

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

[www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

Zeitschrift für E



Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

hilft Stimmung, Konzentration
und Antrieb zu bessern¹
und im Alltag wieder
zurecht zu kommen.



Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression

1. Brintellix® Fachinformation Stand 11/2020

* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis

Brintellix®

Großpackung (98 Stk)

zum Vorteilspreis



Brintellix®
vortioxetin

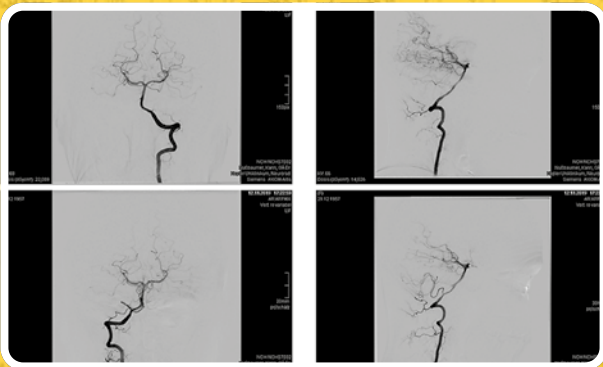
Weiter denken bei Depression

Fachkurzinformation Brintellix: Brintellix® 5 mg Filmtabletten, Brintellix® 10 mg Filmtabletten, Brintellix® 15 mg Filmtabletten, Brintellix® 20 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtlicher Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** November 2020

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Wie spezifisch sind die klinischen Kriterien für die transiente globale Amnesie?

D. Eschle

NEUROCHIRURGIE

Frühzeitige Rezidivblutung, Parese des III. Hirnnervs und shuntpflichtiger Hydrozephalus bei einer Patientin mit angiographisch negativer Subarachnoidalblutung: Case Report, retrospektive Analyse und Review der Literatur

F. Ruiz Navarro, M. Gmeiner, N. Stroh, J. Reichl, A. Gruber

Wirbelsäulenchirurgischer Alltag in Zeiten von COVID-19

A. Abramovic, C. Thomé, S. Hartmann

PSYCHIATRIE

Strukturierte Kommunikationsstrategien für Angehörigengespräche im Kontext der Organspende

P.-J. May, M. Fischer

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

Aktuelles

Interview

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

ATTR-PN IST LEBENSBEDROHLICH

VYND AQEL[®]

**KANN DIE NEURONALE
PROGRESSION
VERLANGSAMEN
UND DADURCH DIE
LEBENSQUALITÄT DER
PATIENTEN VERBESSERN¹**

Vyndaqel[®] 20 mg:

**Bei ATTR-PN, der Transthyretin
Amyloidose bei erwachsenen
Patienten mit symptomatischer
Polyneuropathie (Stadium 1)²**

**Vyndaqel[®] 20 mg
PZN: 3787644**

Hier erfahren Sie mehr über ATTR www.verdachtunddiagnose.at

Neurologie

- 59 Wie spezifisch sind die klinischen Kriterien für die transiente globale Amnesie?**
D. Eschle

Neurochirurgie

- 67 Frühzeitige Rezidivblutung, Parese des III. Hirnnervs und shuntpflichtiger Hydrozephalus bei einer Patientin mit angiographisch negativer Subarachnoidalblutung: Case Report, retrospektive Analyse und Review der Literatur**
F. Ruiz Navarro, M. Gmeiner, N. Stroh, J. Reichl, A. Gruber
- 76 Wirbelsäulenchirurgischer Alltag in Zeiten von COVID-19**
A. Abramovic, C. Thomé, S. Hartmann

Psychiatrie

- 80 Strukturierte Kommunikationsstrategien für Angehörigengespräche im Kontext der Organspende**
P.-J. May, M. Fischer

Rubriken

- 86 News-Screen Neurologie**
- 90 Aktuelles**
- 94 Interview**
- 96 Pharma-News**
- 100 Buch-Neuerscheinung**
- 88 Impressum**
- 112 Hinweise für Autoren**

Titelbild: Fallbericht: erste konventionelle Angiographie. Aus F. Ruiz Navarro et al., Frühzeitige Rezidivblutung, Parese des III. Hirnnervs und shuntpflichtiger Hydrozephalus bei einer Patientin mit angiographisch negativer Subarachnoidalblutung: Case Report, retrospektive Analyse und Review der Literatur, Abb. 1C, S. 68.

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:
A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:
M. Aigner, Tulln
L. Bartova, Wien
T. Berger, Wien
H. Binder, Wien
T. Brücke, Wien
C. Dorfer, Wien
A. Erfurth, Wien
M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien
W. Grisold, Wien
A. Kastner, Linz
E. Knosp, Wien
W. Kristoferitsch, Wien
W. Lang, Wien
M. Mühlbauer, Wien
M. Musalek, Wien
L. Pezawas, Wien

C. Rados, Villach
F. Riederer, Wien
K. Rössler, Wien
D. Rujescu, Halle
M. Schmidbauer, Wien
C. Thomé, Innsbruck
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien



**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**

**Wenn jede
Minute zählt!**

Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Grünenthal Informations-Service
für medizinische Fachkräfte.

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert.
www.grunenthal-informationsservice.at



Schnelle Wirkung^{1,2,3}



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: August 2020.

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:** Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/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. Stand der Information: August 2020.

Wie spezifisch sind die klinischen Kriterien für die transiente globale Amnesie?

D. Eschle

Kurzfassung: Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eine mehrstündige hippocampale Dysfunktion unklarer Ursache, die das Speichern neuer Informationen verhindert. Die Diagnose kann anhand bestimmter klinischer Merkmale gestellt werden. Es werden aber immer wieder Berichte einzelner Patienten mit einer „TGA“ veröffentlicht, deren Amnesie sich dann als zerebrovaskuläres Ereignis entpuppt. Und teils kann eine erste Episode einer transienten epileptischen Amnesie kaum von einer TGA unterschieden werden. Das wirft die Frage auf, wie spezifisch die klinischen TGA-Kriterien tatsächlich sind. Oder ergeben solche Einzelfälle schlicht ein falsches Bild?

In PubMed konnten 4 Fallserien mit total 616 amnestischen Episoden identifiziert werden, aus denen sich eine Spezifität für die klinische TGA-Diagnose von rund 94 % berechnen lässt.

Das impliziert eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 6 %, was wir üblicherweise in Studien nicht akzeptieren. Somit brauchen klinisch diagnostizierte TGA-Patienten noch Zusatzuntersuchungen, welche die Diagnose stützen oder widerlegen.

Schlüsselwörter: epilepsietypische Potentiale, Magnetresonanztomographie, Diffusionssequenzen, Elektroenzephalogramm, ischämische Amnesie

Abstract: How specific are the clinical criteria for transient global amnesia? Transient global amnesia (TGA) is an acute form of hippocampal dysfunction of unknown cause. During several hours the formation of new memories is impaired. Various case reports describe patients presenting with “TGA” but who actually suffered

a stroke. And a first episode of transient epileptic amnesia might be indistinguishable from TGA. This begs the question: How specific are the clinical criteria for TGA in practice? Or, are these kinds of case reports just exceptions to the rule?

Four case series were identified in PubMed with a total of 616 episodes of acute amnesia that allowed us to calculate a specificity of around 94% for the clinical TGA criteria. This would imply a 6% margin of error, something we usually would not accept in a clinical trial. As a consequence, a clinical diagnosis of TGA should be corroborated by further tests. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (2): 59–66.**

Keywords: epileptiform discharges, magnetic resonance imaging, diffusion weighted imaging, electroencephalography, ischemic amnesia

Abkürzungen

ADC	apparent diffusion coefficient
CA1	Region des Hippokampus
CT	Computertomographie
DWI	diffusion weighted imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
ETP	epilepsietypische Potentiale
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
T2	besondere MRT-Sequenz
TEA	transiente epileptische Amnesie
TGA	transiente globale Amnesie

Chemische und physikalische Einheiten sind nicht aufgeführt.

■ Einleitung

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist ein gemäß den klinischen Kriterien von Hodges & Warlow [1] definiertes Krankheitsbild, das durch eine temporäre Speicherstörung für neue Information sowie eine benigne Prognose gekennzeichnet ist. Bereits erlernte Fähigkeiten sowie die Orientierung zur Person sind während einer TGA nicht beeinträchtigt und auch nicht

die Aufmerksamkeit. Letzteres unterscheidet z. B. TGA-Betroffene vom „verwirrten“ Patienten mit einem Delir – siehe Übersicht in den Tabellen 1 und 2 betreffend Diagnosekriterien und Differentialdiagnosen [2].

Die zugrunde liegende Pathophysiologie gibt nach wie vor Rätsel auf. Das Pro und Kontra zu den verschiedenen Hypothesen ist allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es sei dazu z. B. auf die Review von Spiegel et al verwiesen [3]. Zumindest kann aufgrund von MRT-Befunden gesagt werden, dass es sich nicht um ein zerebrovaskuläres Ereignis handelt und auch das zukünftige Risiko für einen Schlaganfall ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht erhöht [4]. In Analogie zur Terminologie, wie sie bei Kopfwund-Syndromen verwendet wird, ist die TGA ein primäres Krankheitsbild. Allerdings existieren zahlreiche Fallberichte von einzelnen Patienten, die sich mit einer „TGA“ präsentierten, jedoch in der Bildgebung ein ischämischer Schlaganfall [5] in einer gedächtnisrelevanten Struktur nachgewiesen wurde oder eine Epilepsie dahintersteckte [6]. Solche Publikationen unterliegen sicher einem gewissen „publication bias“, d.h. die wahre Häufigkeit solcher sekundärer TGA lässt sich schwer abschätzen. Aber sie werfen doch die Frage auf, ob die klinischen TGA-Kriterien nach Hodges & Warlow eine ausreichende Spezifität aufweisen – oder braucht es immer noch Zusatzabklärungen wie eine MRT? Eine wichtige Differentialdiagnose der TGA ist die transiente epileptische Amnesie (TEA) [7] (Tabelle 3). Die erste Episode einer TEA kann unter Umständen semiologisch und bezüglich ihrer Dauer nicht von einer TGA unterschieden werden. Hilft ein EEG weiter?

Die Frage, ob es nach einer klinischen TGA-Diagnose noch Zusatzuntersuchungen braucht, kann aus verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Da sind einerseits die besorgten Patienten und Angehörigen, die weitere Abklärungen fordern und erst zufrieden sind, wenn man nichts verpasst hat. Andererseits ist nicht immer ein neurologisch versierter Arzt/

Eingelangt am 18.02.2021, angenommen am 15.03.2021

Aus dem Kantonsspital Uri, Altdorf, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Daniel Eschle, Leitender Arzt für Neurologie, Kantonsspital Uri, CH-6460 Altdorf,

E-mail: daniel.eschle@ksuri.ch, deschle@hotmail.com

Esogno[®]

Eszopiclon



sogno[®] - das *next generation* Hypnotikum

Eine Innovation für Insomnie-Patienten

- Keine psychotrope Substanz¹
- Langfristige Wirksamkeit^{2,*}



- Wirksam in der niedrigsten Dosierung aller Z-Substanzen³
- Für einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten zugelassen^{2,*}
- Sichere Wahl für ältere Patienten in Bezug auf Sturzverletzungen^{2,4}
- Wirksam bei depressions- oder angstbedingter Insomnie, als Add-on zu SSRIs²



Verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen

○ 1 mg
○ 3 mg



Filmtabletten zu
10 und 30 Stück

GEROT LANNACH

* Ausdehnung des Behandlungszeitraums in bestimmten Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, auf maximal 6 Monate

Quellen:

¹ Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst, Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebahrung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>, download am 03.11.2020.

² Fachinformation Esogno[®] Stand 11/2019; Public Assessment Report Esogno[®], DE/H/5813/001-003/D, 22.01.2021: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/58697>, download am 04.03.2021.

³ Austria Codex Fachinformationen, Stand 06/2021.

⁴ Tom et al. Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. Sleep 2016;39:1009–14.

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien der transienten globalen Amnesie (TGA) gemäß Hodges & Warlow (nach [1]).

- Die Episoden müssen beobachtet sein: Es steht eine verlässliche Fremdanamnese für die meiste Zeit zur Verfügung.
- Es muss eine klare anterograde Amnesie vorliegen.
- Eine Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verlust der persönlichen Identität liegen nicht vor und die kognitive Störung ist auf die Amnesie begrenzt, d.h. keine Aphasie, Apraxie etc.
- Während und nach der Episode gibt es keine fokalen somatisch-neurologischen Defizite.
- Es gibt keine Hinweise auf epileptische Anfälle.
- Die Dauer der Episode ist auf < 24 Stunden begrenzt.
- Patienten mit einer kürzlichen Kopfverletzung oder einer aktiven Epilepsie (unter medikamentöser Anfallsprophylaxe oder einem Anfall in den letzten beiden Jahren) wurden ausgeschlossen.

Nicht in den Diagnosekriterien enthalten sind folgende Faktoren, die aus praktischer Erfahrung ebenfalls noch relevant sind (in Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie):

- Bei Alter < 40 Jahren oder einer Dauer < 1 Stunde an andere Ursachen denken.
- Ein gewisses Maß an retrograder Amnesie ist typisch.
- Begleitsymptome wie Kopfwere, Schwindel oder Nausea sind möglich.
- Die Patienten sind sich bewusst, dass „etwas“ nicht stimmt, aber realisieren nicht, dass sie sich nicht erinnern können.
- Typischerweise stellen die Patienten immer wieder die gleichen Fragen.
- Die Patienten sind kooperativ und zeigen eine unauffällige Aufmerksamkeit.
- Emotionaler „Stress“ im Vorfeld (z. B. Begräbnis) ist charakteristisch.
- TGA-Rezidive sind selten möglich. Dabei differentialdiagnostisch unbedingt an die transiente epileptische Amnesie denken.

Tabelle 2: Differentialdiagnose einiger wichtiger amnestischer Syndrome (in Anlehnung an Bartsch & Butler 2013 [2]).

- **Transiente globale Amnesie (TGA):** siehe Tabelle 1
- **Transiente epileptische Amnesie (TEA):** siehe Tabelle 3
- **Ischämische Amnesie:** Unter Umständen kurze oder lange Amnesiedauer (< 1 oder mehr als 24 Stunden), diskrete neurologische und/oder kognitive Zusatzbefunde (über die reine Amnesie hinausgehend). Manchmal allerdings nicht von einer eigentlichen TGA unterscheidbar! Gleiche Symptomatik auch infolge Blutung möglich!
- **Psychogene (dissoziative) Amnesie:** Ausgeprägte retrograde Amnesie mit Verlust der persönlichen Identität oder selektive Amnesie für ein relevantes Ereignis als Schutzmechanismus bei Straftat oder schwerer psychosozialer Belastungssituation.
- **Delir:** Akute „Amnesie“ im Kontext beeinträchtigter Aufmerksamkeit sowie unter Umständen bereits vorbestehend eingeschränkter Kognition. Fluktuierender Verlauf mit häufig auch Tag-Nacht-Umkehr.
- **Korsakoff-Syndrom:** Hinweise für Malnutrition ± Zeichen einer Wernicke-Enzephalopathie mit Ataxie, Okulomotorikstörung und Verwirrtheit. Tritt nicht ausschließlich im Kontext von Alkoholabusus auf! Thiamin geben!
- **Limbische Enzephalitis:** Subakute Amnesie, Verhaltensauffälligkeiten und/oder epileptische Anfälle auf auto-immuner Basis. Bei sich rasch entwickelnder Klinik ± Fieber zuerst an Herpesenzephalitis denken: Lumbalpunktion!
- **Schädel-Hirn-Trauma:** Zeichen einer Kopfverletzung.
- **Medikamentöse Amnesie:** Einnahme von Benzodiazepinen mit positivem Urindrogenscreening (Flumazenil erwägen).
- **Diabetes mellitus:** Vergessene Mahlzeit, zu viel Insulin und/oder orale Medikation mit Hypoglykämie.

Ärztin anwesend, wenn sich Patienten mit einer amnestischen Episode in der Notaufnahme vorstellen. Deshalb gelingt möglicherweise die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener Formen von akuter Amnesie nicht optimal (was dann durch Zusatzuntersuchungen wettgemacht werden muss). Sollen aus rein wissenschaftlicher Perspektive zusätzliche Untersuchungen erfolgen, um mehr über die Pathophysiologie der TGA zu erfahren (auch wenn man sich der Diagnose sicher ist)? Oder ist das alles nur Geldverschwendung – insbesondere unter Berücksichtigung der benignen Prognose – wie es Horowitz 2013 pointiert formuliert hat [8]?

Aber diese Überlegung setzt eine ausgezeichnete Spezifität der TGA-Kriterien voraus. Wenn nämlich eine „sekundäre“ TGA vorliegen sollte, ist die Prognose möglicherweise doch nicht so günstig. Falls ein zerebrovaskuläres Ereignis dahintersteckt, droht ohne die üblichen Abklärungen, welche dann die entsprechende Sekundärprophylaxe bestimmen, das Risiko eines erneuten Insults mit bleibender Behinderung. Und wenn die vermeintliche „TGA“ eine Erstmanifestation einer TEA war, dann drohen noch andere Anfallsformen und eine langfristige kognitive Beeinträchtigung [9]. Bereits Hodges & Warlow machten Andeutungen in diese Richtung, als sie das Fundament für die klinischen TGA-Kriterien legten. 7% ihrer

TGA-Patienten entwickelten später eine Epilepsie [10]! Eine populationsbasierte Studie kommt ebenfalls zum Schluss, dass langfristig das Epilepsierisiko von TGA-Patienten erhöht ist [11].

In einem ersten Schritt soll kurz betrachtet werden, mit welchen Zusatzuntersuchungen die Spezifität der klinischen TGA-Diagnose überhaupt gemessen werden kann. Wir beschränken uns dabei auf die MRT und das EEG.

MRT-Befunde bei der TGA

Punktförmige MRT-Läsionen im Hippokampus, ein- oder beidseitig, sind das Markenzeichen der TGA (Abbildung 1). Typischerweise treten diese hyperintensiven Signalstörungen in den Diffusionssequenzen (DWI) zeitlich verzögert auf, d.h. sie werden erst sichtbar, wenn die Amnesie bereits wieder abgeklungen ist [12]. Das ist ein fundamentaler Unterschied gegenüber eigentlichen ischämischen Läsionen, die kurz nach Symptombeginn sichtbar werden, meist nicht-punktförmig sind und oft noch mit extrahippokampalen Läsionen einhergehen [13].

Verschiedene Arbeiten befassen sich mit der Optimierung von MRT-Protokollen zum Nachweis solcher Läsionen, die

Tabelle 3: Diagnosekriterien für die transiente epileptische Amnesie (TEA) (nach [7]).

- Wiederholte Episoden mit transienter Amnesie.
- Intakte kognitive Funktionen während typischer Episoden bis auf das Gedächtnis (Amnesie) laut zuverlässiger Fremdanamnese.
- Es gibt Hinweise für eine Epilepsiediagnose mittels: EEG, Vorhandensein weiterer Anfallstypen und/oder gutes Ansprechen auf eine medikamentöse Anfallsprophylaxe.

In der oben genannten Publikation werden noch weitere Merkmale erwähnt, die eine Abgrenzung gegenüber der transienten globalen Amnesie (TGA) erlauben:

- Wiederholte amnestische Episoden und vor allem eine Dauer < 1 Stunde sind typisch für die transiente epileptische Amnesie.
- Allerdings können einzelne TEA-Episoden auch mehrere Stunden dauern und sind somit (fast) nicht von einer TGA zu unterscheiden.
- Beginn der amnestischen Episode(n) oft nach dem Aufwachen.
- Nebst der akuten Amnesie fällt oft ein schlechtes Gedächtnis im Alltag auf.
- Hingegen ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten während der TEA-Episode immer wieder die gleichen Fragen stellen (wie bei der TGA).

die TGA-Diagnose unterstützen (aber fehlende Läsionen schließen eine TGA nicht aus). Typischerweise können akute ischämische Läsionen innerhalb weniger Stunden mittels DWI-Sequenzen in der Schädel-MRT erfasst werden [14]. Die viel zitierte Arbeit von Sedlaczek beschreibt jedoch [12], dass die TGA-spezifischen Hippokampus-Läsionen selten in der Frühphase gesehen werden (2/31 Fälle). Hingegen zeigte sich nach 48 Stunden eine Ausbeute in 26/31 Fällen. Auch Scheel et al. konnten zeigen [15], dass der Untersuchungszeitpunkt eine kritische Rolle spielt. Am meisten typische MRT-Befunde (80 %) fanden sie 2 Tage nach TGA-Beginn sowie unter Verwendung von besonders dünnen Schichten (3 versus 5 oder 6 mm). Die Magnetfeldstärke war in ihrer Studie nicht von Bedeutung.

Bei einer MRT mit DWI-Sequenzen kann man davon ausgehen, dass die Sensitivität („kein Fall wird verpasst“) für ischämische Schlaganfälle ausgezeichnet und ein negatives Resultat zuverlässig ist (wenn auch nicht 100 %). Wenn man in der MRT nach klinisch diagnostizierter TGA also „nichts“ sieht, so kann doch mehrheitlich davon ausgegangen werden, dass ein Insult als Ursache für die TGA sehr unwahrscheinlich ist.

Gemäß einschlägigen Leitlinien ist der optimale Zeitpunkt für den Nachweis der punktförmigen Läsionen in der CA1-Region des Hippokampus 24–72 Stunden nach der TGA [16]. Die typischen DWI-Läsionen können auch in den ADC- und T2- sowie FLAIR-Sequenzen gesehen werden [12, 13, 16, 17].

Aufgrund der MRT-Befunde stellt sich zudem die interessante Frage, ob es TGA-Subtypen gibt – je nachdem, ob wir hippocampale DWI-Läsionen in der rechten und/oder linken Hemisphäre finden [17]. Im klinischen Alltag fallen Defizite in der verbalen Modalität rasch auf (meist linkshemisphärisch). Wir sollten uns aber auch angewöhnen, das nicht-verbale (figurale) Gedächtnis zu testen, z. B. wiederholt die Patienten zu einer Kopie der Pentagramme aus dem Mini-Mental-Status nach Folstein auffordern und dann später den Abruf aus dem Gedächtnis prüfen.

