstils oder gar eines Suizids oder, aufgrund von Wahnvorstellungen, eventuell Gewalt, die sich gegen andere richtet, auch wenn die meiste Gewalt in der Gesellschaft ja nicht von psychotischen Patienten ausgeht.“

Literatur:

1. Häfner B, Böker W. [Acts of violence committed by mentally deranged persons (author's transl)]. Dtsch Med Wochschr 1973; 98: 2005–11.
2. Correll C et al. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018; 17: 149–60.
3. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoeconomics Drug Saf 2003; 12: 423–4.
4. Andreasen NC et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. Am J Psychiatry 2013; 170: 609–15.
5. Kane J. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. J Clin Psychiatry 2007; 68 (Suppl 14): 27–30.
6. Sampson S et al. Intermittent drug techniques for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD006196.
7. DiBonaventura M et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry 2012; 12: 20 (doi:10.1186/1471-244X-12-20).
8. Tiihonen J et al. 20-Year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2018; 175: 765–73.
9. Taipale H et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2018; 197: 274–80.
10. Tiihonen J et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017; 74: 686–93.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH

A-1190 Wien, Mooslackengasse 17

Tel. 01/266 91 08, www.lundbeck.com

Langzeitwirkung und -sicherheit von Aimovig® bei episodischer Migräne

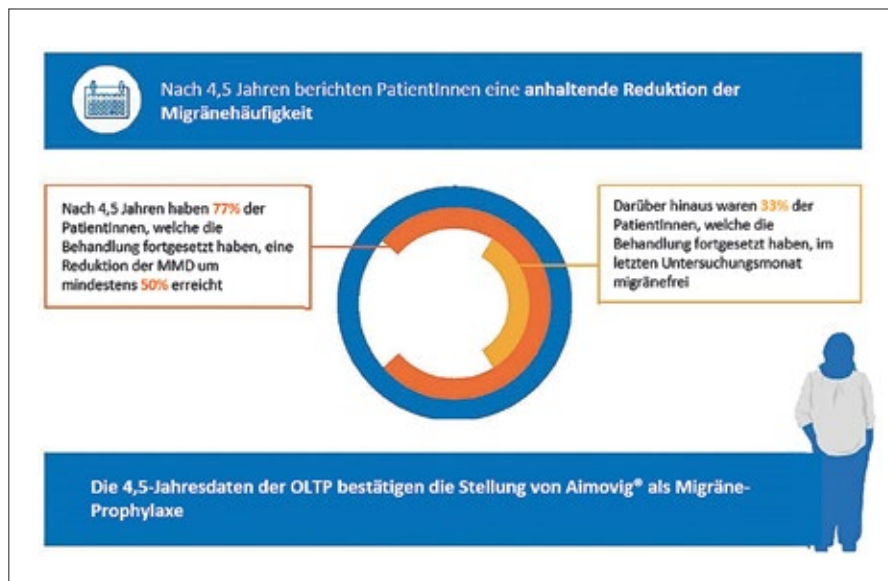


Abbildung 1: Fünffährige Open-Label-Behandlungsphase zur Evaluierung der Langzeitsicherheit und -wirkung von Aimovig® bei Patienten mit episodischer Migräne, die zwischen 4 und 14 monatlichen Migränetagen (MMD) haben (mod. nach [2])

Bei Aimovig® (Wirkstoff 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 [1].

Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Aimovig® alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren [1]. **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 Patienten selbst verabreicht werden.

Die anhaltende Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Aimovig® bei Patienten mit episodischer Migräne wurde in einer fünfjährigen Open-Label-Behandlungsphase (OLTP) untersucht. Die 4,5-Jahresdaten zeigen, dass 77 % der Patienten, welche die Behandlung fortgesetzt haben, im letzten Untersuchungsmonat eine Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) um mindestens 50 % erreicht haben. Darüber hinaus erreichten 33 % der Patienten eine 100 %ige Reduktion und 56 % der Patienten eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage (Abbildung 1) [2].

Über die Open-Label-Behandlungsphase (OLTP)

Es handelt sich um eine 4,5-jährige Interimsanalyse einer fünfjährigen

OLTP von Patienten mit episodischer Migräne zur Evaluierung der anhaltenden Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Aimovig® bei einer Einnahme von 70 mg und 140 mg. Im Rahmen der Open-Label-Behandlungsperiode erhielten die Patienten monatlich zunächst 70 mg Aimovig®. Bei Patienten, welche die Studie nach ~2 Jahren fortsetzten, wurde die Dosis auf 140 mg erhöht. Von den 250 Aimovig®-Patienten, welche von 70 mg zu 140 mg wechselten, schlossen 221 (88 %) Patienten die Open-Label-Behandlungsphase ab oder verblieben nach 4,5 Jahren bei 140 mg. Eine Reduktion der MMD von ursprünglich 8,7 Tage um 5,8 Tage nach 4,5 Jahren sowie eine Reduktion der Anzahl der Behandlungstage mit akuter migränespezifischer Medikation von ursprünglich 6,1 Tage um 4,6 Tage nach 4,5 Jahren wurde beobachtet.