Die TGA und das EEG

In verschiedenen Fallserien gelang es, ein EEG während einer TGA abzuleiten, ohne dass epilepsietypische Potentiale (ETP) aufgezeichnet wurden [18]. Schließt das eine differentialdia-

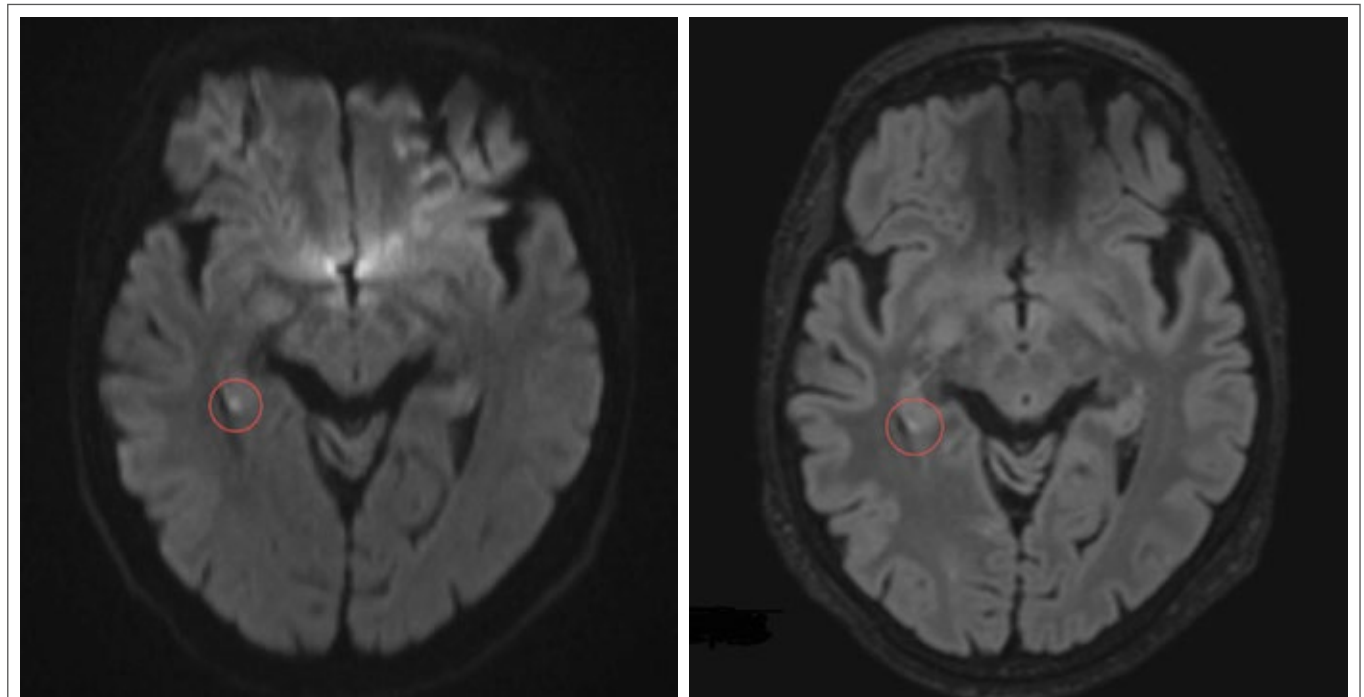


Abbildung 1: Exemplarische Magnetresonanztomographie mit einer typischen punktförmigen Läsion im rechten Hippokampus (Kreis) bei transients globaler Amnesie: **links:** axiale DWI-Sequenz, **rechts:** FLAIR-Bild. ADC- und T2-Sequenzen nicht abgebildet (Bilder aus der Sammlung des Autors).

agnostisch zu erwägende TEA aus? Nein! Ein Standard-EEG (abgeleitet während 20–30 min tagsüber) zeigt keine genügende Sensitivität. In einer Übersichtsarbeit wird die Sensitivität (definiert als interiktaler Nachweis epilepsietypischer Potentiale nach einem ersten unprovokierten Anfall) des Standard-EEG bei Erwachsenen mit lediglich 17,3 % beziffert (mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 7,9–33,8 %), wobei die Spezifität 94,7 % beträgt (95 %-Konfidenzintervall von 73,7–99,1 %) [19]. Die Sensitivität wird deutlich verbessert durch eine zeitnahe Ableitung zum Indexereignis (< 24h), eine Ableitung nach Schlafentzug und durch eine längere Ableitdauer. Aber auch das Alter sowie die zugrunde liegende Pathophysiologie eines epileptischen Anfalls oder Epilepsiesyndroms sind entscheidend (bei primär generalisierten Epilepsien sowie bei Kindern deutlich mehr pathologische EEG) [20].

Die Arbeit von Lanzzone illustriert beispielhaft die beschränkte Sensitivität einer Standard-EEG-Ableitung [21]: Bei 15 Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für eine TEA aufgrund ihrer Anamnese fanden sie nur bei 8 interiktale ETP (Sensitivität somit 53,3 %). Hingegen konnten ETP im Langzeit-EEG aller Personen mit normalem Standard-EEG nachgewiesen werden, d.h. Sensitivität von 100 %.

Bei amnestischen Anfällen müssen wir von einem kleinen mesiotemporalen Fokus ausgehen [7], der sich wahrscheinlich nicht immer im Standard-EEG abbilden lässt. Intrakranielle Entladungen mit einer Fläche < 10 cm² sind nur selten mit epilepsietypischen Potentialen im EEG von der Kopfoberfläche assoziiert [22].

Zudem stellt sich auch die interessante Frage, ob eine epileptische Amnesie ein iktales oder eher ein postiktales Phänomen ist (analog zu einer Todd'schen Parese), was die Ausbeute an ETP beeinflussen kann. Diese Frage wurde bereits von Zeman (mit diversen Argumenten dafür und dagegen) in ihrer wegweisenden Arbeit über die TEA diskutiert [7].

Exemplarisch sei hier die Kasuistik von Tassinari herausgegriffen [23]: Während einer EEG-Ableitung mit Video konnten bei einem 60-jährigen Patienten 2 komplex-fokale Anfälle registriert werden, die durch eine olfaktorische Halluzination eingeleitet und von Kaubewegungen gefolgt wurden. 20 Sekunden später war der Patient nicht mehr kontaktfähig und hörte auf zu sprechen. Die beiden Anfälle dauerten jeweils fast 1 Minute und gingen mit einem pathologischen EEG einher. Anschließend normalisierte sich das EEG und der Patient präsentierte eine vorwiegend anterograde und teils retrograde Amnesie. Er konnte sich an persönliche Belange erinnern, aber nicht an den Vortrag und vor allem keine neuen Informationen speichern. Er stellte wiederholt die gleichen Fragen (was wir auch bei TGA-Patienten gut kennen). Bis auf zwei „luzide Intervalle“ von je 1 Minute war er postiktal während der insgesamt 90-minütigen Registrierung amnestisch und das EEG war in dieser Phase normal.

Zusammenfassend schließt ein Standard-EEG ohne ETP eine epileptische Ursache einer amnestischen Episode nicht aus. Aber aufgrund der hervorragenden Spezifität des EEG muss beim Nachweis von interiktalen ETP eine epileptische Ursache vermutet werden.

■ Fragestellung und Suchstrategie

Wie spezifisch sind die klinischen TGA-Kriterien? Kann auf Zusatzuntersuchungen bei einer TGA verzichtet werden? Diese Fragen sollen hier anhand einer PubMed-Literatursuche beantwortet werden.

Vor allem in der älteren Literatur wird der Begriff „TGA“ sehr lose (deskriptiv) verwendet und impliziert nicht eine besondere nosologische Kategorie im Verständnis von Hodges & Warlow [1]. Oft ist mit „TGA“ effektiv das Krankheitsbild gemeint [24], das wir heutzutage als transiente epileptische Amnesie (TEA) beschreiben [7] (Tabelle 3). Das muss bei der Interpretation von Studien stets berücksichtigt werden.

Viele Aspekte der TGA-Literatur waren schon aus früheren Arbeiten bekannt [25–27]. Zudem wurde PubMed nach Fallserien durchsucht, in denen sich die Spezifität der klinischen TGA-Kriterien z. B. anhand einer MRT überprüfen lässt. Wie viele sekundäre TGA werden durch diese Zusatzuntersuchungen oder z. B. durch eine Verlaufsbeobachtung entdeckt?

Die Suche mit der Begriffkombination „observational study“ sowie „amnesia“ im Titel oder Abstract ergab 34 PubMed-Treffer am 09.01.2021 und die Kombination von („ischemic“ OR „ischemia“) AND „amnesia“ im Titel oder Abstract ab 01.01.2000 lieferte 215 Publikationen. Anhand dieser PubMed-Suche konnten 5 relevante Fallserien eruiert werden [21, 28–31], nebst den Publikationen von Hodges & Warlow [1, 10].

Bei einer MRT mit DWI-Sequenzen kann man davon ausgehen, dass die Sensitivität („kein Fall wird verpasst“) für ischämische Schlaganfälle ausgezeichnet ist. Hingegen existiert dieser Goldstandard nicht zur Abgrenzung zwischen einer primären TGA gegenüber einer ersten TEA-Episode, weshalb keine analoge Suchstrategie angewendet werden konnte, wie sie für ischämische Amnesien verwendet wurde.

■ Ergebnisse

Werner & Woehrle [28] analysierten retrospektiv die Krankengeschichten konsekutiver Patienten, die sich mit einer TGA zwischen Januar 2008 und Dezember 2014 in ihrer Notaufnahme vorstellten. Gemäß ihren hausinternen Leitlinien wurden alle Fälle zur weiteren Abklärung stationär aufgenommen: notfallmäßige Schädel-CT, Schädel-MRT mit dünnen DWI-Schichten der mesiotemporalen Strukturen (Hippokampus) zwischen 24 und 72h nach Eintritt, farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, EEG und Laboranalysen sowie Lumbalpunktion (in ausgewählten Fällen).

Im Untersuchungszeitraum wurden 163 Patienten aufgenommen mit 166 potenziellen TGA-Episoden (3 Personen mit je 2 Ereignissen). In 148 von 166 Fällen (89,2 %) wurde eine eigentliche – oder primäre – TGA diagnostiziert. In 18/166 Fällen (10,8 %) konnte eine alternative Diagnose gestellt werden oder es waren Komorbiditäten vorhanden, welche das Auftreten einer Amnesie beeinflussten (somit als sekundäre TGA einzustufen). Darunter 12/18 Fälle mit einem zerebrovaskulären Ereignis: 11× ischämisch (alle mit je mindestens einer extrahip-

pokampalen DWI-Läsion) und 1× hämorrhagisch im rechten Temporallappen infolge einer zerebralen Amyloidangiopathie. In 2 von 18 Fällen wurde die Diagnose einer TEA gestellt, weil kurz nach der amnestischen Episode noch generalisierte Anfälle aufgetreten sind (einmal im Kontext einer schweren Hyponatriämie von 119 mmol/l). Ferner gab es noch 4 weitere Fälle mit anderem pathophysiologischen Hintergrund für die vermeintliche TGA. Zusammenfassend kommt man auf eine diagnostische Fehlerquote von 18/166 (10,8 %), was einer Spezifität von 89,2 % entspricht.

Das Fazit der Autoren: Weil rund jeder zehnte Patient eine sekundäre TGA aufweist, ist eine stationäre Aufnahme und Abklärung aller Patienten pragmatisch. Das sollte idealerweise in einer Stroke Unit erfolgen, da zerebrovaskuläre Ereignisse die häufigste Form einer sekundären TGA waren.

Szabo et al. [29] führten eine retrospektive Analyse der MRT-Befunde bei 390 Personen durch, die im Zeitraum von Juli 1999 bis August 2018 eine klinische TGA-Diagnose erhalten hatten. Punktförmige DWI-Läsionen fanden sich in 272/390 Fällen: davon 80/272 (29,4 %) ausschließlich im rechten, 111/272 (40,8 %) im linken Hippokampus und bei 81/272 (29,8 %) beidseits. Hervorgehoben wurde, dass der Nachweis solcher MRT-Läsionen in den DWI-Sequenzen besonders nützlich ist, um eine TGA zu diagnostizieren, wenn keine vollständige/zuverlässige Fremdanamnese vorliegt. Bei 11 der 390 Patienten mit einer klinischen TGA-Diagnose wurden extrahippokampale MRT/DWI-Läsionen gefunden und diese wurden als mutmaßliche Schlaganfall-Patienten auf der Stroke Unit weiter abgeklärt. 11/390 entspricht einer Fehlerquote von 2,8 %, was eine Spezifität von 97,2 % für die klinischen TGA-Kriterien ergibt (gemessen an der MRT als Referenz).

Michel et al. [30] beschreiben die Häufigkeit und Charakteristika von ischämischen Schlaganfällen und transienten ischämischen Attacken, die sich vorwiegend mit einer akuten Amnesie präsentierten (ischämische Amnesie). In ihrer Stroke-Datenbank mit 3804 Fällen wurden lediglich 7 Patienten mit einer ischämischen Amnesie identifiziert, die klinisch (praktisch) nicht von einer TGA unterschieden werden konnten und nur dank einer MRT diagnostiziert wurden. Bei 6 weiteren Patienten gab es nebst der Amnesie noch Merkmale, die eine TGA unwahrscheinlich machten. Somit sind amnestische Schlaganfälle eine Rarität: 7/3804 bis schlimmstenfalls 13/3804, was 0,18–0,34 % entspricht.

Um die Spezifität der klinischen TGA-Kriterien zu überprüfen, ist hier nur eine grobe Annäherung möglich, weil lediglich bei < 25 % der 164 Patienten mit einer TGA-Diagnose in ihrem Zentrum eine MRT durchgeführt wurde (für unsere Zwecke gehen wir einmal von 40 Patienten aus). Nimmt man die 7 Patienten, bei denen zuerst eine TGA (und nicht eine ischämische Amnesie) vermutet wurde, und setzt diese in Relation zu den TGA-Patienten mit MRT (40), so ergibt sich folgendes Bild für die Fehlerquote: $7 \div (7 + 40) = 0,149$, was rund 15 % entspricht und somit eine Spezifität von zirka 85 % ergibt.

Güngör Tunçer et al. [31] analysierten die Daten von 13 Patienten, die sich klinisch mit einer TGA zwischen Januar 2006 und Januar 2011 präsentierten. Darunter waren 3 MRT auffällig:

- 1) Eine 62-jährige Frau mit extrahippokampaler DWI-Läsion, was als ischämischer Schlaganfall gewertet wurde.
- 2) Eine 56-jährige Frau mit 2 punktförmigen DWI-Läsionen im rechten Hippokampus, was *prima vista* dem MRT-Befund einer TGA entspricht, bis auf die Tatsache, dass die Läsionen bereits 7 Stunden nach Symptombeginn sichtbar waren, was bei der eigentlichen TGA ungewöhnlich wäre. Die Autoren gingen deshalb von einem Schlaganfall aus, was nicht zwingend sein muss.
- 3) Eine 73-jährige Frau ohne DWI-Läsionen, jedoch mit verschiedenen MRT-Perfusionsstörungen im Rahmen einer ausgeprägten Atherosklerose, so dass von einer ischämischen (sekundären) Amnesie ausgegangen werden muss.

Zusammenfassend wurde mit der MRT in sicher 2 von 13 Fällen eine sekundäre TGA diagnostiziert, das entspricht rund 15 % und ergibt eine Spezifität von 85 %.

Lanzone et al. [21] untersuchten die Abgrenzung von TGA versus TEA bei 83 Personen, die wegen einer amnestischen Episode vorstellig wurden. Die Arbeit illustriert, wie essentiell eine gründliche Anamnese ist. Bei etlichen Fällen war (retrospektiv) klar, dass es sich eher um TEA- als TGA-Patienten handelte, da mehrfache und/oder kurze amnestische Episoden zu verzeichnen waren, was sich dann aufgrund der EEG-Befunde bestätigen liess. Zudem ist nicht nachvollziehbar, wieso bei einzelnen Patienten mit ETP im EEG trotzdem keine TEA diagnostiziert wurde (angesichts der ausgezeichneten Spezifität des EEG). Diese Arbeit wurde deshalb nicht einbezogen, um die Spezifität der TGA-Kriterien zu berechnen.

Hodges & Warlow beschrieben 114 Patienten, die nach den von ihnen aufgestellten klinischen Kriterien eine TGA durchgemacht hatten. Diese TGA-Gruppe wurde einmal mit Patienten verglichen, bei denen über andere Formen amnestischer Episoden berichtet wurde [1] und einmal bestand die Kontrollgruppe aus Personen mit einer transienten ischämischen Attacke [10]. Während der Verlaufsbeobachtung entwickelten 7 % (8/114) der TGA-Patienten eine Epilepsie (praktisch alle [6/8] innerhalb eines Jahres). Nach ihrer TGA war die Computertomographie (eine MRT stand damals nicht zur Verfügung) sowie das Standard-EEG dieser Patienten unauffällig und es gab keine Anhaltspunkte für frühere epileptische Anfälle. Bei 7 dieser 8 wurden im Verlauf komplex-fokale Anfälle beschrieben, die u.a. mit einer Amnesie einhergingen, die teils durch wiederholtes Fragen charakterisiert waren (der verbleibende Patient präsentierte sich mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen). Rückblickend muss hier vermutet werden, dass die TGA eigentlich eine initiale TEA war. Wissenschaftlich ist dieser Befund wertvoll, aber der methodische Ansatz ist aufgrund der notwendigen Verlaufsbeobachtung kaum pragmatisch im klinischen Alltag, wenn es darum geht, zeitnah die TGA-Diagnose zu bestätigen oder zu widerlegen. Auch stand damals die MRT nicht zur Verfügung, so dass keine belastbaren Aussagen über allfällige ischämische Amnesien möglich sind. Diese Fallserie wurde deshalb nicht einbezogen, um die durchschnittliche Spezifität der klinischen TGA-Diagnosekriterien zu berechnen.

Zusammenfassend kann aufgrund der 4 Fallserien mit 616 akuten amnestischen Episoden, die hier berücksichtigt wurden

[28–31], ein gewichteter Mittelwert von 93,88 % für die Spezifität der klinischen TGA-Kriterien berechnet werden (also rund 94 %). Dieser Wert ist etwa in der gleichen Größenordnung wie bei der historischen Fallserie von Hodges & Warlow, die mittels längerer Verlaufsbeobachtung eine diagnostische Spezifität von 93 % aufzeigen konnten [10].

■ Diskussion und Zusammenfassung

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eine mehrstündige Speicherstörung für neue Informationen. Aufgrund von MRT-Befunden liegt die Dysfunktion im Hippokampus, was gut mit unserem Wissen über das Gedächtnis übereinstimmt [32]. Die Pathophysiologie der TGA bleibt nach wie vor rätselhaft [3]. Die TGA-Diagnose kann gemäß aktuellen Leitlinien aufgrund der von Hodges & Warlow etablierten Kriterien klinisch gestellt und gegenüber anderen akuten Amnesien abgrenzt werden [16] (Tabellen 1 bis 3). Diese Arbeit ging der Frage nach, inwiefern diese klinischen Kriterien eine ausreichende Spezifität aufweisen, um Differentialdiagnosen wie z. B. ein zerebrovaskuläres oder epileptisches Ereignis mit dominierender Amnesie auszuschließen. Dazu wurde PubMed nach Fallserien durchsucht, die hier Aufschluss geben könnten. Es fanden sich 4 Arbeiten mit total 616 Fällen, welche die diagnostische Fehlerquote bei der klinischen TGA-Diagnose näher betrachteten [28–31]. Daraus konnte ein gewichteter Mittelwert von rund 94 % für die Spezifität der klinischen TGA-Diagnosekriterien errechnet werden. Das impliziert eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 6 %, was wir üblicherweise in Studien nicht akzeptieren. Somit brauchen klinisch diagnostizierte TGA-Patienten sinnvollerweise noch Zusatzuntersuchungen, welche die Diagnose stützen oder widerlegen. Eine präzise Diagnose ist unter dem Aspekt der Prognose relevant, die bei ischämischen oder epileptischen Amnesien meist nicht so günstig ist wie bei der TGA.

Die oben genannte Berechnung der diagnostischen TGA-Spezifität darf aber nicht als abschließend betrachtet werden. Die Studiendesigns waren heterogen sowie retrospektiv und die Fallzahlen zum Teil sehr klein oder es fehlten EEG-Befunde, was gewisse Unsicherheiten und Verzerrungen mit sich bringt. Nur prospektive Studien mit großen Fallzahlen sowie genügend langer Verlaufsbeobachtung könnten mehr Klarheit bringen. Das lässt sich wahrscheinlich nur mit einem nationalen TGA-Register und einer Verlaufsbeobachtung über Jahre hinweg realisieren.

Wie soll in der Praxis vorgegangen werden?

Basis ist stets eine gründliche Anamnese sowie klinische und kognitive Untersuchung, wenn es um die TGA-Diagnose geht (Tabelle 1). Eine diffusionsgewichtete MRT kann mit großer Zuverlässigkeit die TGA-Diagnose bestätigen oder widerlegen [12]. Wenn wir „nichts“ sehen, liegt kein zerebrovaskuläres Ereignis vor. Bei Nachweis einzelner punktförmiger Diffusionsstörungen im Hippokampus können wir die klinische TGA-Diagnose bestätigen. Hippokampale Diffusionsstörungen, die nicht-punktförmig sind, oder der Nachweis extrahippokampaler Läsionen deuten auf eine ischämische Amnesie hin [13].

Gemäß den Daten von Werner & Woehrle ist ein zerebrovaskuläres Ereignis die häufigste Form einer sekundären TGA

[28], was den Stellenwert einer MRT unterstreicht. Da die MRT eine im Kontext der TGA sehr sensitive Untersuchung ist, ist sie auch als erste Zusatzuntersuchung zu empfehlen (vor dem EEG). Gemäß einschlägigen Leitlinien ist der optimale Zeitpunkt für eine MRT zum Nachweis einer TGA 24–72 Stunden nach der akuten Symptomatik [16].

Hingegen ist der Nachweis, dass kein epileptisches Ereignis hinter der vermeintlichen TGA steckt, viel schwieriger zu erbringen. Wir können das gewöhnliche EEG aufgrund seiner begrenzten Sensitivität hier nicht zum Referenzstandard erklären [19]. Und bei jedem negativen EEG gleich eine Langzeit-Ableitung zu planen, bleibt erfahrungsgemäß aus logistischen Gründen nur wenigen Zentren vorbehalten. Um diesen Engpass zu umgehen, kann das Standard-EEG nach Schlafentzug geplant werden, was sich einfacher umsetzen lässt als ein Langzeit-EEG und die Sensitivität der Untersuchung um einiges erhöht [20].

Ein Langzeit-EEG macht vor allem Sinn bei Personen mit unauffälliger MRT (und normalem Standard-EEG), die bereits vor der amnestischen Episode mit Gedächtnisproblemen im Alltag aufgefallen sind. Das könnte darauf hindeuten, dass die vermeintliche TGA eher eine TEA war, welche bekanntermaßen chronische Gedächtnisprobleme mit sich bringt, die über einzelne (offensichtliche) amnestische Episoden hinaus gehen [9]. Das lässt sich vermutlich auf schlafgebundene Anfälle zurückführen [33], welche die Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigen. Das Langzeit-EEG mit u.a. Ableitung im Nachtschlaf erfasst hier epileptische Entladungen sehr viel besser als ein Standard-EEG tagsüber [21].

■ Relevanz für die Praxis

Die klinischen Kriterien nach Hodges & Warlow zur Diagnose einer transienten globalen Amnesie (TGA) sind nicht absolut spezifisch. Aufgrund dieser Literaturübersicht muss mit einer Fehlerquote von rund 6 % gerechnet werden.

Untersuchungen wie die MRT mit DWI-Sequenzen und das EEG sind deshalb wichtig, aber kein vollständiger Ersatz für eine gründliche Anamnese sowie klinische und kognitive Untersuchung, wenn es um die TGA-Diagnose geht.

Ein zerebrovaskuläres Ereignis ist die häufigste Form einer sekundären TGA, was den Stellenwert einer MRT unterstreicht. Ein Langzeit-EEG macht Sinn bei Personen mit unauffälliger MRT und normalem Standard-EEG, die bereits vor der amnestischen Episode mit Gedächtnisproblemen aufgefallen sind. Das könnte darauf hindeuten, dass die vermeintliche TGA eher die Manifestation einer transienten epileptischen Amnesie war.

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).

■ Interessenkonflikte und Ethik

Das Manuskript steht bei keiner anderen Zeitschrift unter Review. Es bestehen im Zusammenhang mit dieser Publikation keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate, Verlage oder deren Konkurrenten.

Da diese Arbeit auf bereits veröffentlichter Literatur basiert, waren keine neuen Studien am Menschen oder Tier notwendig.

■ Danksagung

Ein großes Dankeschön geht an Frau Friederike Dierkes, Stationsärztin am Kantonsspital Uri, für ihre Kommentare zum Manuskriptentwurf.

Literatur:

- Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 834–43.
- Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 86–97.
- Spiegel DR, Smith J, Wade RR, et al. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2691–703.
- Mangla A, Navi BB, Layton K, Kamel H. Transient global amnesia and the risk of stroke. *Stroke* 2014; 45: 389–93.
- Chico-Garcia JL, Corral-Corral I, Cruz-Culebras A, Masjuan J. Amnesia global aguda como forma exclusiva de presentación de infarto talámico: un reto diagnóstico. [Acute global amnesia as an exclusive presenting symptom of thalamic infarct: a diagnostic challenge]. *Rev Neurol* 2019; 68: 295–300.
- Nicastro N, Picard F, Assal F. Transient global amnesia mimics: transient epileptic amnesia. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 100–1.
- Zeman A, Boniface S, Hodges J. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 435–43.
- Horowitz SH. Diagnostic decision-making, burdens of proof, and a \$6000 per hour memory lapse. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1493–94.
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007; 61: 587–98.
- Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 1990; 113: 639–57.
- Hsieh SW, Yang YH, Ho BL, et al. The long-term risk of epilepsy after transient global amnesia: a population-based cohort study. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 197: 106086.

- Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, et al. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2004; 62: 2165–70.
- Förster A, Griebel M, Gass A, et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 104–15.
- Simonsen CZ, Madsen MH, Schmitz ML, et al. Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5 %. *Stroke* 2015; 46: 98–101.
- Scheel M, Malkowsky C, Klingebiel R, et al. Magnetic resonance imaging in transient global amnesia. Lessons learned from 198 cases. *Clin Neuroradiol* 2012; 22: 335–40.
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur transienten globalen Amnesie: <https://dgn.org/leitlinien/030-083-transiente-globale-amnesie-2017/> [Zugriff am 06.02.2021].
- Bartsch T, Alfke K, Stingle R, et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain* 2006; 129: 2874–84.
- Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 2006; 129: 1640–58.
- Bouma HK, Labos C, Gore GC, et al. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol* 2016; 23: 455–63.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007–11.
- Lanzone J, Ricci L, Assenza G, et al. Transient epileptic and global amnesia: real-life differential diagnosis. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 205–11.
- Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 2005; 5: 669–76.
- Tassinari CA, Ciaramatori C, Alesi C, et al. Transient global amnesia as a postictal state from recurrent partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 882–5.
- Deisenhammer E. Transient global amnesia as an epileptic manifestation. *J Neurol* 1981; 225: 289–92.
- Eschle D, Wieser HG. Could transient global amnesia be an epileptic phenomenon? *Swiss Arch Neurol Psychiatry* 2009; 160: 73–6.
- Eschle D. Is transient global amnesia a form of non-convulsive status epilepticus? *ACNR* 2019; 18: 7–9.
- Eschle D. Wann ist es (kleine) transiente globale Amnesie? *psychopraxis* 2020; 23: 92–6.
- Werner R, Woehle JC. Prevalence of mimics and severe comorbidity in patients with clinically suspected transient global amnesia. *Cerebrovasc Dis* 2021; 50: 171–7.
- Szabo K, Hoyer C, Caplan LR, et al. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia and its diagnostic implications. *Neurology* 2020; 95: e206–12.
- Michel P, Beaud V, Eskandari A, et al. Ischemic amnesia. Causes and outcome. *Stroke* 2017; 48: 2270–73.
- Güngör Tunçer, Aksay Koyuncu B, Vildan Okudan Z, et al. Vascular ischemia as a cause of transient global amnesia: a patient series. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52: 59–63.
- Cipolotti L, Bird CM. Amnesia and the hippocampus. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 593–8.
- Burkholder DB, Jones AL, Jones DT, et al. Frequent sleep-related bitemporal focal seizures in transient epileptic amnesia syndrome: evidence from ictal video-EEG. *Epilepsia Open* 2017; 2: 255–9.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 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(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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). **Druckfarbe (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:** Oktober 2020. **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 30

Esogno 1 mg bzw. 3 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1 mg bzw. 3 mg Eszopiclon. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenfilm:** Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350; Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132). **Anwendungsgebiete:** Esogno ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise zur kurzfristigen Behandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nur bei schweren Schlafstörungen, wenn die Leistungsfähigkeit des Patienten stark beeinträchtigt oder der Patient einem großen Leidensdruck ausgesetzt ist, angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Zopiclon oder einen der sonstigen Bestandteile; Myasthenia gravis; schwere respiratorische Insuffizienz; schweres Schlafapnoe-Syndrom; schwere Leberinsuffizienz; ältere Patienten die gleichzeitig potente CYP3A4-Hemmstoffe erhalten; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Psycholeptika; Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepin-verwandte Mittel; ATC-Code: N05CF04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10 und 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: 11/2019

Frühzeitige Rezidivblutung, Parese des III. Hirnnervs und shuntpflichtiger Hydrozephalus bei einer Patientin mit angiographisch negativer Subarachnoidalblutung: Case Report, retrospektive Analyse und Review der Literatur

F. Ruiz Navarro, M. Gmeiner, N. Stroh, J. Reichl, A. Gruber

Kurzfassung: Eine 62-jährige Frau wurde mit einer angiographisch negativen Subarachnoidalblutung Hunt & Hess II in unsere Abteilung transferiert. Aufgrund einer progredienten Kopfschmerzsymptomatik erfolgte zwei Tage später eine weitere CT-Bildgebung. Hierbei zeigte sich eine fast vollständig resorbierte Blutung ohne radiologische Auffälligkeiten. Fünf Tage nach dem ikталen Ereignis zeigte sich klinisch die Symptomatik von wiederkehrenden Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, eine rechtsseitige Okulomotoriusparese und Somnolenz vorherrschend. Eine weitere Computertomographie zeigte eine frische subarachnoidale Nachblutung und einen Hydrozephalus. Die Patientin wurde mit einer externen Ventrikeldrainage behandelt. Danach verbesserte sich das Bewusstseinsniveau. Die Kopfschmerzen und die Okulomotoriusparese blieben jedoch bestehen. Zwei weitere computertomographische Angiographien und 2 digitale Subtraktionsangiographien schlossen wiederum eine Blutungsquelle aus. Ein erfolgloses Weaning der externen Ventrikeldrainage führte zur Behandlung mit einem ventrikuloperitonealen Shunt.

Eine retrospektive 7-Jahres-Analyse von Patienten mit kryptogener Subarachnoidalblutung wurde durchgeführt und die Unterschiede zwischen subarachnoidaler Blutung ohne Blutungsquelle mit und ohne typische perimesenzephalale Blutverteilung analysiert.

Ein umfassender Review der Literatur mit klinischer Präsentation, Diagnose, Therapie, Komplikationen und Follow-up wird ebenfalls vorgestellt und diskutiert.

Schlüsselwörter: angiographisch negative Subarachnoidalblutung, frühzeitige Rezidivblutung, retrospektive Analyse, Literaturrecherche

Abstract: Angiogram-negative subarachnoid haemorrhage – case report, retrospective analysis and literature review. A 62-year-old woman was referred to our department with an angiogram negative subarachnoid haemorrhage Hunt and Hess II without bleeding source. Two days later because of progredient headache she underwent a new computer tomography showing an almost totally reabsorbed haemorrhage and no signs of complications. Five days after initial bleeding she pre-

sented recurrent headache, nausea, vomiting, right oculomotor nerve palsy and somnolence. Computer tomography showed a new subarachnoid haemorrhage and hydrocephalus. The patient was treated with external ventricle drainage. Afterwards, the level of consciousness improved. However, the headache and third nerve palsy persisted. Two more computer tomography angiograms and 2 digital subtraction angiographies ruled-out again a bleeding source. Unsuccessful weaning attempts led to treatment with a ventriculoperitoneal shunt.

Additionally, a 7-year retrospective analysis from patients with angiogram negative subarachnoid haemorrhage was conducted and the differences between cryptogenic subarachnoid haemorrhage with and without typical perimesencephalic blood distribution were analyzed.

A comprehensive literature review including clinical presentation, diagnosis, therapy, complications and follow-up are also presented and discussed. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2021; 22 (2): 67–75.

Keywords: angiogram negative subarachnoid haemorrhage, early recurrence, retrospective analysis, literature review

Abkürzungen

CCT – craniale Computertomographie
CTA – computertomographische Angiographie
DSA – digitale Subtraktionsangiographie
EVD – externe Ventrikeldrainage
MRA – Magnetresonanztomographie
SAB – Subarachnoidalblutung
aN-SAB – angiographisch negative SAB
pSAB – perimesenzephalale SAB
non-pSAB – nicht-perimesenzephalale SAB
SPHC – shuntpflichtiger Hydrozephalus
TCD – transkranielle Dopplersonographie
VP-Shunt – ventrikuloperitonealer Shunt

■ Einleitung

Die angiographisch negative oder kryptogene Subarachnoidalblutung (aN-SAB) ist eine SAB, die *per definitionem* keine Blutungsquelle in einer oder mehreren computertomographischen Angiographien (CTA) und/ oder digitalen Subtraktionsangiographien (DSA) aufweist [1–4]. Innerhalb dieser Gruppe gibt es zwei Typen: die perimesenzephalale SAB (pSAB) und die nicht-perimesenzephalale SAB (non-pSAB). Die pSAB hat eine Blutungsverteilung, die unmittelbar vor dem Mittelhirn liegt, mit oder ohne Verlängerung des Blutes zum vorderen Teil der Cisterna ambiens oder zum basalen Teil der sylvischen Fissur. Sie weist keine vollständige Füllung der vorderen interhemisphärischen Fissur und keine Verlängerung zur lateralen sylvischen Fissur auf, sie wird durch eine Absenz der offenen intraventrikulären Blutung charakterisiert und die Cisterna prepontina kann oft die einzige Stelle der Blutung sein [5, 6]. Die non-pSAB weist eine weiterführende Blutverteilung auf als in diesen Arealen.

Trotz der allgemein akzeptierten Annahme, dass Patienten mit einer angiographisch negativen SAB einen besseren klinischen Verlauf aufweisen als aneurysmatische SAB (aSAB), gibt es Unsicherheiten bezüglich der funktionellen Ergebnisse sowie

Eingelangt am: 15.02.2021, angenommen am: 16.02.2021

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: Dr. Francisco Ruiz-Navarro, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neuromed Campus, Kepler Universitätsklinikum, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-mail: Francisco.RuizNavarro@kepleruniklinikum.at

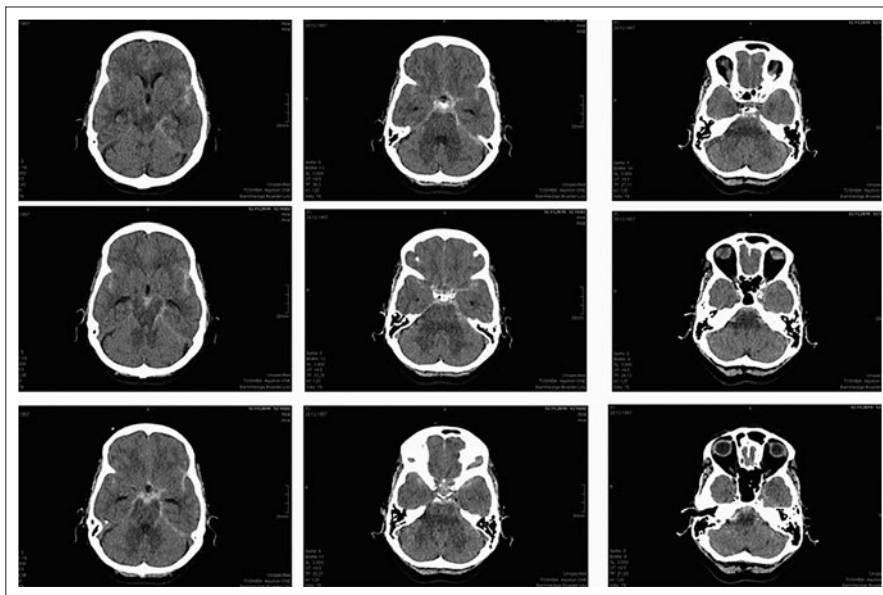


Abbildung 1A: Fallbericht: erste Computer-Tomographie



Abbildung 1B: Fallbericht: erstes CTA

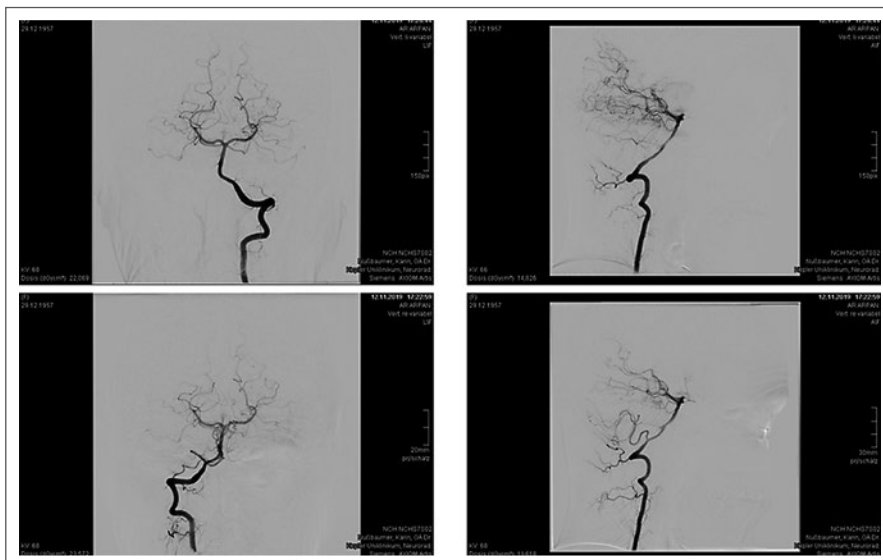


Abbildung 1C: Fallbericht: erste konventionelle Angiographie

Komplikationen [1]. Es ist auch allgemeiner Konsens, dass die pSAB in der Regel einen gutartigen Verlauf als die non-pSAB aufweist und deswegen als eine andere Entität als die non-pSAB gilt [7]. Eine rezidivierende Blutung, Hirnnervenparesen und ein shuntpflichtiger Hydrozephalus (SPHC) scheinen seltene Komplikationen bei aN-SAB zu sein.

Unser Fall berichtet von einer aN-SAB mit Rezidivblutung, Hirnnervenparese und Hydrozephalus. Darüber hinaus präsentieren wir eine retrospektive Analyse mit klinischen und radiologischen Merkmalen von Patienten, die in den letzten 7 Jahren mit einer Diagnose von SAB ohne Blutungsquelle in unserer Abteilung aufgenommen wurden, sowie eine Literaturrecherche zu den Komplikationen.

■ Patienten und Methoden

Fallbericht

Wir berichten über einen einzigartigen Fall einer aN-SAB, bei dem untypische Komplikationen beobachtet wurden.

Retrospektives Studiendesign

Wir führten eine retrospektive Analyse von Patienten mit der Diagnose angiographisch negative SAB durch, die im Zeitraum März 2013 bis März 2020 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie am Kepler Uniklinikum in Linz, Österreich, aufgenommen wurden.

Patientenauswahl

Die Einschlusskriterien umfassten Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit Verdacht auf SAB ohne Blutungsquelle. Die Erstdiagnose erfolgte durch eine Computertomographie (CCT). Anschließend wurde eine CTA oder eine DSA durchgeführt, um eine mögliche Blutungsquelle zu objektivieren. Wenn die Blutungsquelle in mindestens einer Bildgebungsmodalität negativ war, wurden die Patienten in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die kurz nach der Erstbehandlung ohne weitere Detektion einer Blutungsquelle verstorben sind, und Patienten mit bestätigter Blutungsquelle wurden ausgeschlossen.

Datenerhebung

Die demografischen Daten, der klinische Score (Hunt & Hess), die Verteilung der Blutung und die Art der Therapie wurden aus klinischen Aufzeichnungen

und Operationsberichten erhoben. Die Informationen wurden in einem Fallberichtsformular und anschließend in einer anonymisierten Datenbank erfasst.

Statistische Analyse

Die deskriptive Analyse und statistische Inferenz wurden mit der statistischen Software IBM SPSS Version 24 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Die Patienten wurden entweder der pSAB-Gruppe oder der non-pSAB-Gruppe zugeordnet. Alle Patienten mit einer negativen DSA, die über die etablierten radiologischen Kriterien der Blutverteilung hinausgehen, wurden der non-pSAB-Gruppe zugeordnet [1, 2]. Die Verteilungsunterschiede einer abhängigen (pSAB / non-pSAB) zu einer unabhängigen Variablen (demografisch und klinisch) wurden durch den Chi-Quadrat-Test, den exakten Test nach Fisher und den Mann-Whitney-U-Test beurteilt. Um die Differenz der Mittelwerte zwischen zwei Gruppen (pSAB / non-pSAB) zu untersuchen, verwendeten wir den T-Test für unabhängige Proben. Um die Homogenität der Abweichungen zu beurteilen, wiederholten wir den Levene-Test.

Review der Literatur

Es erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche mit besonderem Fokus auf die Komplikationen nach aN-SAB. Ergänzend haben wir auch die repräsentative Literatur durchgesehen, um Pathophysiologie, klinische Darstellung, Diagnose, Komplikationen und Behandlung zu diskutieren.

Die veröffentlichte Literatur wurde mit den gängigen Standard-Protokollen unserer Abteilung verglichen.

Ergebnisse

Fallvorstellung

Während der Gartenarbeit verspürte eine 62-jährige Patientin plötzlich Vernichtungskopfschmerzen mit Nackensteifigkeit, eine linksseitige periorale Dysästhesie und Diplopie. Die Vorgeschichte war unauffällig, mit Ausnahme einer kontrollierten arteriellen Hypertonie. Die initiale CCT im örtlichen Spital zeigte eine SAB zentriert ventral zum Pons und dem Mittelhirn mit Ausdehnung in die basalen und suprasellären Zisternen mit minimaler Dehnung im basalen Teil der linken sylvischen Fissur

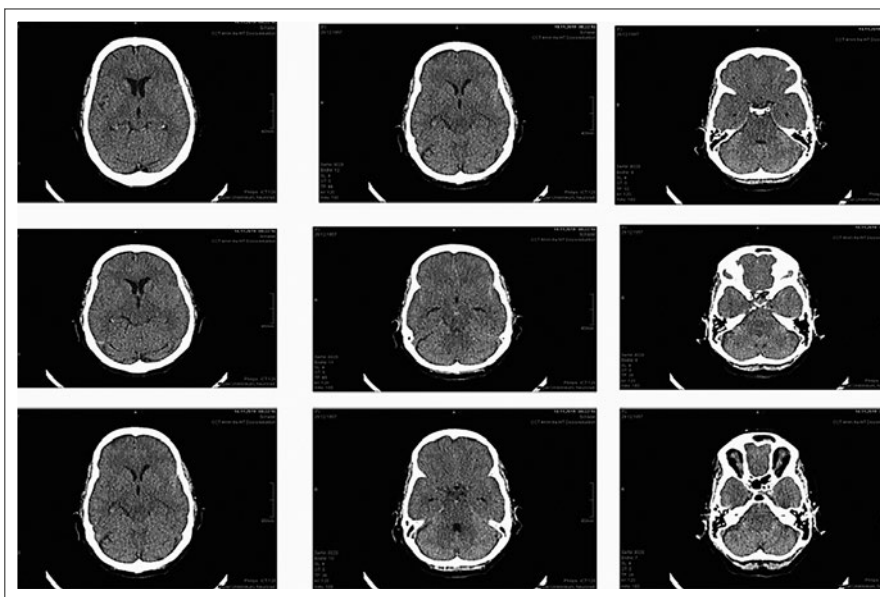


Abbildung 2: Fallbericht: Computertomographie nach 2 Tagen

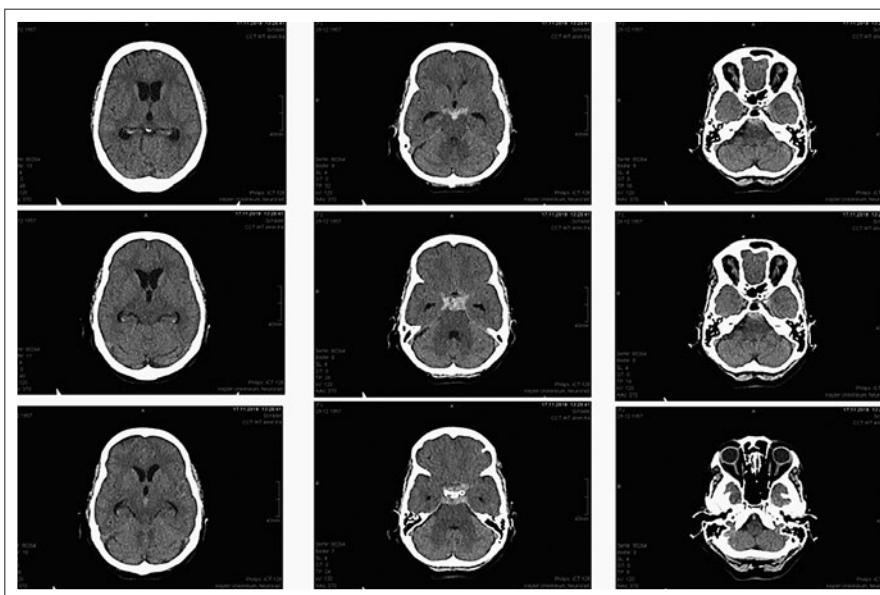


Abbildung 3: Fallbericht: Computertomographie – Rezidiv (Tag 5)

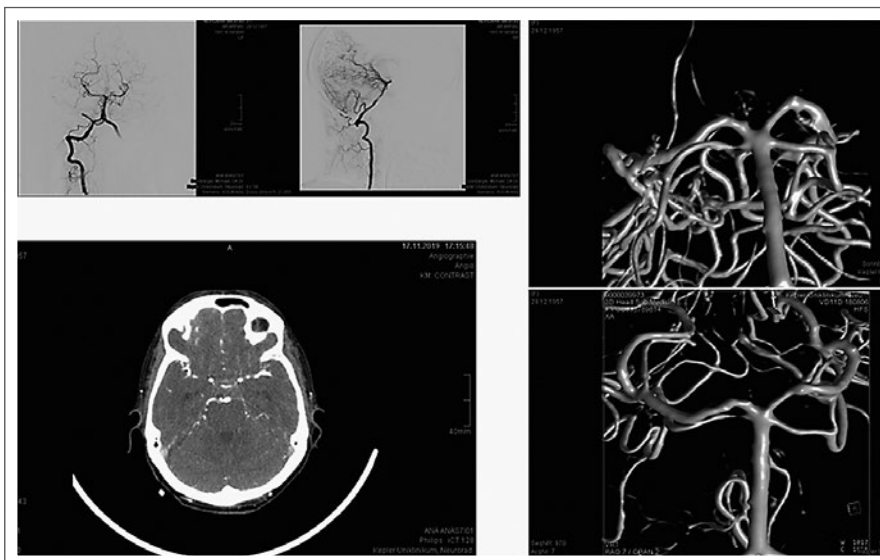


Abbildung 4: Fallbericht: CTA und DSA nach Rezidiv

und in der linken lateralen sylvischen Fissur, ohne intraventrikuläre oder intrazerebrale Blutungsanteilen (Abbildung 1A). Die CTA zeigte keine Blutungsquelle (Abbildung 1B).