Die Sicherheitsanalyse wurde anhand der Evaluierung der Daten der expositionsangepassten Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse der 12-wöchigen Kurzzeitstudien und der Open-Label-Behandlungsphase von bis zu 4,5 Jahren durchgeführt. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen für Aimovig® festgestellt [2].

Literatur:

1. Aktuelle Aimovig® Fachinformation.
2. Ashina M, et al. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period. IHC 2019. Headache 2019; 59: Abstract IOR10 (doi 10.111/head.13549).

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
Tel.: 01/866 57 0
E-Mail: novartis.austria@novartis.com
www.novartis.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

▼ 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.

Circadin® – das Schlaf-Qualitäts-Mittel

Melatonin ist ein wichtiger Zeitgeber für den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus, es öffnet das „Tor“ zum Schlaf.

Die Melatoninausschüttung nimmt mit zunehmendem Alter ab. Durch die besondere Retardformulierung von Circadin® wird die körpereigene Melatoninfreisetzung bestmöglich nachgeahmt [1]. In den Studien zeigte sich Circadin® 2 mg als wirksames Mittel zur Verbesserung der Schlafqualität, der nächtlichen Erholung sowie der Lebensqualität insgesamt. Das Medikament ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren [1, 2].

Circadin® sorgt für die Wiederherstellung des optimalen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine Verkürzung der Einschlafzeit, weniger nächtliche Aufwachperioden sowie die Verbesserung der Schlafqualität und eine gesteigerte morgendliche Aufmerksamkeit [2]. Denn nur

ein erholsamer Schlaf bedeutet, dass der Patient am nächsten Tag wach und leistungsfähig ist.

Circadin® hat keinerlei Abhängigkeits- oder Suchtrisiko. Es beeinträchtigt weder die Gedächtnisleistung, noch kommt es zu einer Erhöhung des Risikos von nächtlichen Stürzen [1, 2]. Aufgrund des besonders positiven Nutzen-Risiko-Profiles wird Circadin® von der Britischen Vereinigung für Psychopharmakologie als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren empfohlen [3].

Circadin® 2 mg wird etwa ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden. Bei einem Teil der Patienten tritt die Wirkung nach der 1. Einnahme auf, im Unterschied zu an-



deren Schlafmitteln kann es aber ein bis drei Wochen bis zum vollen Wirkeintritt dauern [1].

Literatur:

1. Circadin® Fachinformation, Stand 8. 2019.
2. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
3. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, para-somnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Sanova Pharma GmbH

Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Circadin 2 mg Retardtablets. 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:** 08.2019. **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_008

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 sollten 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

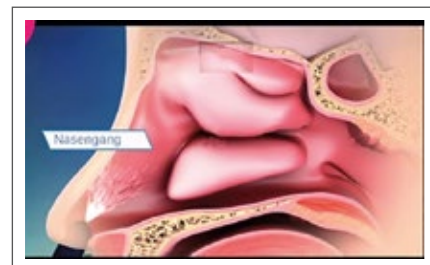


Abbildung 1: Durch Druck auf den Kolben des Zerstäubers und sanftes Einatmen wird der Zomig®-Nasenspray als feiner Nebel ausgestoßen. Er bedeckt das Gewebe des Nasengangs, wo der Wirkstoff schnell absorbiert wird und in die Blutbahn gelangt. Die gastrointestinale Absorption wird somit umgangen.

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)

Novartis launcht neues Service-Portal – Jetzt registrieren & praxisrelevantes Wissen aus dem Fachbereich Neurologie erfahren!

Topaktuelle Inhalte auf einen Blick: Auf fachkreise.novartis.at, der digitalen Service-Plattform für Ausübende von Gesundheitsberufen, gibt es kompakte Informationen über den „State of the Art“ bei Diagnose und Therapie, sowie künftige Behandlungsoptionen aus dem Bereich Migräne und Multiple Sklerose. Alle Novartis-Veranstaltungen sowie ex-

klusive Berichte rund um Kongresse und Veranstaltungen für Neurologen und medizinisches Fachpersonal gehören ebenso zum Angebot.

fachkreise.novartis.at

Jetzt registrieren: Registrieren Sie sich jetzt mit Ihrer E-Mailadresse oder über Ihr bestehendes DocCheck-Konto. Mit Ihrer Registrierung auf fachkreise.novartis.at bekommen Sie kostenlosen Zugang zu allen Inhalten und Neuigkeiten aus Ihrem Fachbereich. Wir freuen uns auf Ihren Besuch auf fachkreise.novartis.at!