Die Patientin wurde in unsere neurochirurgische Abteilung mit der Arbeitsdiagnose einer angiographisch negativen SAB transferiert. Bei der Aufnahme hatte die Patientin immer noch starke Kopfschmerzen, mit einem GCS von 15, stabilen Vitalparametern und keine Hirnnervenfunktionsstörungen. Es erfolgte eine 4-Gefäß-DSA, die keine Blutungsquelle oder venöse Anomalien aufwies (Abbildung 1C).

Zwei Tage nachher klagte die Patientin über anhaltende Kopfschmerzen, ohne zusätzliche neurologische Defizite. Eine neuerliche CCT wurde durchgeführt (Abbildung 2). Diese zeigte eine fast vollständige Blutresorption ohne Anzeichen anderer Anomalien.

Am 5. Tag nach klagte die Patientin über wiederkehrende Kopfschmerzen, diesmal begleitet von einer Diplopie, rechte Mydriasis und rasch fortschreitende Vigilanzverminderung. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine sofortige neuerliche CCT-Bildgebung, welche eine neue Blutung mit einer Verteilung in der Pentagonzisterne, den interpedunculären und den pontinen Zisternen, sowie eine Erweiterung des Ventrikelsystem zeigt (Abbildung 3).

Die Patientin wurde primär einer EVD-Implantation unterzogen und nach einer nicht erforderlichen Weaning-Phase wurde die Indikation zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt) gestellt. In weiterer Folge wurden nach klinischer Stabilisierung eine neuerliche CTA und DSA durchgeführt. Es zeigten sich wiederum keine Gefäßanomalien (Abbildung 4).

Die Patientin konnte 31 Tage nach dem Primäreignis mit einem regelrecht drainierenden VP-Shunt und abgesehen von leichten Kopfschmerzen und einer persistierenden partiellen Okulomotoriusparese nach Hause entlassen werden.

■ Retrospektive Analyse

Demographie

Insgesamt wurden 173 Patienten miteinbezogen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $55,1 \pm 11,7$ Jahre (25–85 Jahre). Insgesamt waren 49,7 % weiblich und 50,3 % männlich. Die Altersverteilung weist einen signifikanten Unterschied auf (pSAB 52,8 Jahre / non-pSAB 58,1 Jahre; $p = 0,004$). Die Geschlechterverteilung hatte auch einen signifikanten Unterschied (pSAB-Gruppe 45 (45,4 %) Frauen / 41 (55 %) non-pSAB-Gruppe; $p = 0,025$).

Klinische Darstellung

Die pSAB-Gruppe hatte einen medianen „Hunt & Hess Score“ von I (Interquartilsabstand = I; range I–IV), ähnlich der non-pSAB-Gruppe mit einem Median von I (Interquartilsabstand = I, range I–IV).

Komplikationen (Tabelle 1)

Eine EVD wurde bei 25 (14,5 %) Patienten durchgeführt und nur 4 (2,3 %) Patienten erhielten eine permanente Liquor-

Tabelle 1: Komplikationen

Komplikationen	pSAB	non-pSAB	p-Wert
Vasospasmus	11 (11 %)	10 (13,7 %)	0,37
EVD	8 (8,08 %)	17 (22,9 %)	0,015

ableitung. 8 (8,08 %) Patienten in der pSAB-Gruppe und 17 (22,9 %) in der non-pSAB-Gruppe haben einen akuten Hydrozephalus entwickelt, der eine EVD-Implantation erforderte ($p = 0,015$). Hinsichtlich SPHC wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet: 0 (0 %) pSAB-Gruppe vs. 4 (5,4 %) non-pSAB-Gruppe; $p = 0,20$; und auch nicht in Bezug auf Vasospasmen: 11 (11 %) pSAB vs. 10 (13,7 %) non-pSAB; $p = 0,37$.

Blutungsquelle

Alle Patienten wurden mindestens einer komplementären neuroradiologischen Gefäßdarstellung unterzogen, um eine vaskuläre Pathologie im Laufe des Krankenhausaufenthalts auszuschließen. Insgesamt wurden 8 (4,6 %) Patienten einer CTA unterzogen, 111 (64,2 %) Patienten einer DSA, 2 (1,15 %) Patienten einer Magnetresonanztomographie (MRA), 49 (28,3 %) einer DSA und einer CTA, 1 (0,57 %) Patient einer CTA und einer MRA und 2 (1,15 %) Patienten einer DSA und einer MRA. Bei 6 Patienten (pSAB 4 [4 %] / non-pSAB 2 [2,7 %]; $p = 0,64$) wurde ein Aneurysma oder eine anderweitige Gefäßanomalie diagnostiziert, jedoch nicht als Blutungsquelle ursächlich betrachtet.

Eine zweite neuroradiologische Gefäßdarstellung, nach der akuten Phase, wurde innerhalb von 7 Tagen bis 6 Monaten bei 138 (79 %) der Patienten durchgeführt, um eine Blutungsquelle auszuschließen. Von den anfänglich inzidentell suspektierten Aneurysmen blieben nur 3 (3 %) in der pSAB-Gruppe und 1 (1,3 %) in der non-pSAB-Gruppe als definitive Diagnose über. Zusätzlich zeigten noch 2 (2 %) Patienten in der pSAB-Gruppe ein Aneurysma, das in der ersten diagnostischen Bildgebung unerkannt blieb (kein Patient in der non-pSAB-Gruppe) ($p = 0,78$).

Die dritte Kontrolle erfolgte bei 10 (5,7 %) Patienten, bei denen sich keine Aneurysmen zeigten.

Review der Literatur

Eine Literaturrecherche wurde durchgeführt und relevante Publikationen mit besonderem Fokus auf die drei Komplikationen, die bei unserer Patientin aufgetreten sind, wurden gewählt.

Es wurden nur 5 Fälle einer frühen Rezidivblutung und 6 Fälle einer langfristigen Rezidivblutung (nach 30 Tagen bis 12 Jahren) berichtet [8–17]. Von den fünf frühen Rezidiven erreichte nur einer alle Charakteristiken eines pSAB-Rezidivs mit einem typischen gutartigen Verlauf unter konservativer Behandlung [9].

Wir fanden heraus, dass frühere Publikationen eine variable Inzidenz von Hydrozephalus in aN-SAB zwischen 14 % und 35 % beschrieben [7, 16, 18–20]. In den meisten Fällen konnte

der Hydrozephalus mit einer temporären EVD-Anlage ausreichend therapiert werden und bei nur 1 bis 13 % der Fälle war eine permanente Shuntanlage notwendig [4, 18, 21–24].

In Bezug auf Hirnnervenpareisen sind die Fälle praktisch anekdotisch, mit nur 16 in der Literatur beschriebenen Fällen [21, 25–27].

■ Diskussion

Pathophysiologie und Ätiologie

Die genaue Blutungsquelle und Ätiologie von aN-SAB ist noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion. Eine gängige Theorie ist, im Gegensatz zur typischen aneurysmatischen SAB (aSAB), die einer venösen Blutung, Mending et al. analysierten 9 Studien mit insgesamt 224 Patienten [21]. Sie deuteten darauf hin, dass eine venöse Hypertonie entweder direkt oder indirekt eine Blutung induzieren könnte. Die beschriebenen direkten Mechanismen umfassen die Stenose der Vena Galeni am Sinus rectus, eine Sinusvenenthrombose, eine Venulitis mit anschließender Thrombose und eine spinale durale arteriovenöse Fistel. Zu den indirekten Mechanismen gehört eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks, der zu einer Blockierung der venösen Rückkehr durch die Jugularvene bei körperlicher Anstrengung führt.

Van der Schaaf et al. fanden heraus, dass etwa 50 % der Patienten mit aN-SAB mindestens eine Hemisphäre mit einer primitiven Variante des venösen Systems haben, die nicht in die Vena Galeni abfließt, verglichen mit nur 19 % bei Patienten mit aSAB. Darüber hinaus fanden sie heraus, dass bei aN-SAB-Patienten die Blutung einseitig und ipsilateral zum rudimentären Venensystem war [30].

Eine weitere Studie fand einen signifikanten Unterschied in der Anatomie des Rosenthal-Basalvenen-Abflusses zwischen aSAB und aN-SAB. Sie beschrieben statistisch signifikant kleinere Rosenthal-Basalvenendurchmesser bei Patienten mit aN-SAB [28]. Cremers et al. veröffentlichten einen Vergleich des zerebralen Blutflusses zwischen den beiden Gruppen (aSAB und aN-SAB), der ergab, dass die aN-SAB-Gruppe einen höheren zerebralen Blutfluss aufweist, was auf eine nicht-arterielle Ätiologie hindeutet [29].

Matsuyama T. et al. haben in Gegensatz dazu eine arterielle Blutungsquelle vorgeschlagen. Sie fanden heraus, dass das perimesenzephalische Blutungsmuster bei rupturierten Aneurysmen der Arteriae perforantes, bei einer Arteria basilaris-Dissektion, bei Kavernomen und bei transitorischen Mikroaneurysmen der Arteria basilaris zu finden ist [21].

Weiterführende Studien sind sicherlich erforderlich, um die Ursachen benennen und in der Folge die diagnostischen und therapeutischen Algorithmen verbessern zu können.

Was unseren Fallbericht betrifft, wurden keine arteriellen oder venösen Anomalien gefunden. Innerhalb unserer retrospektiven Analyse zeigten nur 5 % der Patienten innerhalb der pSAB-Gruppe ein Aneurysma, das als co-inzidentell oder *de novo* zu interpretieren war, und keine Auffälligkeiten im venösen System.

Rezente Daten deuten darauf hin, dass die klassischen Risikofaktoren für aSAB wie arterielle Hypertonie, Tabakkonsum oder Belastungsaktivität bei der aN-SAB eine untergeordnete Rolle spielen [21]. Andere Faktoren für aN-SAB wie Diabetes, Adipositas, venöse Hypertonie bleiben kontrovers. In unserem Fallbericht wurden außer einer therapierten arteriellen Hypertonie keine Risikofaktoren gefunden. Bei aN-SAB bleibt es jedoch ein fragwürdiger Risikofaktor.

Klinische Darstellung und Komplikationen

Die anfängliche Kombination von Symptomen, die Vernichtungskopfschmerzen und Diplopie bei einer ansonsten gesunden Person einschließen, sollte eine SAB als Differentialdiagnose berücksichtigen.

Konkret erfolgt die Darstellung einer aN-SAB in der Regel mit einer milden Symptomatik und einem komplikationslosen Verlauf. Daher wird akzeptiert, dass sie im Rahmen der Krankheitsdefinition immer einen gutartigen Verlauf hat [30–32].

Wie jedoch in unserem Fallbericht und anderen Fällen, die in unserer retrospektiven Analyse berücksichtigt wurden, beschrieben, können, unabhängig von der Verteilung des Blutes in der CCT, Komplikationen auftreten.

Rezidivblutung

Die Inzidenz von Nachblutungen bei aN-SAB ist sehr gering mit einem gepoolten Risiko von 3 % bei pSAB und 6 % bei non-pSAB [1]. Eine rezent durchgeführte systematische Review- und Metaanalyse mit mehr als 1.200 Patienten mit pSAB ergab nur 3 Fälle von Nachblutungen [21]. Davon war nur eine ausreichend dokumentiert, um als pSAB-Rezidiv katalogisiert zu werden. Der Patient erhielt 3 Tage nach der Anfangsblutung intravenöses Aspirin zur Behandlung eines akuten Koronarsyndroms. Darüber hinaus wurde ein Aneurysma der Arteria cerebri media (MCA) vermutet, das nicht durch weitere neuroradiologische Bildgebungen abgeklärt wurde [17]. Bei einem weiteren Fall war vermutlich ein Aneurysma der Arteria basilaris die ursächliche Blutungsquelle. Aufgrund des vorzeitigen Ablebens und der fehlenden Autopsie war eine weitere Abklärung nicht möglich [18]. Der dritte Fall konnte nicht genügend radiologische Untersuchungen vorlegen, um die initiale Blutung und die Rezidivblutung zu bestätigen. Außerdem wurde eine Dysplasie des Terminus der Arteria basilaris gefunden [33].

Eine weitere Publikation beschrieb einen Patienten mit 2 rezidivierenden Blutungen am selben Aufnahmetag. Hier könnte jedoch diskutiert werden, ob es sich dabei um eine Blutungsprogression und nicht um ein echtes Rezidiv handelt – insbesondere da zwischen den Ereignissen kein radiologischer Nachweis einer Resorption oder Begrenzung der anfänglichen Blutung vorliegt [11].

Im Jahr 2019 veröffentlichten Derraz et al. einen Fall eines Rezidives nach 7 Tagen, ohne Risikofaktoren und mit gutem Verlauf [9]. Insgesamt ist diese der einzige Fall einer frühen pSAB-Rezidivblutung.

Als langfristige Rezidivblutungen betrachteten wir alle Fälle mit neuen Blutungen nach 30 Tagen. Wir fanden 6 Fälle, die

in der Literatur dokumentiert sind. Dieselbe systematische Überprüfung und Metaanalyse, wie oben dargestellt, beschrieb einen Langzeit-Rezidivfall [21]. Dies war ein gut dokumentierter Fall eines Patienten mit Rezidiv nach 12 Jahren [14]. Im Jahr 2017 meldeten Hong Y. et al. einen Rezidivfall 30 Tage nach der anfänglichen Blutung [10]. In diesem Fall hatte der Verlauf der Nachblutung keine Komplikationen. Reynolds et al. berichteten 2011 von einem Fall eines 62-jährigen Patienten, der 5 Monate nach der initialen Blutung mit gutartigem Verlauf eine Rezidivblutung erlitt [15]. Ein Rezidivfall nach 31 Monaten wurde ebenfalls beschrieben, jedoch zeigte die initiale CCT kein Blut im Zisternensystem und es wurden keine Details zur Lumbalpunktion angegeben, weshalb wir dies nur als Verdachtsfall betrachteten [13]. Ein Rezidiv nach 8 Jahren wurde von Malhotra et al. im Jahr 2016 bei einem hypertensiven und diabetischen Patienten berichtet, der zum Zeitpunkt des Rezidivs ebenfalls eine koronare Herzkrankheit entwickelte und unter Aspirinbehandlung stand. Der Verlauf war gutartig [12]. Schließlich hatte der von Derraz et al. 29 Monate nach dem ersten pSAB vorgelegte Fall einen ereignislosen neurologischen klinischen Verlauf [9]. Insgesamt wurden 5 gut dokumentierte Fälle eines Langzeitrezidivs gefunden.

In unserer retrospektiven Analyse bei 173 Patienten fanden wir nur eine frühe Rezidivblutung. Wir fanden heraus, dass 2 % der Patienten in der pSAB-Gruppe innerhalb von 6 Monaten ein initial nicht-diagnostiziertes bzw. *De novo*-Aneurysma hatten, allerdings nicht an einer potentiell pSAB verursachenden Lokalisation. Für zukünftige Diskussionen muss das Risiko einer auftretenden *De novo*-Aneurysmabildung und -ruptur und Nachblutung bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden.

Hydrozephalus

Der symptomatische Hydrozephalus gilt als Vergrößerung des Ventrikelsystems mit einer begleitenden Vigilanzminderung, die eine Liquorableitung erfordert [34, 35]. Bei den meisten Patienten mit SAB, die einen posthämorrhagischen Hydrozephalus entwickeln, ist das innerhalb von 24 bis 48 Stunden ab den ersten Symptomen offensichtlich. Nach früheren Publikationen wird das bei 14–17 % der Patienten mit aN-SAB präsentiert [7, 16, 18, 19, 36]. Die meisten Fälle werden mit einer temporären EVD gelöst. Nur rund 1–10 % der Fälle erfordern einen permanenten Shunt [4, 18, 21, 22, 24, 37].

In unserer retrospektiven Analyse stellten wir fest, dass 14,5 % der Patienten eine EVD bei akutem Hydrozephalus benötigten. Beim Vergleich der beiden Gruppen benötigten 8 % in der pSAB-Gruppe und 22 % in der non-pSAB-Gruppe eine EVD, mit einer statistischen Signifikanz ($p = 0,015$). Dieser statistisch signifikante Unterschied unterstützt frühere Publikationen, die davon ausgehen, dass pSAB und non-pSAB völlig unterschiedliche Darstellungen haben, um sie als verschiedene Entitäten zu betrachten. Wir müssen jedoch betonen, dass immer noch 8 % der Patienten mit pSAB einen akuten Hydrozephalus entwickeln, der eine rasche chirurgische Behandlung mit EVD erfordert und daher klinisch relevant ist. Ein SPHC wurde nur bei 2,3 % unserer Patienten beobachtet. Daher scheint eine engere klinische und schließlich radiologische Überwachung bei diesen Patienten angemessen zu sein.

In früheren Publikationen wurde beschrieben, dass der klinische oder radiologische zerebrale Vasospasmus sowie Antikoagulation, diffuse Blutverteilung, intraventrikuläre Blutungen oder ein hoher „Hunt & Hess Score“ Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hydrozephalus seien [36]. Bei unserer Patientin wurde nach der zweiten Blutung kein akutes MRT zum Ausschluss eines Vasospasmus durchgeführt. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) war jedoch jederzeit im Normalbereich. Die weitere retrospektive Analyse zeigte insgesamt keinen Zusammenhang zwischen Vasospasmus und Hydrozephalus (Daten nicht dargestellt).

Weiters hat die Patientin nur zwei Risikofaktoren, die in der Literatur für die Entwicklung eines SPHC vorgeschlagen wurden: niedermolekulares Heparin (40 mg /Tag Thromboseprophylaxe) und Hunt & Hess III zum Zeitpunkt der erneuten Blutung [37]. Kang et al. kamen nach einer retrospektiven Studie mit 105 Patienten zu dem Schluss, dass das größere Risiko, einen SPHC nach aSAB mit diffuser Blutung zu entwickeln, durch das Zisternen-Blutvolumen und nicht durch eine Ventrikulomegalie besteht. Diese These muss durch weitere volumetrische Studien und speziell bei pSAB bestätigt werden [38]. In Bezug auf unsere Patienten wurde keine volumetrische Analyse des Zisternenblutes durchgeführt. Wir sind jedoch der Ansicht, dass die volumetrische Analyse mit ergänzender Forschung ein zuverlässiges Instrument sein könnte, um einen SPHC vorherzusagen, wie es bei Patienten mit aSAB vorgeschlagen wurde [39, 40]. Daher kann die Volumenmessung letztendlich die Entwicklung von Komplikationen besser vorhersagen als das aktuelle qualitative (Blutverteilungs-) Kriterium.

Vasospasmus

In einer retrospektiven Studie untersuchten Walcott et al. 138 Patienten mit einer kryptogenen SAB bei denen ein radiographischer Vasospasmus vorlag. In dieser Untersuchung waren 8,6 % mit einer pSAB und 20,6 % mit einer diffusen SAB. Kein Patient innerhalb der pSAB-Gruppe und 6 von 14 Patienten innerhalb der Gruppe mit diffusem Muster hatten klinische Konsequenzen [41]. Andere Gruppen beschrieben zwischen 9 und 49 % des radiologischen Vasospasmus, insbesondere zwischen dem 4. und 15. Tag bei pSAB-Patienten [22, 42]. Eine Gruppe veröffentlichte sogar einen Patienten mit pSAB und Vasospasmus, der mehrere endovaskuläre Eingriffe benötigte [43].

Ein Vasospasmus war in unserem Fallbericht nicht vorhanden. Wir sahen allerdings in unserer retrospektiven Analyse, dass 21 (12,1 %) Patienten einen Vasospasmus zeigten, 11 % innerhalb der pSAB-Gruppe und 13,7 % innerhalb der non-SAB-Gruppe ($p = 0,37$). In allen Fällen hatte der Vasospasmus eine klinische Relevanz. Dies stellte natürlich in Frage, dass pSAB im Vergleich zu kryptogenem non-pSAB einen gutartigen Verlauf haben. Eine regelmäßige Überwachung mittels TCD-Messungen während des Krankenhausaufenthalts könnte unterstützend sinnvoll sein.

Hirnnerven-Paresen

Der Nervus oculomotorius kann an verschiedenen Stellen vom Mesenzephalon bis zum neuromuskulären Übergang gereizt oder geschädigt werden. Eine Reizung oder Läsion auf Höhe des Subarachnoidalraums, speziell in der interpedunculären Fossa, vor dem Eintritt in den Sinus cavernosus, kann eine

okulomotorische Lähmung mit oder ohne Pupillenbeteiligung hervorrufen. Eine fixierte Pupille kann durch eine Beschädigung der Pupillenfasern im Rahmen eines ischämischen Prozesses hervorgerufen werden, entweder durch Kompression (Tumor, unrupturiertes Aneurysma) oder im Falle einer SAB durch Reizung des im Subarachnoidalraum gesammelten Blutes [44]. In unserem Fall kann die partielle Okulomotoriusparese durch die subarachnoidale Reizung des Nervi durch die Blutansammlung erklärt werden.

Im systematischen Review von Mending et al. erlebten nur 9 (6 %) Patienten eine Symptomatik im Zusammenhang mit dem Nervus olfactorius, davon erholten sich 2 von ihnen vollständig [21, 25]. Sechs weitere isolierte Fallberichte über Hirnnervenlähmungen umfassen 5 Fälle einer transienten Okulomotoriusparese [45, 46] und eine transiente Trochlearisparese [26]. Schließlich wurde auch in der Literatur ein Fall einer einseitigen Facialisparese festgestellt [27]. Unsere retrospektive Analyse zeigte keinen Patienten mit dauerhaften Hirnnervenausfällen.

Abgesehen von der Anosmie kann die Progression bei anderen Hirnnervenlähmungen als gutartig und immer mit einer vollständigen Heilung angesehen werden [47]. Dennoch sollte das Auftreten oder Wiederauftreten von Hirnnervenausfällen bei ansonsten asymptomatischen Patienten zu weiteren diagnostischen Tests führen.

Die 3 Komplikationen zusammengefasst:

Die vorliegende Literatur über Rezidivblutungen, SPHC und Hirnnervenausfälle nach aN-SAB ist rar. Unseres Wissens nach ist dies der erste Fallbericht einer aN-SAB mit früher Rezidivblutung, Okulomotoriusparese und SPHC bei einem einzigen Patienten.

■ Diagnostische Aufarbeitung

Initiale Diagnose

Nach den internationalen Empfehlungen sollte ein Patient mit Verdacht auf SAB sofort einer CCT unterzogen werden. Es wurde beschrieben, dass 95 % der anfänglichen CCT mit perimesenzephaler Blutverteilung trotz komplementärem Angiogramm kryptogen bleiben [48, 49]. In anderen Fällen ist jedoch beschrieben, dass zwischen 10 und 16 % der Patienten mit rupturierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation und eines Teils der vorderen Zirkulation ein perimesenzephalisches Blutungsmuster aufweisen und in weiterer Folge eine inakzeptable Rate an Fehldiagnosen darstellen, die zu potentiell tödlichen Komplikationen führen können [33, 50]. Deswegen ist die erste Differentialdiagnose für pSAB eine aSAB. Daher ist mindestens eine CTA oder DSA, unabhängig vom Blutungsmuster, obligatorisch. In unserer retrospektiven Analyse unterzogen sich alle Patienten mindestens einer weiteren angiographischen Bildgebung, um eine Blutungsquelle bei der Ankunft in unserer Klinik auszuschließen.

CTA oder DSA?

Velthuis B. et al. fanden heraus, dass aufgrund der guten Erkennung von vertebrobasilären Aneurysmen in der CTA nach anfänglich kryptogener SAB eine routinemäßige DSA zurückgehalten werden kann [51]. Andere Befürworter isolierter CTA wie Ruigrok Y. M. et al. behaupten, dass eine CTA die

beste Einzeldiagnosestrategie ist und das DSA weggelassen werden kann [52]. Hashimoto et al. und Andaluz et al. berichteten sogar, dass die Spiral-CTA zwischen 7,7 % und 40 % der Aneurysmen in kryptogener SAB detektierte, nachdem ein DSA keine Blutungsquelle aufgedeckt hatte [33, 42].

Andererseits fanden Heit J. et al. heraus, dass eine DSA die vaskuläre Pathologie bei 13 % der Patienten mit CTA-negativer SAB identifiziert [43]. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass unter Fachleuten eine erhebliche Diskrepanz in der CTA-Interpretation für die Aneurysmendetektion besteht [53]. Daher wurde eine bestätigende DSA von mehreren Forschungsgruppen in allen kryptogenen SABs empfohlen.

In unserer retrospektiven Analyse war die am häufigsten durchgeführte Kombination von diagnostischen Modalitäten erwartungsgemäß die CTA, gefolgt von einer DSA (27,6 %). Und die häufigste Einzelstudie war eine DSA bei 111 Patienten (64 %), die meisten von ihnen mit vorheriger CTA im erstversorgenden Krankenhaus. Insgesamt wurden 91,6 % zwei verschiedenen Diagnosetests unterzogen, um die Blutungsquelle auszuschließen. Bei dieser Verteilung der radiologischen Diagnostik wurde bei 3 % der Patienten in der pSAB-Gruppe und 0,5 % in der non-pSAB-Gruppe in der Akutphase eine aneurysmatische Gefäßveränderung diagnostiziert. Diese Formationen wurden nicht als Blutungsquelle angesehen, sondern lediglich als inzidentelle Aneurysmen.

Abschließend sei erwähnt, dass die vorliegende Literatur und unsere oben genannten retrospektiven Analyseergebnisse die Verwendung von CTA und DSA in der akuten Phase bestärken, um somit eine genaue Diagnostik bei Patienten mit pSAB zu gewährleisten. Dennoch ist der beste diagnostische Algorithmus bis heute in Institutionen und Forschungsgruppen umstritten.

Wiederholungsstudien zum Ausschluss einer Blutungsquelle

In einigen Fällen können nach der Resorption der Blutung die Gefäßauffälligkeiten erkennbar sein [54]. Bei Befürwortern [42, 50, 55, 56] und Gegnern [51, 52] gleichermaßen bleibt eine zweite, dritte oder vierte CTA oder DSA oder gar beides umstritten.

Potter et al. berichteten nach einer Einzelzentrumsstudie und Metaanalyse mit 298 Patienten nur 1,6 % der nachfolgenden Nachweisrate in der zweiten DSA, was zu dem Schluss führte, dass die Nachbeobachtung mit DSA eine sehr geringe Effizienz aufweist [57]. Bashir et al. 2018 fanden nach retrospektiver Analyse von 74 Patienten mit pSAB und kryptogener non-pSAB heraus, dass nur 1 Patient nach einem ersten negativen Befund in der Nachkontrolle-DSA ein kleines sakkuläres Aneurysma der Arteria choroidea anterior zeigte [58]. Weiters empfehlen sie, die DSA nicht zu wiederholen, wenn die initiale DSA negativ, technisch ausreichend und ohne Hämatom oder Vasospasmus ist. Xu Liang et al. kamen nach der Analyse von 137 Patienten mit kryptogener SAB zu dem Schluss, dass eine wiederholte DSA nur bei Patienten mit non-pSAB durchgeführt werden sollte [59].

Andererseits fanden Andaluz N. und Zuccarello M. bei der weiteren Aufarbeitung nach anfänglich diagnostizierter kryptogener pSAB und non-pSAB eine Rate von 16,3 % positiver

Befunde [33]. Urbach et al. fanden nach Analyse von 122 Patienten mit negativer initialer DSA ein 6 %iges Risiko eines nicht diagnostizierten rupturierten Aneurysmas [50]. Sie kamen zu dem Schluss, dass durch die Nichtdurchführung einer zweiten DSA bei Patienten mit pSAB etwa 2 % der rupturierten Aneurysmen nicht erkannt würden. Wenn die geschätzte Mortalität eines ungesicherten Aneurysmas nach 6 Monaten 50 % beträgt, würde das Weglassen eines zweiten Angiogramms zu Mortalitätsraten von 1 % bei pSAB führen, der geringeren Morbidität und Mortalität einer DSA entgegengestellt. Da pSAB von einigen Autoren als Ausschlussdiagnose betrachtet wird, sollten alle relevanten neuroradiologischen Untersuchungen nach Ablauf der akuten Phase durchgeführt werden [33, 60].

In unserer retrospektiven Analyse fanden wir heraus, dass 79 % der Patienten nach der akuten Phase einer zweiten radiologischen Untersuchung unterzogen wurden, die meisten davon mit einem einzigen CTA. Bei zwei der Patienten in der pSAB-Gruppe und bei keinem Patienten in der non-pSAB-Gruppe konnte ein co-inzidentelles bzw. *De novo*-Aneurysma gefunden werden, das in der ersten radiologischen Befundung nicht offensichtlich war. Daher wurden diese Aneurysmen nicht als Blutungsquelle betrachtet.

Es ist immer noch umstritten, wieviele weitere DSAs oder CTAs benötigt werden, um das Fehlen einer Blutungsquelle zu bestätigen [54, 61–66]. In unserem Fallbericht haben wir beschlossen, insgesamt 3 CTA und 3 DSA durchzuführen. In unserer retrospektiven Analyse unterzogen sich 10 Patienten einer dritten radiologischen Gefäßdarstellung (DSA oder MRA oder CTA). Bei keinem weiteren Patienten konnte ein Aneurysma diagnostiziert werden, das in den ersten beiden Tests nicht erkennbar war.

In einer großen Meta-Analyse von Giordan E. et al. mit fast 15.000 Patienten mit einem rupturierten und nicht-rupturierten vorhergehend diagnostizierten Aneurysma wurde festgestellt, dass 2 % von ihnen innerhalb von 8 Jahren ein *De novo*-Aneurysma entwickelten [67]. Für die weitere Diskussion stellt sich die Frage, ob diese Aneurysmen als co-inzidentell oder *de novo* betrachtet werden sollen, welches Blutungsrisiko sie haben, da sie bereits eine SAB aus einer anderen Blutungsquelle hatten und die Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung unabhängig von der anfänglichen Blutverteilung.

Wir befürworten, wie andere Autoren, die Durchführung mindestens einer diagnostischen Folgeuntersuchung, entweder mit einem zweiten CTA oder einer zweiten DSA. Nach 4 bis 6 Wochen sollte eine Blutungsquelle im Verlauf ausgeschlossen werden [3, 21, 33, 59]. Bei unerwarteten Komplikationen wie Rezidiv, Hydrozephalus oder Vasospasmus empfehlen wir schließlich eine zweite radiologische Gefäßdarstellung vor der Entlassung und schließlich eine dritte, 4 bis 6 Wochen nach der Entlassung.

Einige Gruppen führen routinemäßig ein MRT des Cerebrums und des kraniozervikalen Übergangs durch. Das hat jedoch keinen zusätzlichen Nutzen für den Nachweis einer Blutungsquelle gezeigt. Derzeit führen wir kein routinemäßiges MRT zum Ausschluss einer Blutungsquelle durch.

Behandlung

Die Behandlung nach unvorhergesehenem Verlauf ist in der Regel konservativ, mit besonderer Aufmerksamkeit auf die Schmerzbehandlung und die Kontrolle von Vitalparametern. Die Tatsache, dass fast alle Fälle einen gutartigen Verlauf haben, könnte zu einer Unterschätzung der wenigen Patienten führen, die Komplikationen entwickeln und einer rechtzeitigen und angemessenen Behandlung bedürfen.

Wir empfehlen eine neurochirurgische Beobachtung für mindestens 7 Tage nach dem initialen Blutungsereignis bei einem komplikationslosen Verlauf, unabhängig von der Blutverteilung.

Zukünftige Forschung

Es wurde berichtet, dass zwischen 25 % und 60 % der Patienten Langzeitbeschwerden wie Depressionen, milde Restkopfschmerzen, erhöhte Reizbarkeit, Vergesslichkeit, Müdigkeit und verminderte Ausdauer haben. Auch 17 % der Patienten haben einen frühzeitigen Ruhestand gemeldet [13, 68].

Die Tatsache, dass es ein langfristiges Rezidiv gibt und die meisten von ihnen einen gutartigen Verlauf haben, kann dazu führen, über die Möglichkeit einer rezidivierenden „silent“-pSAB nachzudenken. Darüber hinaus muss auch die Möglichkeit der *De novo*-Bildung eines Mikroaneurysmas in Betracht gezogen werden, die auch im zweiten Ereignis nicht zu sehen ist.

Wir stellen die Hypothese auf, dass „silent“-Mikroblutungen bei einigen Patienten die Ursache für langfristige Symptome sein können. Es besteht die Möglichkeit, dass einige Patienten unterdiagnostiziert bleiben. Klinische Follow-up-Untersuchungen und neuropsychologische Testungen sind sinnvoll, wenn Patienten im Rahmen der ambulanten Kontrolluntersuchungen über die oben genannten Symptome klagen. Bei weiterer Persistenz der Symptomatik könnte eine weitere bildgebende Untersuchung sinnvoll sein.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

- Angiographisch negative subarachnoidale Rezidivblutungen existieren. Daher sollten die Patienten eine angemessene Beratung darüber erhalten.
- Angiographisch negative subarachnoidale Blutungen haben Komplikationen, die chirurgische Eingriffe wie etwa bei einem Hydrozephalus oder Vasospasmus erfordern können. Daher empfehlen wir die Vermeidung der Terminologie „gutartig“ bei dieser Erkrankung und wir empfehlen eine intensivere stationäre Überwachung, insbesondere wenn sich der klinische Status ändert.
- Die Verwendung von mehr als einer Modalität der radiologischen Diagnostik zum Ausschluss der Blutungsquelle in der akuten Phase ist notwendig. Nach der Blutresorption ist noch mindestens eine zusätzliche bildgebende Diagnostik zum Ausschluss einer Blutungsquelle erforderlich.
- Mittelfristige und langfristige Follow-up-Untersuchungen für das *De novo*-Aneurysma, den neuropsychologischen Status und die Lebensqualität sind nach wie vor eine Herausforderung in der Praxis. Weitere Analysen sind diesbezüglich erforderlich.

Dr. Francisco Ruiz-Navarro



Promotion an der Medizinischen Universität Ana-huac, Mexico, 2010. Board Certified by The Educational Commission for Foreign Medical Graduates (ECFMG) USA 2012. Nostrifikation an der Medizinischen Universität Wien 2016. Basisausbildung am Kepler Universitätsklinikum Linz bis 2018. Seit 2018 Assistenzarzt für Neurochirurgie am Neuromed Campus Kepler Universitätsklinikum Linz. Seit 2020 Doktoratstudium Medical Science an der Johannes-Kepler-Universität Linz.

Literatur:

- Mohan M, Islim AI, Rasul FT, et al. Subarachnoid haemorrhage with negative initial neurovascular imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir* 2019; 161: 2013–26.
- Coelho LGBSA, Costa JMD, Silva EIPA. Non-aneurysmal spontaneous subarachnoid hemorrhage: perimesencephalic versus non-perimesencephalic. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2016; 28: 141–6.
- Maslehaty H, Barth H, Petridis AK, et al. Special features of subarachnoid hemorrhage of unknown origin: a review of a series of 179 cases. *Neurol Res* 2012; 34: 91–7.
- Whiting J, Reavey-Cantwell J, Velat G, et al. Clinical course of nontraumatic, nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution experience. *Neurosurgical Focus* 2009; 26: E21.
- Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996; 39: 433–40.
- Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 829–34.
- van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, et al. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1985; 35: 493–7.
- Cho K-C, Kim J-J, Hong C-K, et al. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage after clipping of an unruptured aneurysm. *World Neurosurgery* 2017; 102: 694.e15–694.e19.
- Derraz I, Lefevre P-H, Cagnazzo F, et al. Recurrent bleeding after perimesencephalic hemorrhage: case report and review of the literature. *World Neurosurgery* 2019; 129: 287–91.
- Hong Y, Fang Y, Chen T, et al. Recurrent perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report and review of the literature. *World Neurosurgery* 2017; 107: 877–80.
- Kauw F, Velthuis BK, Kizilates U, et al. Recurrent bleeding after perimesencephalic hemorrhage. *World Neurosurgery* 2017; 108: 990.e17–990.e21.
- Malhotra A, Wu X, Borse R, et al. Should patients be counseled about possible recurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage? *World Neurosurgery* 2016; 94: 580.e17–580.e22.
- Marquardt G. Long term follow up after perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *J Neurol, Neurosurg Psych* 2000; 69: 127–30.
- Rahme R, Vyas NA. Recurrent perimesencephalic subarachnoid hemorrhage after 12 years: missed diagnosis, vulnerable anatomy, or random events? *World Neurosurg* 2015; 84: 2076.e7–11.
- Reynolds MR, Blackburn SL, Zipfel GJ. Recurrent idiopathic perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2011; 115: 612–6.
- Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993; 24: 1403–9.
- van der Worp HB, Fonville S, Ramos LMP, et al. Recurrent perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during antithrombotic therapy. *Neurocrit Care* 2009; 10: 209–12.
- Ildan F, Tuna M, Erman T, et al. Prognosis and prognostic factors in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage. *Surgical Neurology* 2002; 57: 160–5.
- van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249–78.
- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306–18.
- Mending LA, Vergouwen MDI, Laban KG. Perimesencephalic hemorrhage: a review of epidemiology, risk factors, presumed cause, clinical course, and outcome. *Stroke* 2018; 49: 1363–70.
- Rinkel GJ, Wijdicks EF, Ramos LM, et al. Progression of acute hydrocephalus in subarachnoid haemorrhage: a case report documented by serial CT scanning. *J Neurol, Neurosurg Psych* 1990; 53: 354–5.
- Kang P, Raya A, Zipfel GJ, Dhar R. Factors associated with acute and chronic hydrocephalus in nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 24: 104–9.
- Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, et al. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by physical exertion. *Neurologia medico-chirurgica* 2006; 46: 277–82.
- Greebe P, Rinkel GJE, Algra A. Anosmia after perimesencephalic nonaneurysmal hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 2885–6.
- Adachi K, Hironaka K, Suzuki H, et al. Isolated trochlear nerve palsy with perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *Case Reports* 2012; 2012: bcr2012006175.
- Wen H-J, Yang J-S, Li Y-Q. Transient unilateral facial paralysis induced by perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A case report and review of the literature. *Exper Ther Med* 2015; 10: 1541–3.
- van der Schaaf IC, Velthuis BK, Gouw A, et al. Venous drainage in perimesencephalic hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1614–8.
- Cremers CHP, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, et al. Cerebral CT perfusion in patients with perimesencephalic and those with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 183–7.
- Beseoglu K, Pannes S, Steiger HJ, et al. Long-term outcome and quality of life after nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 409–16.
- Goergen SK, Barrie D, Sacharias N, et al. Perimesencephalic subarachnoid haemorrhage: negative angiography and favourable prognosis. *Australas Radiol* 1993; 37: 156–60.
- Greebe P, Rinkel GJE. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1222–4.
- Andaluz N, Zuccarello M. Yield of further diagnostic work-up of cryptogenic subarachnoid hemorrhage based on bleeding pattern on computed tomographic scans. *Neurosurgery* 2008; 62: 1040–6.
- Adams H, Ban VS, Leinonen V, et al. Risk of shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a collaborative study and initiation of a consortium. *Stroke* 2016; 47: 2488–96.
- Chen S, Luo J, Reis C, et al. Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BioMed Research Int* 2017; 2017: 8584753.
- Schuss P, Hadjiathanasiou A, Brandecker S, et al. Risk factors for shunt dependency in patients suffering from spontaneous, non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2019; 42: 139–45.
- Kim S-E, Kim BJ, Cho SS, et al. Incidence of hydrocephalus and shunting in patients with angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: an updated meta-analysis. *World Neurosurg* 2018; 119: e216–27.
- Lee S-H, Park K-J, Park D-H, Kang S-H, et al. Factors associated with clinical outcomes in patients with primary intraventricular hemorrhage. *Med Sci Monit* 2017; 23: 1401–12.
- Yamada S, Nakase H, Park Y-S, et al. Discriminant analysis prediction of the need for ventriculo-peritoneal shunt after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 493–7.
- Pinggera D, Kerschbaumer J, Petr O, et al. The volume of the third ventricle as a prognostic marker for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2017; 108: 107–11.
- Walcott BP, Stapleton CJ, Koch MJ, et al. Diffuse patterns of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage originating from the basal cisterns have predictable vasospasm rates similar to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 795–801.
- Hashimoto H, Iida J, Hironaka Y, et al. Use of spiral computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage in whom subtraction angiography did not reveal cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2000; 92: 278–83.
- Heit JJ, Pastena GT, Nogueira RG, et al. Cerebral angiography for evaluation of patients with CT angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: an 11-year experience. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 297–304.
- Miller NR, Newman R (eds). Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 5. Ed. Lippincott Williams & Wilkins 1998; 1707.
- Abbatemarco JR, Yacoub HA. Isolated cranial nerve-III palsy secondary to perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Case Rep Neurol Med* 2016; 2016: 6319548.
- Reynolds MR, Vega RA, Murphy RKJ, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage associated with a painless, pupillary-involving third cranial nerve palsy: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 1168–71.
- Kollndorfer K, Reichert JL, Brückler B, et al. Self-esteem as an important factor in quality of life and depressive symptoms in anoxia: A pilot study. *Clin Otolaryngol* 2017; 42: 1229–34.
- Schievink WI, Wijdicks EF. Origin of pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: ruptured vein, perforating artery, or intramural hematoma? *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1169–73.
- Schwartz TH, Farkas J. Quadrigeminal non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage – a true variant of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Case Report. Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 95–8.
- Urbach H, Zentner J, Solymosi L. The need for repeat angiography in subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiol* 1998; 40: 6–10.
- Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos LM, et al. Perimesencephalic hemorrhage. Exclusion of vertebrobasilar aneurysms with CT angiography. *Stroke* 1999; 30: 1103–9.
- Ruigrok YM, Rinkel GJ, Buskens E, et al. Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography: A decision analysis. *Stroke* 2000; 31: 2976–83.
- Haider AS, Gottlich C, Khahera A, et al. The importance of catheter angiography in computed tomography angiography-negative subarachnoid hemorrhage. *Cureus* 2017; 9: e1254.
- Cruz JP, Sarma D, Noel de Tilly L. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: when to stop imaging? *Emergency Radiology* 2011; 18: 197–202.
- Canhão P, Falcão F, Pinho e Melo T, et al. Vascular risk factors for perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 1999; 246: 492–6.
- Schievink WI, Wijdicks EF, Piegras DG, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. Additional perspectives from four cases. *Stroke* 1994; 25: 1507–11.
- Potter CA, Fink KR, Ginn AL, et al. Perimesencephalic hemorrhage: yield of single versus multiple dsa examinations – a single-center study and meta-analysis. *Radiology* 2016; 281: 858–64.
- Bashir A, Mikkelsen R, Sørensen L, et al. Non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: When is a second angiography indicated? *Neuroradiol J* 2018; 31: 244–52.
- Xu L, Fang Y, Shi X, et al. Management of spontaneous subarachnoid hemorrhage patients with negative initial digital subtraction angiogram findings: conservative or aggressive? *BioMed Research Int* 2017; 2017: 2486859.
- Ausman JI. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: what is it? what are we missing? *Surg Neurol* 2002; 57: 211.
- Kalra VB, Wu X, Forman HP, et al. Cost-effectiveness of angiographic imaging in isolated perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 3576–82.
- Kershenovich A, Rappaport ZH, Maimon S. Brain computed tomography angiography scans as the sole diagnostic examination for excluding aneurysms in patients with perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006; 59: 798–802.
- Rouchaud A, Lehman VT, Murad MH, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage is associated with deep cerebral venous drainage anomalies: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 1657–63.
- Galal A, ElSerry T, Aziz M. Is catheter diagnostic cerebral angiography still essential for patients with spontaneous perimesencephalic subarachnoid hemorrhage and negative computed tomography angiogram? *Neurosurgery* 2016; 63 (Suppl 1): 188 (abstr. 307).
- Kumar R, Das KK, Sahu RK, et al. Angio negative spontaneous subarachnoid hemorrhage: Is repeat angiogram required in all cases? *Surg Neurol Int* 2014; 5: 125.
- Mortimer AM, Appelman AP, Renowden SA. The negative predictive value of CT angiography in the setting of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J NeuroIntervent Surg* 2016; 8: 728–31.
- Giordan E, Lanzino G, Rangel-Castilla L, et al. Risk of de novo aneurysm formation in patients with a prior diagnosis of ruptured or unruptured aneurysm: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2018; 131: 14–24.
- Madureira S, Canhão P, Guerreiro M, et al. Cognitive and emotional consequences of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2000; 247: 862–7.

Wirbelsäulenchirurgischer Alltag in Zeiten von COVID-19

A. Abramovic, C. Thomé, S. Hartmann

Kurzfassung: *Einleitung:* Die Corona-Pandemie hat sich zum markantesten Ereignis des Jahres 2020 entwickelt und sowohl die Gesellschaft als auch die Politik vor große Herausforderungen gestellt. Viele chirurgische Abteilungen mussten mit mehr oder minder vagen Empfehlungen umstrukturiert werden, um für den befürchteten Ansturm von COVID-Patienten gewappnet zu sein. Diese Arbeit dient der Erfassung des wirbelsäulenchirurgischen Alltages während der Corona-Pandemie.

Patienten & Methoden: Ein Online-Fragebogen mit 32 Fragen zum beruflichen und privaten Alltag wurde während des ersten Lockdowns an Mitglieder von neurochirurgischen und wirbelsäulenchirurgischen Gesellschaften im DACH-Raum versandt.

Ergebnisse: Der berufliche Alltag gestaltete sich bei einem Großteil der Befragten sehr ähnlich. Ambulanzen wurden auf ein Minimum reduziert und durch telemedizinische Betreuung ersetzt. Abteilungsinterne Meetings wurden stark reduziert und die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wurden in „Split-Teams“ geteilt. Das operative Programm wurde in der DACH-Region sehr unterschiedlich organisiert. 92 % der Befragten berichteten, dass semi-akute oder akute Eingriffe verschoben worden sind und 6 % der Befragten konnten nur Notoperationen durchführen.

Conclusio: Trotz fehlender Leitlinien und der sich nahezu täglich ändernden politischen Vorgaben und Entscheidungen zeigten viele Abteilungen im DACH-Raum sehr ähnliche Handlungsabläufe zur Eindämmung nosokomialer Infektionen und Vorbereitung für den Ansturm von COVID-Patientinnen und Patienten. Der Ressourcenmangel (Mund-Nasen-Schutz, Handschuhe etc.) führte zu einer weiteren Einschränkung des OP-Programmes, um die Hygienemaßnahmen für medizinische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weiter gewährleisten zu können. Im Hinblick auf künftige medizinische Krisen sollte dieses Problem thematisiert und folglich besser organisiert werden.