Datum der Erstellung 08/2019, AT1908719864

Fachspezifisch.Informativ.Aktuell

DIE Informationsplattform für Neurologen



Besuchen Sie heute noch **fachkreise.novartis.at**



Topaktuelle Inhalte:

Maßgeschneiderte Informationen aus dem Fachbereich Neurologie



Exklusive Fortbildungen:

Termine, Kongressberichte und Interviews



Registrierung:

Mit Ihrer Registrierung erhalten Sie exklusiven Zugriff



Datum der Erstellung: 08/2019, AT1908725733

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 151

▼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.

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), Gereinigtes Wasser. Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433). Drucktinte (Opacode purpur): Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Juli 2019. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 159

Atofab 10/18/25/40/60/80/100 mg-Hartkapseln. Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 10/18/25/40/60/80/100 mg Atomoxetin entsprechend 11,43/20,57/28,57/45,71/68,57/91,42/114,28 mg Atomoxetinhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: vorverkleisterte Stärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Dimeticon (350). Kapselhülle: Alle Wirkstärken: Gelatine, Natriumdodecylsulfat (E 487), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser. 18 mg-Hartkapseln: Eisenoxid gelb (E 172). 25 mg- bzw. 40 mg-Hartkapseln: Indigokarmín (E 132). 60 mg-Hartkapseln: Indigokarmín (E 132), Eisenoxid gelb (E 172). 80 mg- bzw. 100 mg-Hartkapseln: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172). **Druckertinte (schwarz):** Schellack-Glasur-45% (20% verestert) in Ethanol, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Atofab wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt, wie z.B. ein Kinderarzt, ein Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder ein Psychiater. Eine Diagnose hat gemäß der jeweils gültigen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien zu erfolgen. Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren. Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und eine Atofab-Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn nicht sicher ist, dass ADHS-Symptome in der Kindheit vorhanden waren. Die Diagnose kann nicht aufgrund des ausschließlichen Vorhandenseins von nur einem oder mehreren ADHS-Symptomen gestellt werden. Laut klinischer Einschätzung des Behandlers muss die ADHS-Symptomatik zumindest mittelgradig ausgeprägt sein, charakterisiert durch zumindest mittelgradige Beeinträchtigungen in zwei oder mehr Lebensbereichen (z.B. soziales, akademisches und/oder berufliches Funktionsniveau), und somit verschiedene Aspekte des Lebens betreffen. Weitere Informationen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels: Ein umfassendes Behandlungsprogramm schließt typischerweise psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen ein. Es dient der Stabilisierung von Patienten mit einem Verhaltenssyndrom, das folgende chronische Symptome in der Vorgeschichte umfassen kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, gering ausgeprägte neurologische Symptome und abnorme EEG-Befunde. Das Lernen kann, muss aber nicht beeinträchtigt sein. Eine Arzneimittelbehandlung ist nicht bei allen Patienten mit diesem Syndrom notwendig, und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads der Symptomatik sowie der Beeinträchtigung im Verhältnis zum Alter und der Persistenz der Symptome des Patienten basieren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Atomoxetin darf nicht in Kombination mit einem Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmer angewendet werden. Die Therapie mit einem MAO-Hemmer muss seit mindestens 2 Wochen beendet sein, bevor Atomoxetin angewendet werden darf. Auch muss Atomoxetin mindestens 2 Wochen lang abgesetzt sein, bevor die Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen werden darf. Atomoxetin darf bei Patienten mit Engwinkelglaukom nicht angewendet werden, da in klinischen Studien die Atomoxetin-Anwendung mit einer erhöhten Inzidenz einer Mydriasis verbunden war. Atomoxetin darf nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen können u.a. sein: schwerwiegende Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien und Ionenkanalerkrankungen (Erkrankungen, die durch eine veränderte Funktion von Ionenkanälen verursacht werden). Schwerwiegende zerebrovaskuläre Erkrankungen inkludieren zerebrales Aneurysma oder Schlaganfall. Atomoxetin darf bei Patienten mit Phäochromozytom oder Phäochromozytom in der Anamnese nicht angewendet werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; zentral wirkende Sympathomimetika; ATC-Code: N06BA09. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10/18/25/40/60 mg-Hartkapseln: 10 und 30 Stück; 80/100 mg-Hartkapseln: 30 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: 03/2018

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. 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



**Save
the
Date**

56. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neuro-
vaskuläre
Chirurgie**

08.–10.10.2020
Wiener Neustadt

Theresianische Militärakademie, Burgplatz 1



www.oegnc-jahrestagung.at

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutie-

ren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jellinger KA. Kurze Geschichte der Neurowissenschaften in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10: 5–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespon-

denzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

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.rochescience.at

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, 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



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 08.2019

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.