Schlüsselwörter: Wirbelsäulenchirurgie, COVID-19, Lockdown, operatives Programm

Abstract: Spine surgery during COVID-19.

Introduction: The COVID-19 pandemic has become the most prominent event of 2020, posing major challenges to both society and politics. Many surgical departments had to be restructured with more or less vague recommendations to be prepared for the feared onslaught of COVID-patients. This work served to capture the daily routine of spine surgery during the Corona pandemic.

Patients & Methods: An online questionnaire with 32 questions about professional and

personal daily life was sent to members of neurosurgical and spine surgical societies in the DACH region during the initial lockdown.

Results: Daily professional life was very similar for a large proportion of respondents. Outpatient clinics were reduced to a minimum and replaced by telemedical care. Intra-departmental meetings were greatly reduced and employees were divided into „split teams“. The operative program was organized very differently in the DACH region. 92% of respondents reported that semi-acute or acute procedures had been postponed, while 6% of respondents were only able to perform emergency surgeries.

Conclusion: Despite the lack of guidelines and almost daily changing policy guidance, many departments in the DACH region demonstrated very similar courses of action to contain nosocomial infections and prepare for the onslaught of COVID-patients. The lack of resources (masks, gloves, etc.) led to a further restriction of the surgical program in order to be able to continue to provide the basic equipment for effective work of medical staff. In light of future medical crises, this problem should be addressed in the future and consequently better organized. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (2): 76–9.**

Keywords: Spine surgery, COVID-19, lockdown, operative program

■ Die Ungewissheit der ersten Welle

Die Corona-Krise hält uns in einigen Teilen der Welt nun seit mehr als einem Jahr fest in Atem [1]. Was anfangs noch einem Sprint ähnelte, entwickelte sich gerade durch das Auftreten des 2. und teilweise 3. Peaks sowie neu aufgetretener Mutationen immer mehr zu einem Marathon, dessen Ende selbst heute noch ungewiss erscheint [2]. Der erste COVID-19-Peak wurde von der Bevölkerung aufgrund der Ungewissheit noch mit einer deutlich höheren Relevanz angesehen. Zu diesem Zeitpunkt kam es bei einer bereits niedrigeren 7-Tages Inzidenz (16.03.2020 [Einführung des ersten Lockdowns]: 7-Tages Inzidenz 16,1; 16.03.2021: 7-Tages Inzidenz 210,7) zur nahezu vollständigen Schließung aller nicht unmittelbar notwendigen Instanzen [3]. Die Bevölkerungsmobilität war im Rahmen der ersten Corona-Welle aufgrund der Angst der Bevölkerung vor einer Infektion deutlich reduziert.

Während internistische Abteilungen zu dieser Zeit bereits mit der zunehmenden Anzahl an COVID-Patienten und der immer größer werdenden Sorge vor der befürchteten Über-

lastung des Gesundheitssystems konfrontiert waren, mussten chirurgische Abteilungen ihr Programm reduzieren, Ambulanzen auf ein Minimum herunterfahren und das Personal für chirurgische Intensivstationen aufstocken. Nur so konnten und können möglichst viele Ressourcen für die Betreuung von COVID-Patienten gewährleistet werden [4–6]. Die Maßnahmen, die in diesen kritischen Tagen innerhalb der Kliniken getroffen wurden, basierten mehr auf „eminence-based medicine“ als auf „evidence-based medicine“, wodurch sich auch der Kurs der COVID-19-Maßnahmen teilweise im Tagesrhythmus auf der Basis politischer Entscheidungen änderte.

Chirurgische Abteilungen werden in Zeiten solcher Krisen in einen Zwiespalt getrieben. Einerseits gestaltet sich eine schrittweise Reduktion des operativen Programmes durch die Verschiebung elektiver Eingriffe sehr pragmatisch, dennoch treten in Folge komplexere Fragen auf: Wie geht man mit COVID-Patienten mit semi-akuter OP-Indikation um? Was passiert bei Patienten mit moderaten neurologischen Defiziten? Wann lässt sich der Patient mit Wirbelsäulenmetastase und drohender Fraktur in das reduzierte OP-Programm integrieren? Wie verhält sich ein infektiöser Patient postoperativ? All diese Konstellationen haben in vielen Abteilungen zu enormen Spannungen geführt, die von der allgemeinen Angst, sich selbst oder nahe Angehörige zu infizieren, weiter angefacht wurde [7, 8].

Eingelangt am: 22.03.2021, angenommen nach Review am: 08.04.2021
Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Anto Abramovic, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: anto.abramovic@i-med.ac.at

■ Erfassung des wirbelsäulenchirurgischen Alltags

Um trotz oder gerade wegen der Unklarheiten während der ersten COVID-19-Welle zukünftig eine bessere Handhabung solcher medizinischer Krisen sicherstellen zu können, wurde eine Online-Fragebogenstudie zur Erfassung des Einflusses der Corona-Pandemie auf wirbelsäulenchirurgische Abteilungen in der DACH-Region (Deutschland, Österreich, Schweiz) initiiert. Es wurden Neurochirurgen, Orthopäden und/oder Unfallchirurgen, die Teil der wirbelsäulen- oder neurochirurgischen Gesellschaften im DACH-Raum sind, eingeladen, 32 Fragen zu den Auswirkungen der Corona-Pandemie auf den beruflichen und privaten Alltag zu beantworten.

So konnte eine detaillierte Auswertung der Situation während des ersten Peaks im März und April 2020 ermöglicht werden. Der Zeitpunkt der Befragung wurde bewusst im April 2020 gesetzt (02. bis 16.04.2020), da sich zu diesem Zeitpunkt sämtliche DACH-Länder im Lockdown befanden. So konnte eine homogenere Befragung gewährleistet werden. Die vermehrte administrative Tätigkeit sowie der starke Zusammenhalt dieser Gesellschaften ermöglichten über 400 Rückmeldungen von Wirbelsäulenchirurgen aus öffentlichen, universitären und privaten Einrichtungen.

■ Der neue chirurgische Alltag

Einer der ersten Schritte zur Beschaffung von zusätzlichen Ressourcen und der Aufrechterhaltung der medizinischen Grundversorgung war die stufenweise Schließung der OP-Säle. Nahezu alle befragten Chirurgen (95 %) gaben eine reduzierte chirurgische Tätigkeit an, welche durch administrative Arbeit und Betreuung von COVID-19-Patienten ersetzt wurde. Die Ergebnisse der Studie zeigten neben der generellen Reduktion des operativen Programmes eine deutliche Variabilität zwischen einzelnen Abteilungen. Während in nahezu der Hälfte der Befragten lediglich elektive OP-Punkte, wie beispielsweise langstreckige Instrumentierungen der Lendenwirbelsäule, verschoben wurden, kam es auf der anderen Seite bei 6 % der Befragten zur nahezu vollständigen Reduktion der operativen Tätigkeit, sodass nur Notfälle versorgt wurden. Weiters zeigte sich in unserer Studie, dass es durch die verhängten Ausgangsbeschränkungen zu einer deutlich reduzierten Anzahl an Patienten mit traumatischen Wirbelsäulenverletzungen kam [9].

Eine ähnliche Vorgehensweise in wirbelsäulenchirurgischen Abteilungen des DACH-Raumes fand sich bei der Verschiebung elektiver Punkte, wie die lumbale Dekompression bei Patienten mit diskreten Beschwerden sowie Wirbelkörperfrakturen ohne fassbare sensomotorische Defizite. Revisionschirurgische Eingriffe sowie spinale Infektionen wurden in den Abteilungen der DACH-Region variabel versorgt. Ähnliche Resultate finden sich in Studien anderer chirurgischer Fachbereiche, was in den meisten Fällen auf die regional unterschiedliche epidemiologische Entwicklung zurückzuführen ist, die eine mehr oder weniger liberale Gestaltung des OP-Programmes erlaubte [10].

Ein weiterer wichtiger Schritt zur Vermeidung nosokomialer Infektionen sowie zur Reduktion des Verbreitungsrisikos war

die Etablierung eines „Split-Team“-Arbeitsalltages, bei der die Mitarbeiter in einem ein- oder zweiwöchigen Rhythmus zwischen Home-Office und Patientenversorgung wechselten. Durch den fehlenden Kontakt zwischen den beiden Arbeitsgruppen konnte somit im Falle einer plötzlichen Infektion in einer der beiden Gruppen dennoch die Patientenversorgung durch Isolation des infektiösen Teams gewährleistet werden [11]. Diese Strategie hat sich nicht nur bei 44 % der Befragten in unserer Studie, sondern ebenso in gefäß- oder allgemein-chirurgischen Abteilungen bewährt [12, 13]. Gerade in chirurgischen Abteilungen, mit teils großen Einzugsgebieten, würde eine Ausbreitung innerhalb der Abteilung rasch zu einer vollständigen Schließung derselben und einer daraus resultierenden, noch höheren Belastung für umliegende Krankenhäuser führen.

■ Der Kampf um die Intensivstationsbetten

Die Debatte um die Anzahl von Intensivstationsbetten und insbesondere die seit Jahren geplante Reduktion derselben ist spätestens seit der Corona-Pandemie zu überdenken. Die rasche Dekompensation SARS-CoV2-positiver Patienten sowie die lange durchschnittliche Liegedauer und die daraus resultierende Bettenknappheit ist einer der primären Gründe, warum eine konstante Re-Evaluation der Infektionszahlen und Anpassung der Maßnahmen im Gesundheitssystem vor allem während der ersten Corona-Welle stattfinden musste. Während der ersten Welle im März 2020 berichteten nahezu drei Viertel der Befragten, eine isolierte COVID-Intensivstation zur Vermeidung der Infektion anderer intensivpflichtiger Patienten eingerichtet zu haben. Verzweifelt wurde versucht, OP-Säle in Reservebetten zu verwandeln, zusätzliche Beatmungsgeräte zu beschaffen und weiteres Personal zur Betreuung der Patienten zu organisieren.

Ein deutlich größeres Problem zeigte sich im DACH-Raum während des ersten Peaks jedoch bei der Beschaffung von persönlicher Schutzausrüstung (PSA). Hier gaben ca. 75 % der Befragten klare Mängel an, wohingegen ein Engpass der Intensivkapazität sowie der Personalmangel nur bei ca. 25 % vorhanden waren. Die Resultate der Befragung zeigten zudem, dass der Mangel an „Non-COVID“-Intensivbetten nahezu zehn Mal höher war als der Mangel an COVID-Intensivbetten. Die Kombination von Bettenreservierung, Personalmangel sowie Mangel an Schutzausrüstung (Mund-Nasen-Schutz, Handschuhe etc.) führte dazu, dass das operative Programm vor allem für die Sicherung der postoperativen intensivmedizinischen Betreuung auf ein Minimum reduziert werden musste [14]. Diese Umstände weisen auf eine suboptimale Organisation und Vorbereitung hin. Auch hier wurde entsprechend reagiert und erste Übersichtsarbeiten zur korrekten Vorbereitung für weitere pandemische Krisen erstellt [15, 16].

■ „Post-COVID“-Engpass

Das Abflachen der ersten Corona-Welle im Mai 2020 wurde gleichermaßen durch einen Anstieg elektiver Operationen und nicht stattgefundener Ambulanztermine abgelöst. Mit teilweiser Lockerung der restriktiven Maßnahmen stellten sich plötzlich vermehrt Patienten mit seit Wochen bestehenden Sympto-

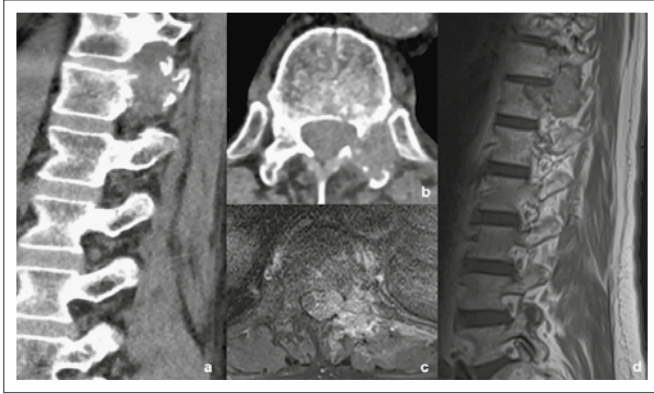


Abbildung 1: Ein 59-jähriger Patient stellt sich mit bilateraler Lumboschialgie sowie Hüftbeuger-Kniestreckerparese jeweils Kraftgrad 2/5 an unserer neurochirurgischen Ambulanz vor. Der Leistenschmerz bestünde bereits seit 2 Monaten, eine orthopädische Vorstellung wurde angesucht, konnte aber aufgrund des Lockdowns nicht stattfinden. Im LWS-CT (a, b) sowie LWS-MRT (c, d) zeigte sich eine suspekta Raumforderung im Pedikel Th12 links mit absoluter Spinalkanalstenose. Ein weiteres Staging-CT zeigte bronchialen Befall, multiple Lymphknotenmetastasen und eine Osteodestruktion im linken Acetabulum. Es erfolgte eine Laminektomie Th12 mit Spondylodese Th10–L1 und anschließender interdisziplinärer onkologischer Behandlung.

men vor, welche den Besuch der Krankenhäuser zunächst aus Angst, eine zusätzliche Belastung für das Gesundheitssystem zu sein, vermieden [17]. Es gab zahlreiche Fälle von Patienten, die sich nach der ersten Corona-Welle in deutlich verschlechtertem Zustand vorstellten, weil sie aufgrund des Lockdowns nicht ambulant untersucht werden konnten oder Sorge vor einer Selbstinfektion hatten (Abb. 1) [18, 19].

Durch die Entwicklung des 2. und 3. Peaks hat sich die Behandlung dieses Andranges umso schwieriger gestaltet. Lediglich 4 % der Befragten schätzten im April 2020 die Dauer der Corona-Pandemie auf 9–12 Monate ein. Alte Fälle mussten reevaluiert werden, da OP-Termine vor der ersten Welle vergeben wurden, diese jedoch mehrere Male verschoben werden mussten und der zeitliche Abstand zwischen Indikationsstellung und tatsächlicher OP nun unter Umständen bei einem Jahr liegt. Eine strukturierte OP-Planung war aufgrund der raschen Entwicklung der Corona-Pandemie im DACH-Raum und der bis dato fehlenden Leitlinien nicht möglich.

Diese Schwachstelle sollte als Ansatz für die Erstellung (über-) regionaler Standards, mit dem Ziel einer effektiven Betreuung elektiver Patienten in Zeiten solcher medizinischer Krisen, dienen. Ein erster Ansatz zur Triage wirbelsäulenchirurgischer Patienten wurde 2020 aus der Arbeitsgruppe um Donnally veröffentlicht [20]. Im weiteren Schritt ist die telemedizinische Betreuung der Patienten mitunter eines der wichtigsten Mittel, um Patienten mit klarer OP-Indikation rasch und effektiv herauszufiltern und die weitere Betreuung ambulant zu organisieren [21–23].

■ Konsequenzen der Corona-Pandemie auf das Privatleben

Trotz penibelster Schutzmaßnahmen und Einhaltung der Vorschriften wurde von Ausbreitungen und abteilungsinternen Clustern berichtet [24, 25]. Insbesondere in Abteilungen mit

direktem Kontakt zu SARS-CoV2-positiven Patienten war die Sorge vor einer Infektion und Übertragung auf nahe Angehörige groß. 65 % der Befragten gaben an, zum Zeitpunkt des ersten Peaks bereits jemanden gekannt zu haben, der an COVID-19 erkrankt war. Ein zu diesem Resultat passendes Ergebnis konnte auch bei der „Awareness“ bezüglich potentieller Infektionsquellen am Arbeitsplatz nachgewiesen werden. 70 % gaben hierbei an, sich vorsichtiger am Arbeitsplatz zu verhalten.

Dem entgegen gestaltete sich die Befragung zum Privatleben variabel. Nahezu die Hälfte gab an, keine zusätzlichen Maßnahmen zum Schutz der Angehörigen zu treffen, andererseits reichten in einem kleinen Teil der Befragten die privat gesetzten Schutzmaßnahmen bis zur Bewohnung eines Zweitwohnsitzes während des Peaks. Die Sorge vor der Infektion naher Angehöriger führte zu einem deutlichen Anstieg psychischer Belastungen während des ersten Peaks im April 2020, dem zunächst wenig Beachtung geschenkt wurde [26]. Zur Aufrechterhaltung der adäquaten Patientenbetreuung, welche primär auf einer gut funktionierenden Organisation des Personals basiert, sollte dieses Thema innerhalb der Abteilung offen angesprochen und ein leichter Zugang zu psychologischer Betreuung während solch einer Extremsituation sichergestellt werden.

Während des ersten COVID-19-Peaks war es den raschen und effektiven Maßnahmen der Politik sowie der guten Compliance der Bevölkerung zu verdanken, dass eine zu schnelle Ausbreitung und die daraus resultierende Überbelastung des Gesundheitssystems verhindert werden konnte. Dank des strengen Lockdowns konnten (Freizeit-) Unfälle deutlich reduziert werden, was letztlich zu einer zusätzlichen Erleichterung für chirurgische Abteilungen führte. Im Schnitt vergaben die Befragten 9 von 10 Punkten bezüglich der Kongruenz mit den politischen Maßnahmen und zeigten große Zufriedenheit mit den gesetzten Schritten während des ersten Corona-Peaks im April 2020.

Überraschenderweise lag der Durchschnitt der Zufriedenheit mit den klinikinternen gesetzten Maßnahmen bei nur 5 von 10 Punkten. Dies spiegelt offensichtlich eine unzureichende Organisation, die während des ersten Peaks in vielen Abteilungen vorherrschte, wider. Die Corona-Pandemie zeigte uns, dass wir gerade in Ausnahmesituationen nur limitierten Zugriff auf effiziente Notfallpläne und Leitlinien haben, die bei der Organisation und Umstrukturierung chirurgischer sowie nicht-chirurgischer Abteilungen unterstützen sollen.

Selbst in Mitteleuropa führen pandemische Krisen zu Zuständen, in denen nicht klar feststeht, wann, wo und mit welchen Mitteln ein Patient mit dringender Indikation operiert werden kann. Ebenso zeigte diese Krise, dass der Begriff eines Patienten mit „akuter Indikation“ nicht klar definiert und somit die Triage erschwert ist. Es benötigt nun eine interdisziplinäre Aufstellung konkreter Leitlinien und Pläne, um zukünftig schneller und effektiver auf solche Krisen reagieren zu können.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Relevanz für die Praxis

Die Ergebnisse der Fragebogenstudie zeigen uns, dass medizinische Krisen auch in hochentwickelten Gesundheitssystemen zu Ressourcenmangel führen, der im schlimmsten Fall eine optimale Patientenversorgung nicht mehr zulässt. Einige der Faktoren, die zu dieser Situation geführt haben, sind mit den nötigen Vorbereitungen vermeidbar und sollten als Ansporn für die Optimierung dieser Arbeitsprozesse für künftige medizinische Krisen oder Pandemien dienen.

Dr. Anto Abramovic



Medizinstudium an der Medizinischen Universität Innsbruck 2014–2020. Seit 2020 Ph.D.-Studium im Fach „Applied Morphology and Regeneration“ an der Medizinischen Universität Innsbruck. Forschungsschwerpunkt: Einfluss reduzierter Knochendichte auf das postoperative Outcome bei Patient*innen nach lumbalen Instrumentierungen der Wirbelsäule (Mentor: Priv.-Doz. Dr. Sebastian Hartmann, PhD).

Literatur:

1. Leung GM, Cowling BJ, Wu JT. From a Sprint to a Marathon in Hong Kong. *N Engl J Med* 2020; 382: e45. doi: 10.1056/NEJMc2009790
2. Fontanet A, Autran B, Lina B, et al (2021) SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 397: 952–4.
3. Richter L et al. Wissen Aktuell: Epidemiologische Parameter des COVID-19-Ausbruchs, Österreich, 2020/2021. <https://www.ages.at/wissen-aktuell/publikationen/epidemiologische-parameter-des-covid19-ausbruchs-oesterreich-2020/2021/> [Accessed 2 Mar 2021].
4. Lancaster EM, Sosa JA, Sammann A, et al. Rapid response of an Academic Surgical Department to the COVID-19 pandemic: implications for patients, surgeons, and the community. *J Am Coll Surg* 2020; 230: 1064–73.
5. Spolverato G, Capelli G, Restivo A, et al. The management of surgical patients during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Surg (US)* 2020; 168: 4–10.
6. Megaloikonomos PD, Thaler M, Igoumenou VG, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on orthopaedic and trauma surgery training in Europe. *Int Orthop* 2020; 44: 16119.
7. Spoorthy MS. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic – A review. *Asian J. Psychiatr* 2020; 51: 102119.
8. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 531–42.
9. Pinggera D, Klein B, Thomé C, Grassner L. The influence of the COVID-19 pandemic on traumatic brain injuries in Tyrol: experiences from a state under lockdown. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01445-7> [online ahead of print].
10. Petersen W, Bierke S, Karpinski K, Häner M. Coronavirus-Pandemie und ihre Auswirkungen auf Orthopädie und Unfallchirurgie: Operationen, Risiken und Prävention? Coronavirus pandemic and its effect on orthopedics and trauma surgery: surgery, risks and prevention? *Knie J* 2020; 2: 1–9. <https://doi.org/10.1007/s43205-020-00052-1>
11. Lim CY, Bohn MK, Lippi G, et al. Staff rostering, split team arrangement, social distancing (physical distancing) and use of personal protective equipment to minimize risk of workplace transmission during the COVID-19 pandemic: A simulation study. *Clin Biochem* 2020; 86: 15–22.
12. Presl J, Weitzendorfer M, Varga M, et al. Surgical strategies during the COVID-19 crisis: The Salzburg concept. *Am J Surg* 2020; 220: 550–2.
13. Ng JJ, Ho P, Dharmaraj RB, et al. The global impact of COVID-19 on vascular surgical services. *J Vasc Surg* 2020; 71: 2182–2183.e1.
14. Søreide K, Hallet J, Matthews JB, et al. Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. *Br J Surg* 2020; 107: 1250–61.
15. Jain NS, Alluri RK, Schopler SS, et al. COVID-19 and spine surgery: a review and evolving recommendations. *Glob Spine J* 2020; 10: 528–33.
16. Vaccaro AR, Getz CL, Cohen BE, et al. Practice management during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Orthop Surg* 2020; 28: 464–70.
17. Pinggera D, Kerschbaumer J, Grassner L et al. Effect of the COVID-19 pandemic on patient presentation and perception to a neurosurgical outpatient clinic. *World Neurosurg* 2021; 149: e274–e280.
18. Chiaravalli S, Ferrari A, Sironi G, et al. A collateral effect of the COVID-19 pandemic: Delayed diagnosis in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28640.
19. Hernigou J, Valcarengi J, Safar A, et al. Post-COVID-19 return to elective orthopaedic surgery – is rescheduling just a reboot process? Which timing for tests? Is chest CT scan still useful? Safety of the first hundred elective cases? How to explain the “new normality health organization” to patients? *Int Orthop* 2020; 44: 1905–13.
20. Donnelly CJ, Shenoy K, Vaccaro AR, et al. Triaging spine surgery in the COVID-19 era. *Clin Spine Surg* 2020; 33: 129–30.
21. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1679–81.
22. Bokolo A Jr. Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic. *J Med Syst* 2020; 44: 132.
23. Calton B, Abedini N, Fratkan M. Telemedicine in the time of Coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60: e12–e14.
24. Wei XS, Wang XR, Zhang JC, et al. A cluster of health care workers with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 54: 54–60.
25. Ariza-Heredia E, Frenzel E, Cantu S, et al. Surveillance and identification of clusters of health care workers with COVID-19: multidimensional interventions at a Comprehensive Cancer Center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; doi: [10.1017/ice.2020.1315](https://doi.org/10.1017/ice.2020.1315) [online ahead of print].
26. Aksoy YE, Koçak V. Psychological effects of nurses and midwives due to COVID-19 outbreak: The case of Turkey. *Arch Psychiatr Nurs* 2020; 34: 427–33.

Strukturierte Kommunikationsstrategien für Angehörigengespräche im Kontext der Organspende

P.-J. May, M. Fischer

Kurzfassung: Gespräche im Grenzbereich zwischen Leben und Tod, sei es im Kontext schwerwiegender, potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen oder im Zusammenhang mit einer Organspende, stellen eine große Herausforderung und Belastung für alle Prozessbeteiligten dar. Deshalb kommen hierbei regelmäßig standardisierte Kommunikationsstrategien für eine individuelle, bedürfnis- und unterstützungsorientierte Begleitung der Angehörigen zur Anwendung.

Unter Nutzung eines nach dem S²PS²-Verfahren entwickelten Fragenkatalogs wurden teilstrukturierte Experteninterviews mit ärztlichen Transplantationsbeauftragten durchgeführt und nachfolgend mittels einer inhaltlich strukturierenden qualitativen Inhaltsanalyse ausgewertet. Anhand der Analyseergebnisse werden die Methoden SPIKES (Kriterien: Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Emotions, Strategy) und VALUE (Kriterien: Value, Acknowledge, Listen, Understand, Elicit family questions) in einer ausschließlich angehörigenzentrierten Anwendung im Kontext der Organspende überprüft.

Als Resultat ergeben sich aufgrund wiederkehrender Gesprächsmuster und förderlicher Strukturmerkmale deutliche Hinweise darauf, dass das SPIKES- und das VALUE-Protokoll in krisenhaften Angehörigengesprächen eine sinnvolle Unterstützung darstellen. Sowohl die qualitativen Untersuchungsergebnisse als auch die aktuelle Literatur betonen jedoch die Notwendigkeit, Gesprächstechniken, wie z. B. SPIKES und VALUE, sorgsam und jederzeit an die einzelfallspezifischen Bedürfnisse und Besonderheiten anzupassen.

Schlüsselwörter: Kommunikationsstrategien, Gesprächsführung, Organspende, Angehörige

Abstract: Structured communication strategies in conversations with relatives in the context of organ donation. Conversations on the borderline between life and death, whether in the context of serious, potentially life-threatening illnesses or in connection with organ donation, represent a great challenge and burden for all

those involved in the process. For this reason, standardised communication strategies are regularly used.

Based on semi-structured expert interviews with medical transplant officers, who are legally required in Germany and who, as hospital staff, play a key role in organ donation in their institutions, the SPIKES and VALUE methodology are reviewed in an exclusively relatives-centred application.

As a result, there are clear indications, based on recurring conversation patterns and conducive structural features, that these protocols are a useful support in crisis-ridden conversations with relatives. However, both the qualitative research results and the current literature emphasise the necessity of carefully adapting conversation techniques, such as SPIKES and VALUE, to the specific needs and characteristics of each individual case. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (2): 80–5.**

Keywords: communication strategies, conversation, organ donation, relatives

■ Einleitung

Engel, ein prominenter Vertreter der biopsychosozialen Medizin, bezeichnet den Dialog als das „mächtigste, umfassendste, empfindsamste und vielseitigste Instrument“ in der gesundheitlichen Versorgung [1]. Hierdurch könne das subjektive Empfinden, der allgemeine und beschwerdespezifische Erfahrungshorizont sowie der Hilfebedarf der Patientinnen und Patienten sowie der Angehörigen ergründet werden. Der gelungene Dialog kann bezüglich eines vertrauensvollen Beziehungsaufbaus und einer Adhärenz gegenüber den Therapiezielen mit einem großen Nutzen für alle Prozessbeteiligten einhergehen, wohingegen ein misslungener Dialog in gleichem Maße schädlich sein kann [2–4]. Besondere kommunikative Herausforderungen ergeben sich vor allen Dingen im Falle lebensbedrohlicher Erkrankungen und Verletzungen [5]. In diesem Zusammenhang werden vielfach die Kommunikationsstrategien SPIKES und VALUE empfohlen, die Kriterien und Merkmale für eine patienten- und angehörigenzentrierte Gesprächsführung beinhalten [6, 7]. Diese Gesprächstechniken wurden bisher überwiegend aus einer primären Patientenperspektive heraus evaluiert und hierbei in einer Gesamtbetrachtung als nützlich bewertet [8–12]. Versorgungssettings mit einer ausschließlichen Angehörigenkommunikation wurden demgegenüber, insbesondere für die SPIKES-Systematik, nicht vertiefend betrachtet.

Gespräche in einem unmittelbaren Zusammenhang mit einer Organspende stellen zweifellos eine große Herausforderung sowohl für die Angehörigen als auch für die gesprächsführenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Krankenhäuser dar. Im Rahmen eines qualitativen Forschungsansatzes werden 10 langjährig erfahrene ärztliche Transplantationsbeauftragte, die in den zirka 1250 deutschen Krankenhäusern, die nach ihrer räumlichen und personellen Ausstattung in der Lage sind, Organentnahmen zu ermöglichen (sogenannte Entnahmekrankenhäuser), gesetzlich vorgeschrieben sind [13], zu den Angehörigengesprächen befragt.

Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse werden zu einem Abgleich mit der SPIKES- und VALUE-Methodik herangezogen, um die Frage zu klären, ob der routinemäßige Einsatz der SPIKES- und VALUE-Methodik in einer reinen Angehörigenkommunikation wissenschaftlich begründet werden kann. Ein Indiz hierfür wäre eine Vergleichbarkeit der einzelnen Prozessschritte der vorgenannten Gesprächstechniken mit den eng am Versorgungsbedarf ausgerichteten Schilderungen der Interviewpartner.

■ Methodik

Es wurden 10 erfahrene ärztliche Transplantationsbeauftragte, nach vorheriger Einholung eines positiven Ethikvotums, im Rahmen teilstrukturierter Experteninterviews zu strukturellen, prozessualen und ethischen Aspekten der Angehörigengespräche im Umfeld einer möglichen Organspende befragt [14]. Die Interviewpartner (3 Ärztinnen, 7 Ärzte) waren ausschließlich als Chef- und Oberärzte in neurologischen, neurochirurgischen, internistischen und anästhesiologischen Fach-

Eingelangt am: 19.02.2021, angenommen nach Überarbeitung am: 20.04.2021
Aus der UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Research Unit für Qualität und Ethik im Gesundheitswesen, Hall in Tirol

Korrespondenzadresse: Dr. med. Peter-Johann May, MA, Krankenhausgesellschaft Nordrhein-Westfalen e.V., D-40237 Düsseldorf, Humboldtstraße 31, E-mail: pmay@kgnw.de

Tabelle 1: Kriterien der SPIKES- und VALUE-Methodik**SPIKES**

- S Setting: geeignetes Umfeld, in dem eine zeitlich flexible, ungestörte und geschützte Kommunikation möglich ist
- P Perception: sich in einfühlsamen Worten nach dem rationalen, irrationalen, emotionalen und psychosozialen Status quo des Gegenübers erkundigen, um sich ein Bild über die aktuelle Lebenswirklichkeit der Gesprächspartner zu machen, die maßgeblich für alle weiteren Schritte ist
- I Invitation: die situative Bereitschaft der Patienten/Angehörigen ergründen, um das mögliche Ausmaß und den Zeitpunkt einer Informationserweiterung, d. h. des Überbringens der schlechten Nachricht in all ihren Facetten, abzuschätzen
- K Knowledge: mit eindeutigen, der Sprache der Angehörigen angepassten und eher wenigen Worten sowie individuell dosierten Informationseinheiten die „schlechte Nachricht“ überbringen, durch Gesprächspausen können die Worte ihre Wirkung entfalten, verstanden und erfüllt werden, obgleich während des gesamten Gesprächs emotionale und rationale Aspekte vielfältig ineinandergreifen, überwiegt in der Knowledge-Phase eher die informativ-rationale Ebene
- E Emotions: die emotionale Reaktion auf die übermittelte Botschaft wahrnehmen, sich nach diesen erkundigen, mit authentischer Empathie reagieren und mögliche Unterstützungsangebote benennen
- S Strategy & Summary-Phase: das weitere Vorgehen planen, Unterstützungsangebote aussprechen (ggf. über den Krankenhausbereich sowie die dort vorhandenen Professionen hinaus)

VALUE

- V Value: respektvolle und empathische Gesprächsführung
- A Acknowledge: vorurteilsfreie Akzeptanz und Würdigung der Gefühle und Einstellungen des Gegenüber
- L Listen: aufmerksames und geduldiges Zuhören
- U Understand: ganzheitliche Sichtweise auf den Gegenüber und interessiertes Nachfragen, das die Gesprächspartner ermutigen soll, über ihre aktuelle krisenhafte Lebenssituation, ihre Vergangenheit und vermutete Zukunft und ihre Selbstwahrnehmung zu berichten
- E Elicit family questions: das Gegenüber zu eigenen Fragen motivieren

Tabelle 2: Hauptkategorien, die Hinweise zu den Gesprächsphasen, Persönlichkeitsmerkmalen und Kontextfaktoren beinhalten

Hauptkategorie	Subkategorie
Wiederkehrende Gesprächsphasen und kommunikative Elemente	Ermittlung des Wissenstandes ergänzende Information unter Berücksichtigung des Wissenstandes Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder Übermittlung der Todesnachricht Hinführung zur Organspende Schaffung von Verständnis- und Identifikationsebenen Klärung der Persönlichkeit/Haltungen und des mutmaßlichen Willens entlastende Elemente nonverbale Elemente aktives Zuhören
Persönliche Eigenschaften der gesprächsführenden Mitglieder der Behandlungsteams	Resilienz Empathie Lebenserfahrung Selbstreflektion Authentizität intrinsische Motivation zur Organspende ergebnisoffene Grundhaltung und Akzeptanz der Entscheidung der Angehörigen
Gesprächsrahmen und Kontextfaktoren	räumliche Strukturmerkmale Faktor Zeit Gesprächssituation Vor- und Nachbereitung der Angehörigengespräche

abteilungen angestellt und hatten in der Vergangenheit eine curriculare Fortbildung „Transplantationsbeauftragter Arzt“, die auch die Gesprächsführung thematisiert, besucht.

Auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und mit Hilfe des S²PS²-Verfahrens nach Kruse [15] wurde zunächst ein Interviewleitfaden erarbeitet. Dieser setzte sich aus 15 offenen Fragen zu förderlichen und hemmenden Kontextfaktoren der Angehörigengespräche sowie handlungsleitenden ethischen und soziodemographischen Aspekten zusammen.

Im Anschluss an die Interviews erfolgte eine inhaltlich strukturierende qualitative Inhaltsanalyse nach Kuckartz mit einem kombiniert induktiv-deduktiv entwickelten Kategoriensystem unter Nutzung des Software-Tools MAXQDA 2020 [16, 17]. Zentrale Schritte waren hierbei die Erstellung von Postskripta und „Case summaries“ der Experteninterviews, die Ableitung eines Kodierleitfadens zur Definition der deduktiven und induktiven Kategorien unter Nennung von Ankerbeispielen und Kodierregeln, fallbezogene thematische Zusammenfassungen der Interviews sowie eine kategorienbasierte Auswertung nach Maßgabe der Hauptkategorien. Nachfolgend wurden die gewonnenen Ergebnisse im Rahmen einer kommunikativen Validierung an die befragten Transplantationsbeauftragten zurückgespiegelt [18] und ein abschließender Vergleich mit dem SPIKES- und VALUE-Protokoll durchgeführt.

In der Tabelle 1 werden die Kriterien der SPIKES- und VALUE-Methodik erläutert. Die einzelnen Forschungsschritte wurden durch eine ärztlich, pflegerisch und geisteswissenschaftlich besetzte Fachgruppe mittels eines Delphi-Verfahrens begleitet [19].

■ Ergebnisse

Ergebnisse der qualitativen Inhaltsanalyse

Die qualitative Inhaltsanalyse ergab ein breit gefächertes Kategoriensystem aus 13 Haupt- und 65 Subkategorien mit insgesamt 1488 kodierten Textsegmenten. Diese erstrecken sich über ein weites thematisches Spektrum und reflektieren unter anderem strukturelle und prozessuale Aspekte, handlungsleitende ethische Werte, soziodemographische Merkmale der Angehörigen sowie individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen der Angehörigengespräche. Drei Hauptkategorien und deren Subkategorien beinhalten schwerpunktmäßig Aussagen zu den Gesprächsphasen, den notwendigen persönlichen Eigenschaften der gesprächsführenden Mitglieder des Behandlungsteams sowie förderlichen Begleitfaktoren der Gespräche und wurden deshalb für einen Abgleich mit der SPIKES- und VALUE-Systematik ausgewählt (siehe hierzu Tabelle 2). Unter diesen Hauptkategorien werden annähernd die Hälfte aller am Datenmaterial kodierten Textabschnitte subsummiert (n = 707).

Die interviewten Fachexperten betonen die Notwendigkeit einer dialogischen, partizipativen und angehörigenzentrierten Gesprächsführung mit einem mehrphasigen Gesprächsverlauf. Diese Mehrstufigkeit kommt durch die insgesamt zehn Subkategorien dieser Hauptkategorie zur Darstellung, wobei jede einzelne Subkategorie nicht zwingend einem eindeutig definierten Gesprächsabschnitt zugeordnet werden muss, sondern sich einzelfallspezifisch eine individuelle Gewichtung dieser Kategorien in einem schrittweisen Erkenntnisprozess ergibt.

Als wiederkehrendes Grundmuster berichten die Transplantationsbeauftragten von zwei „Kumulationspunkten“ der Angehörigengespräche. Ein erster Kumulationspunkt ist die Akzeptanz und das Verständnis eines unumkehrbaren Sterbeprozesses und einer hiermit einhergehenden Diagnostik eines irreversiblen Hirnfunktionsausfalls (IHA-Diagnostik). In dieser eher medizinisch-technischen Gesprächsphase bedarf es zunächst einer an die jeweiligen Angehörigen angepassten subtilen Informationsstrategie. Die Subkategorien „Ermittlung des Wissenstandes“ und „ergänzende Information unter Berücksichtigung des Wissenstandes“ beschreiben diesen initial faktenbasierten Austausch zwischen den Angehörigen und den Mitgliedern der Behandlungsteams. Hierbei kommen bereits frühzeitig „Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder“ im Sinne einer kontinuierlichen Abstimmung zwischen den vorgenannten Gesprächspartnern, aber auch innerhalb der Gruppe der Angehörigen und der Gruppe der Mitarbeiter auf den Intensivstationen zur Anwendung. Dieses Instrument soll eine bidirektionale Wirkung entfalten, d. h. die Angehörigen werden gebeten, ihren Wissensstand darzustellen, Sachverhalte mit ihren eigenen Worten zu beschreiben sowie zu jedem Zeitpunkt Fragen zu einzelnen Themen zu stellen. Durch diesen wiederholten Vorgang werden nicht nur medizinisch-technische Details abgestimmt, sondern auch emotionale Zustandsbilder, ethische Einschätzungen sowie Ängste und Befürchtungen zurückgespiegelt. Der Übergang zwischen dem ersten und zweiten Kumulationspunkt ergibt sich im Moment der „Übermittlung der Todesnachricht“. Zu diesem Zeitpunkt sollte, laut Aussage der Fachexperten, ein größtmögliches rationales Verständnis auf Seiten der Angehörigen bestehen, damit keine schwerwiegenden Zweifel und Unklarheiten der Anerkennung eines finalen Sterbeprozesses bei einem geliebten Menschen entgegenstehen. Erst hiernach besteht die Möglichkeit, sich dem Gedanken einer Organspende emotional zu öffnen und diese ernstlich zu erwägen.

Die Phase der „Hinführung zur Organspende“ wird fallspezifisch unterschiedlich inhaltlich ausgestaltet. Hilfreich kann hierbei die „Schaffung von Verständnis- und Identifikationsebenen“ sein. Diese Subkategorie beschreibt den Versuch, durch eine bildhafte Sprache, die konkrete oder theoretische Ereignisse aus dem Leben des Sterbenden transportiert, die Angehörigen aus abstrakten Überlegungen zum mutmaßlichen Willen des Sterbenden zu lösen und stattdessen den mutmaßlichen Willen quasi am konkreten Beispiel zu erkennen, emotional greifbar zu machen und zu bewerten. Dieser Erkenntnisweg bleibt jedoch nicht unbeeinflusst durch die persönlichen Einschätzungen der Angehörigen zum Thema Organspende, so dass diese wahrgenommen und berücksichtigt werden müssen. Am Ende dieses multifaktoriellen Pro-

zesses steht als zweiter Kumulationspunkt eine idealerweise dauerhaft tragfähige Entscheidung für oder gegen eine Organspende. Diese beiden Kumulationspunkte können adaptiert an die Bedürfnisse und Möglichkeiten der Angehörigen in einem oder mehreren Gesprächen erreicht werden.

„Nonverbale Elemente“ und „aktives Zuhören“ unterstützen den gesamten Gesprächsprozess. Dies gilt auch für die Subkategorie „entlastende Elemente“, die z. B. wertschätzende und humorvolle Erinnerungen an den Sterbenden beinhaltet, um zumindest für einen kurzen Moment die Trauer und Verzweiflung zu vergessen. Daneben kann die Erkenntnis, dass aufgrund eines ohnehin bestehenden unumkehrbaren Sterbeprozesses die Zustimmung oder Ablehnung einer Organspende nicht über Leben und Tod der Angehörigen entscheidet, sowie ein Hinweis auf die mit einer Organspende einhergehende Sinngebung des Todes zu einer Entlastung und Trost führen.

Die letztgenannten Subkategorien „nonverbale Elemente“, „aktives Zuhören“ und „entlastende Elemente“ weisen eine große Schnittmenge zu den seitens der befragten Fachexperten angeführten persönlichen Merkmale im Sinne von „Empathie“, „Authentizität“ und „ergebnisoffener Grundhaltung und Akzeptanz der Entscheidung der Angehörigen“ auf. Die Interviewpartner grenzen diese Fähigkeiten von einer schwerpunktmäßigen Betonung der Fachlichkeit ab, die die erste Gesprächsphase dominiert und erweitern den Gesprächsprozess um einen menschlich-emotionalen Themenkreis.

Diese menschlich-emotionale Kommunikationsebene kann in krisenhaften Gesprächen dazu führen, dass die ärztlich-pflegerische Rolle teilweise oder vollständig in eine rein (mit-)menschliche Haltung überführt wird, die einen existentiellen und endgültigen Beratungs- und Entscheidungsprozess sorgsam begleitet. Der beschriebene situativ notwendige oder nicht vermeidbare Perspektivwechsel erfordert aus Sichtweise der befragten Transplantationsbeauftragten eine „Lebenserfahrung“, die auch Augenblicke des Scheiterns umfassen kann, sowie die Bereitschaft zur „Selbstreflektion“.

Die aufgeführten persönlichen Eigenschaften der gesprächsführenden Mitglieder der Behandlungsteams sollen nicht nur einem fürsorglichen und verantwortungsvollen Beziehungsaufbau zu den Angehörigen dienen, sondern auch die gesprächsführenden befähigen, erwartete und unerwartete Belastungssituationen zu bewältigen. Dieser Umstand führt zu einer deutlichen Betonung der „Resilienz“ in den untersuchten Interviews. Diesbezüglich förderliche Faktoren sind laut den Transplantationsbeauftragten u. a. das anlassbezogene Zulassen von empathischer Nähe und Sichtbarwerden einer eigenen Betroffenheit, die achtsame Wahrnehmung des individuellen Belastungsstandes, stabile, kommunizierende und stützende Teamstrukturen sowie die Möglichkeit, sich vom beruflichen Erlebten, insbesondere von schicksalhaften und letztlich unbeeinflussbaren Behandlungsverläufen abgrenzen zu können. Ein Interviewpartner sprach in diesem Zusammenhang von einer „Balance aus einer Nähe und Distanz“.

Der Subkategorie „räumliche Strukturmerkmale“ messen alle Interviewpartner eine große Bedeutung zu. Neben einer aus-

reichenden Raumgröße wird die bereits erwähnte „Balance aus einer Nähe und Distanz“, nun in einer strukturellen Anschauung, erwähnt. Der Gesprächsort soll sich zwar in einer räumlichen Nähe zur Intensivstation befinden, aber gleichzeitig klar von dieser abgrenzbar sein. Weitere Aspekte sind eine ausschließliche Nutzung dieser Räumlichkeiten für Angehörigengespräche, ein eher privat anmutendes Mobiliar, Getränke und Taschentücher sowie eine angenehme Lichtführung. Durch ein möglichst unabhängiges Zeitmanagement und eine Entkopplung von Routinetätigkeiten soll den Gesprächsführenden eine unmittelbare Konzentration auf die Angehörigen sowie eine Störungsfreiheit durch unbeteiligte Dritte ermöglicht werden (Subkategorie „Faktor Zeit“). Die Gesprächsatmosphäre soll ruhig, stützend und schützend sein (Subkategorie „Gesprächssituation“). Die Fachexperten sprechen von einer räumlich-strukturellen äußeren Ruhe und einer inneren Ruhe und Aufmerksamkeit der Gesprächsführenden, die einzig dem Angehörigengespräch gewidmet wird.

Abgleich mit der Kommunikationsstrategie SPIKES

Baile et al. bezeichnen die Mitteilung von existenziellen bzw. existenzbedrohenden Nachrichten als „breaking bad news“ und haben hierfür ein mehrstufiges SPIKES-Protokoll formuliert [6]. Allen SPIKES-Kriterien ist eine patienten- bzw. angehörigenzentrierte empathisch-wertschätzende Grundhaltung der gesprächsführenden Mitglieder des Behandlungsteams gemein, die sich vergleichbar in den Subkategorien „Empathie“, „Authentizität“, „ergebnisoffene Grundhaltung und Akzeptanz der Entscheidung der Angehörigen“ und „aktives Zuhören“ findet. Diese vier Subkategorien werden in der Tabelle 3, die einer Gegenüberstellung der SPIKES-Kriterien mit inhaltlich verwandten Subkategorien dient, aus Gründen der Übersichtlichkeit als Subkategorien-Index „Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams“ aufgeführt. Insgesamt ergibt sich ein weitreichender Überdeckungsgrad zwischen den SPIKES-Kriterien und den am Datenmaterial identifizierten Subkategorien. 3 der 10 Transplantationsbeauftragten gaben in den Interviews eine regelmäßige Nutzung des SPIKES-Protokolls an. Weitere Kommunikationsstrategien kamen nicht zur Anwendung.

Da das SPIKES-Protokoll nicht initial für die Organspende entwickelt wurde, muss die Kombination aus der Mitteilung eines irreversiblen Hirnfunktionsausfalls und der Frage nach einer Organspende in den SPIKES-Kriterien gesondert berücksichtigt werden. Hierbei kann in Erwägung gezogen werden, ausschließlich die Überbringung der Todesnachricht (der erste Kumulationspunkt) durch das SPIKES-Protokoll zu begleiten. Alternativ könnten jedoch alle Gesprächsinhalte, d. h. auch die Frage nach einer Organspende, durch die SPIKES-Systematik unterstützt werden. Diesem Ansatz liegen die Überlegungen zu Grunde, dass die Akzeptanz und das Verständnis eines unumkehrbaren Sterbeprozesses eine nicht unerhebliche medizinisch-fachliche Interaktion zwischen den Angehörigen und dem Behandlungsteam aufweist, die letztlich in der konkreten Überbringung der Todesnachricht mündet (Knowledge-Kriterium des SPIKES-Protokolls). Erst danach rückt eine mögliche Organspende in den Vordergrund, die die Gesprächsebene in eine emotionale und gesellschaftlich-ethische Richtung verschiebt. In Anbetracht dessen, dass eine Organspende in Einschätzung der befragten Transplan-

Tabelle 3: Vergleich SPIKES-Protokoll mit einzelnen Subkategorien der qualitativen Inhaltsanalyse

SPIKES-Kriterium	Subkategorie
S – Setting	räumliche Strukturmerkmale Faktor Zeit Gesprächssituation nonverbale Elemente Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams
P – Perception	Ermittlung des Wissenstandes Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams
I – Invitation	ergänzende Information unter Berücksichtigung des Wissenstandes Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder entlastende Elemente Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams
K – Knowledge	Übermittlung der Todesnachricht Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder entlastende Elemente Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams
E – Emotions	Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder Hinführung zur Organspende (ggf. erneute Perception und Invitation) Schaffung von Verständnis- und Identifikationsebenen Klärung der Persönlichkeit/Haltungen und des mutmaßlichen Willens (ggf. erneute Perception und Invitation) Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams
S – Strategy & Summary-Phase	Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder entlastende Elemente Grundhaltung der Mitglieder des Behandlungsteams

tationsbeauftragten als ein selbstbestimmtes größtmögliches Geschenk des Einzelnen an die Gesellschaft verstanden werden kann und dies den Angehörigen ggf. eine Perspektive der Sinngebung, Solidarität, Nächstenliebe und des Trostes eröffnet, können diese Gesprächsabschnitte den Emotions- und Strategy-and-Summary-Kriterien des SPIKES-Protokolls zugeordnet werden. Gegebenenfalls fließen hierbei Teilaspekte der Perception und der Invitation erneut ein, um den Reifegrad einer Entscheidung für oder gegen eine Organspende abschätzen zu können.

Abgleich mit der Kommunikationsstrategie VALUE

Eine zweite Kommunikationsstrategie, die sogenannte VALUE-Methode, wurde von Curtis und White entwickelt [7]. Sie beinhaltet fünf Grundprinzipien, die zahlreiche Parallelen zu den beschriebenen Ergebnissen der qualitativen Inhaltsanalyse aufweisen. Die befragten Transplantationsbeauftragten greifen jedoch derzeit nicht auf dieses Instrument zurück.

Tabelle 4: Vergleich VALUE-Kriterien mit einzelnen Subkategorien der qualitativen Inhaltsanalyse

VALUE-Kriterien	Subkategorien
V – Value	Empathie Authentizität Gesprächssituation nonverbale Elemente
A – Acknowledge	ergebnisoffene Grundhaltung und Akzeptanz der Entscheidung der Angehörigen Empathie
L – Listen	aktives Zuhören
U – Understand	Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder Schaffung von Verständnis- und Identifikationsebenen Klärung der Persönlichkeit/Haltungen und des mutmaßlichen Willens
E – Elicit family questions	Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder

In der Tabelle 4 werden den VALUE-Kriterien inhaltsgleiche oder verwandte Subkategorien der qualitativen Inhaltsanalyse gegenübergestellt.

■ Diskussion

Der Vergleich der SPIKES- und VALUE-Merkmale mit den Hauptkategorien „wiederkehrende Gesprächsphasen und kommunikative Elemente“, „persönliche Eigenschaften der gesprächsführenden Mitglieder des Behandlungsteams“ sowie „Gesprächsrahmen und Kontextfaktoren“ einer qualitativen Inhaltsanalyse von 10 Experteninterviews zu Angehörigen-gesprächen in einem unmittelbaren Zusammenhang mit einer Organspende ergibt eine deutliche inhaltliche Übereinstimmung. Insofern bestehen relevante Ansatzpunkte dafür, dass diese Verfahren eine geeignete Strategie für eine ausschließlich angehörigenzentrierte Kommunikation in einer krisenhaften Betreuungssituation darstellen. Die einzelnen Kriterien der SPIKES- und VALUE-Methode geben aufgrund ihrer Versorgungsnähe zweckdienliche Hinweise zur notwendigen Grundhaltung der Gesprächsführenden, zu regelhaft auftretenden Gesprächsphasen und Gesprächsinhalten sowie Bedürfnissen der Angehörigen. Sie können somit für eine systematische Gesprächsvorbereitung und konkrete Durchführung sinnvoll eingesetzt werden.

Zu gleichsam positiven Ergebnissen gelangen Evaluationsstudien zum SPIKES-Protokoll mit einer primären Patientenorientierung [8–10]. Hierbei wird jedoch betont, dass trotz Anwendung eines strukturierten Instrumentes eine konsequente Adaption der Gesprächsführung an den Einzelfall erfolgen muss – ein Umstand, der von allen Transplantationsbeauftragten ebenfalls deutlich hervorgehoben wird. Daneben wird kritisch angemerkt, dass das SPIKES-Protokoll in seinen Perception-Kriterien zwar eine Erkundigung nach dem rationalen, irrationalen, emotionalen und psychosozialen Status quo des Gegenübers beinhaltet, dieser Aspekt aber eher singulär und nicht in allen Gesprächsphasen zur Anwendung kommt [9]. Insoweit stellt die Subkategorie „Nachfragen/Rückver-

sicherungen als Bindeglieder“ eine zweckdienliche Erweiterung der SPIKES-Systematik dar, da dieses kommunikative Element zu einer kontinuierlichen Abstimmung und bidirektionalen Interaktion zwischen den Beteiligten führen soll. In einer patientenzentrierten Studie, die die SPIKES-Kriterien im Zusammenhang mit onkologischen und weiteren schwerwiegenden Erkrankungen überprüft hat, wurden als wichtigste Komponenten ärztliche Empathie, ausreichend Zeit, umfassende Information und Verständnisfragen formuliert [20]. Diese vier zentralen Aspekte spiegeln sich in den Subkategorien „Empathie“, „Faktor Zeit“, „ergänzende Information unter Berücksichtigung des Wissenstandes“ und „Nachfragen/Rückversicherungen als Bindeglieder“ wider.

Zur VALUE-Methode liegen Evaluationsstudien sowohl aus der Patienten- als auch aus der Angehörigenperspektive vor. In diesen wird bei Anwendung der VALUE-Technik eine erhöhte Zufriedenheit der Befragten bezüglich der Betreuung durch die Intensivteams sowie eine geringere Rate an Angstzuständen, depressivem Erleben und posttraumatischen Belastungsstörungen nach einem Zeitraum von 90 Tagen konstatiert [11, 12].

Analog zu den beschriebenen SPIKES- und VALUE-Kriterien fordern Koerfer und Albus dazu auf, dem Gegenüber mehr Zeit und Raum für Erzählungen zu lassen, diesen Erzählungen mit großer Empathie und Anerkennung zu begegnen, möglichst umfassend und neutral aufzuklären sowie sich auf die Sprache des Gesprächspartners einzulassen [21]. Das Ziel ist eine sogenannte Passungskompetenz, die ermöglichen soll, dass trotz einer zuweilen jahrzehntelangen ärztlichen oder pflegerischen Erfahrung und Kompetenz nicht auf vermeintlich bewährte Gesprächsmuster zurückgegriffen wird, sondern immer der Versuch unternommen werden soll, sich den situativen und individuellen Rahmenbedingungen und Bedürfnissen anzupassen. Am Ende dieser Anstrengungen sollte die Konstruktion einer gemeinsamen Wirklichkeit stehen, die eine initial asymmetrische Beziehungskommunikation in eine gleichberechtigte Interaktion überführt. Diese Hinweise ähneln den Beratungsbedingungen nach Rogers, die die Kernelemente eines einfühlsamen Verstehens, einer bedingungsfreien Akzeptanz mit Achtung, menschlicher Wärme und Sorgfalt sowie einer inneren und äußeren Authentizität des Beratenden beinhalten [22].

Die genannten kommunikativen Prozess- und Zielvorgaben entsprechen den Analyseergebnissen der Experteninterviews, d. h. der als sinnvoll und notwendig erachteten dialogischen, partizipativen und angehörigenzentrierten Gesprächsführung mit einem mehrphasigen Gesprächsverlauf. Die Transplantationsbeauftragten verweisen nachdrücklich, trotz einer angestrebten systematischen Gesprächsführung, auf die übergeordnete Bedeutung des Einzelfallbezuges und das Erfordernis einer bedarfsgerechten Modifikation der jeweiligen Kommunikations-Kriterien, um eine größtmögliche Passungskompetenz zu erreichen.

■ Limitierung

Grundsätzlich besteht im Rahmen der qualitativen (Sozial-) Forschung aufgrund einer regelmäßigen anzutreffenden For-

scher-Gegenstands-Interaktion, eines interpretativen Paradigmas und einer themenbezogenen größtmöglichen Offenheit der Informationsgewinnung und Deutung im Vergleich zu einem quantitativen Ansatz eine Limitierung bezüglich der Reliabilität und Objektivität. Gleichwohl bestehen in der qualitativen Forschung Gütekriterien, die laut Flick insbesondere das Kriterium der Validität, z. B. durch die Anwendung einer kommunikativen Validierung und einer Methodentriangulation betonen [18]. Die beiden letztgenannten Verfahren kamen in der vorliegenden Untersuchung zur Anwendung, die somit allgemeine Rückschlüsse auf den Forschungsgegenstand, sprich die Angehörigengespräche, erlaubt.

Dr. med. Peter-Johann May, M. A.



Facharzt für Chirurgie mit der Schwerpunktbezeichnung Unfallchirurgie. Klinische Tätigkeit in Krankenhäusern der Schwerpunkt- und Maximalversorgung. Aktuell Referatsleiter in der Krankenhausgesellschaft Nordrhein-Westfalen. Mitglied in mehreren Organspende-Kommissionen auf der Landes- und Bundesebene.

Relevanz für die Praxis

- Angehörigengespräche in einem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit einer Organspende weisen wiederkehrende Gesprächsmuster und Anforderungen an die persönlichen Eigenschaften der gesprächsführenden Mitglieder der Behandlungsteams sowie förderliche Kontextfaktoren auf.
- Diese Grundstruktur der Angehörigengespräche weist eine große inhaltliche Überschneidung mit den Kriterien der standardisierten Kommunikationsstrategien SPIKES und VALUE auf.
- Insofern unterstützen die vorliegenden qualitativen Forschungsergebnisse eine routinemäßige Anwendung dieser Methoden in einer ausschließlichen Interaktion mit Angehörigen.
- Obgleich die Nutzung von standardisierten Gesprächstechniken von Vorteil zu sein scheint, muss dennoch der einzelfallspezifischen Varianz sorgsam Rechnung getragen werden, um eine größtmögliche Passungskompetenz zu erreichen.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten drei zurückliegenden Jahre beziehen.

Literatur:

- Engel GL. Wie lange noch muss sich die Wissenschaft der Medizin auf eine Weltanschauung aus dem 17. Jahrhundert stützen? In: Adler RA, Herrmann JM, Köhle K, Schonecke O, Uexküll T, Wesiack W (Hg.). Uexküll – Psychosomatische Medizin. 5. Aufl. Urban & Fischer, München, 1996; 3–11.
- Di Blasi Z, Kleijnen J. Context effects: powerful therapies or methodological bias? *Evaluation & the Health Professions* 2003; 26 (2): 166–79.
- Geisler LS. Sprachlose Medizin? Das Verschwinden des Dialogischen. *Imago Hominis*, Wien, 1997, Band IV/Nr. 1, 47–55. Online: http://www.linus-geisler.de/artikel/97imago_hominis_sprachlose.html [zuletzt aufgerufen am 18.02.2021]
- Balint M. Der Arzt, sein Patient und die Krankheit. 7. Aufl. Klett-Cotta, Stuttgart, 1998.
- Kumpf O, Ostmeier S, Braun JP, Spies C, Haase U, Denke C, Jöbges S. Wie sollte man ein strukturiertes Angehörigen-gespräch auf einer Intensivstation führen und dokumentieren? *Anästh Intensivmed* 2019; 60: 244–53.
- Baile WF, Buckmann R, Lenzi R, Globor G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES – A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5: 302–11.
- Curtis JR, White DB. Practical guidance for evidence-based ICU family conferences. *Chest* 2008; 134: 835–43.
- von Blanckenburg P, Hofmann M, Rief W, Seifart U, Seifart C. Assessing patients' preferences for breaking Bad News according to the SPIKES-Protocol: the MABBAN scale. *Patient Educ Couns* 2020; 103: 1623–9.
- Seifart C, Hofmann M, Bär T, Knorrenschild J, Seifart U, Rief W. Breaking bad news – what patients want and what they get: evaluating the SPIKES protocol in Germany. *Ann Oncol* 2014; 25: 707–11.
- Gebhardt C, Gorba C, Oechsle K, Vehling S, Koch U, Mehnert A. Breaking bad news to cancer patients: content, communication preferences and psychological distress. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2017; 67: 312–21.
- Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356: 469–78.
- Wysham NG, Mularski RA, Schmidt DM, Nord SC, Louis DL, Shuster E, Curtis R, Mosen DM. Long-term persistence of quality improvements for an intensive care unit communication initiative using the VALUE strategy. *J Crit Care* 2014; 29: 450–4.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2020). Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/> [zuletzt aufgerufen am 18.02.2021]
- Bogner A, Littig B, Menz W (Hrsg.). Das Experteninterview: Theorie, Methode, Anwendung. Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2005.
- Kruse J. Qualitative Interviewforschung. Ein integraler Ansatz. Beltz, Weinheim, Basel, 2014.
- Kuckartz U. Qualitative Inhaltsanalyse. Methoden, Praxis, Computerunterstützung (Grundlagentexte Methoden) Taschenbuch, 4. Aufl. Beltz Juventa, 2018.
- Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken. 12. Aufl. Beltz, Weinheim, 2015.
- Flick U, von Kardoff E, Steinke I (Hrsg.). Qualitative Forschung. Ein Handbuch. rowohlt enzyklopädie, Rowohlt Taschenbuch Verlag, 2017.
- Häder M. Delphi-Befragungen. Ein Arbeitsbuch. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Springer, Wiesbaden, 2014.
- Mirza RD, Ren M, Agarwal A, Guyatt GH. Assessing patient perspectives on receiving bad news: a survey of 1337 patients with life-changing diagnoses. *AJOB Empir Bioeth* 2019; 10: 36–43.
- Koerfer A, Albus C (Hg.). Kommunikative Kompetenz in der Medizin. Ein Lehrbuch zur Theorie, Didaktik, Praxis und Evaluation der ärztlichen Gesprächsführung. Verlag für Gesprächsforschung, Göttingen, 2018.
- Klaus S. Personenzentrierte Beratung. Ein Arbeitsbuch für Ausbildung und Praxis. Edition Sozial, GwG Verlag Köln + Beltz Verlag Weinheim, Basel, 1999.

■ Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution

Caronna E, Ballve A, Llauro A, et al. *Cephalalgia* 2020; 40: 1410–1.

Abstract

Objective: To define headache characteristics and evolution in relation to COVID-19 and its inflammatory response.

Methods: This is a prospective study, comparing clinical data and inflammatory biomarkers of COVID-19 patients with and without headache, recruited at the Emergency Room. We compared baseline with 6-week follow-up to evaluate disease evolution.

Results: Of 130 patients, 74.6% (97/130) had headache. In all, 24.7% (24/97) of patients had severe pain with migraine-

like features. Patients with headache had more anosmia/ageusia (54.6% vs. 18.2%; $p < 0.0001$). Clinical duration of COVID-19 was shorter in the headache group (23.9 ± 11.6 vs. 31.2 ± 12.0 days; $p = 0.028$). In the headache group, IL-6 levels were lower at the ER [22.9 (57.5) vs. 57.0 (78.6) pg/mL; $p = 0.036$] and more stable during hospitalisation. After 6 weeks, of 74 followed-up patients with headache, 37.8% (28/74) had ongoing headache. Of these, 50% (14/28) had no previous headache history. Headache was the prodromal

symptom of COVID-19 in 21.4% (6/28) of patients with persistent headache ($p = 0.010$).

Conclusions: Headache associated with COVID-19 is a frequent symptom, predictive of a shorter COVID-19 clinical course. Disabling headache can persist after COVID-19 resolution. Pathophysiologically, its migraine-like features may reflect an activation of the trigeminovascular system by inflammation or direct involvement of SARS-CoV-2, a hypothesis supported by concomitant anosmia.

Kopfschmerz, ein wichtiges Prodromalsymptom und persistierendes Symptom bei COVID-19 mit prädiktiver Wertigkeit

Einleitung: Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie [1] war es, Kopfschmerz im Rahmen einer COVID-19-Infektion näher zu definieren. Es wurden klinische Parameter sowie inflammatorische Biomarker zwischen COVID-19-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen verglichen.

Methoden: In Spanien waren während der ersten COVID-19-Welle Neurologen als Allgemeinmediziner an Notfallambulanzen an der Pandemiebewältigung direkt beteiligt. So war es möglich, vom 28.03. bis 22.04.2020 an einem tertiären Zentrum in Barcelona 130 Patienten prospektiv einzuschließen und hinsichtlich Kopfschmerzen zu interviewen.

Ergebnisse: Von den 130 Patienten hatten 97 Kopfschmerzen (74,6 %). Davon hatten 24 (24,7 %) starke migräneartige Kopfschmerzen. Patienten mit Kopfschmerzen hatten signifikant häufiger Anosmie/Ageusia (54,6 % vs. 18,2 %). Die Dauer der COVID-19-Erkrankung war bei den Patienten mit Kopfschmerzen signifikant kürzer ($23,9 \pm 11,6$ vs. $31,2 \pm 12,0$). In der Gruppe mit Kopfschmerzen waren die Interleukin-6-Spiegel bei Aufnahme signifikant niedriger und blieben im Verlauf stabiler. Von den 74 Patienten mit Kopfschmerzen, für die es ein telefonisches Follow-up gab, hatten 28 (37,8 %) persistierende Kopfschmerzen, wovon die Hälfte keine vorbestehenden Kopfschmerzen hatte. Von den Patienten mit persistierenden Kopfschmerzen war Kopfschmerz bei 21,4 % ein prodromales Symptom.

Konklusion: Die Autoren schlussfolgern, dass Kopfschmerz bei COVID-19 ein häufiges Symptom ist, das mit einem kürzeren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Starke Kopfschmerzen können persistieren. Migräneartige Symptome deuten auf eine Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems hin.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Kopfschmerzen sind bei COVID-19 sehr häufig, wobei sich je nach Studie unterschiedliche Angaben finden, die insgesamt bei etwa 50 % liegen. In der vorliegenden Studie waren Kopfschmerzen bei Frauen häufiger als bei Männern sowie bei jüngeren Patienten häufiger als bei älteren. Kopfschmerzen traten auch als Erstsymptom einer COVID-19-Infektion auf, zudem konnten die Kopfschmerzen auch länger als 6 Wochen hinaus persistieren, sogar bei Patienten ohne vorbestehende Kopfschmerzen. Als Wermutstropfen können wir COVID-19-Patienten mit Kopfschmerzen sagen, dass sie möglicherweise eine günstigere Prognose hinsichtlich der COVID-19-Erkrankung haben, wobei dies aber noch weiter bestätigt werden muss.

Pathophysiologisch wird beim COVID-19-assoziierten Kopfschmerz eine Sensitivierung des trigemino-vaskulären Systems ähnlich wie bei der Migräne angenommen, da die Kopfschmerzen phänomenologisch auch einer Migräne ähneln können. Eine Meningitis oder Enzephalitis scheint im Rahmen einer COVID-19-Infektion eine Rarität zu sein, das SARS-CoV2 wurde bis jetzt in anderen Studien nur selten im Liquor nachgewiesen. Man sollte aber an seltene Komplikationen im Rahmen von COVID-19 denken, welche zu Kopfschmerzen führen können. Als solche sind z. B. Sinusvenenthrombosen beschrieben [2, 3], welche auch früh im Rahmen der Erkrankung auftreten. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht diskutiert.

Weniger Migräne.
Mehr vom Leben.



Jakobs Geburtstagsfest

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

☒ Ja, ich komme gerne!

JETZT
IN DER
GRÜNEN
BOX
MIT IND

AJOVY[®]
(Fremanezumab)
Injektionslösung s.c.

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

Literatur:

1. Caronna E, Ballve A, Llauro A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020; 40: 1410–1.
2. Hameed S, Wasay M, Soomro BA, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: An observational, multicenter study. *Cerebrovasc Dis extra* 2021; 11: 55–60.
3. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: A case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105434.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
 Lehrbeauftragter der Universität Zürich
 Krankenhaus Hietzing Abteilung Neurologie
 Karl-Landsteiner-Institut für Klinische
 Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
 A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch

**Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 87**

▼ 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. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Ein Fertigpen enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. **Anwendungsgebiete:** AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: Fertigspritze: 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. **Fertigpen:** Der Fertigpen enthält 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 Fertigpens. 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:** 06/2020.

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.

Impressum**Field-Editor Neurologie:**

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

Field-Editor Neurochirurgie:

Univ.-Prof. Dr. A. Gruber, Linz

Field-Editor Psychiatrie:

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

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810

Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 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 Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

ELIQUIS®

Bieten Sie Ihren VHF-Patient*innen
WIRKSAMKEIT und **SICHERHEIT**
unabhängig von:

Eliquis®
Apixaban

Alter¹



Nierenfunktion²



Begleiterkrankungen³



Geschlecht⁴



BMI⁵



Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in einer Vielzahl an Patientengruppen mit VHF: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie⁶

Wirksamkeit: 21% relative Risikoreduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. VKA⁶

Sicherheit: 31% relative Risikoreduktion von schweren Blutungen vs. VKA⁶

Referenzen: 1. Halvorsen et al, EHJ (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. 2. Hohnloser et al, EHJ (2012) 33, 2821-2830; >80 ml/min, >50-80 ml/min, ≤50 ml/min. Ad Nierenfunktion: Berechnung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault, CKD-EPI und Cystatin C. Mit abnehmender Nierenfunktion hatten Patienten häufiger Komorbiditäten sowie Risikofaktoren für Schlaganfall. Schwere Blutungen waren bei Patienten mit GFR ≤50 ml/min unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05 für Berechnung nach Cockcroft-Gault und CKD-EPI). Die renale Clearance von Eliquis® macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. 3. Alexander et al, AHJ (2019) 208:123-131. 0-2 Komorbiditäten, 3-5 Komorbiditäten, ≥6 Komorbiditäten. 4. Vinereanu et al, EHJ (2015) 36, 3268-3275; 11.785 Männer, 6.416 Frauen. Ad Geschlecht: Frauen waren älter, hatten häufiger eine Schlaganfall/TIA/SE-Anamnese, häufiger Bluthochdruck und schlechtere Nierenfunktion. Männer hatten häufiger Herzinsuffizienz und Blutungsanamnese. Frauen hatten unter Apixaban seltener schwere Blutungen (p for interaction <0,05). 5. Sandhu et al, EHJ (2016) 37, 2869-2878; 18,5 - <25 kg/m², 25 - <30 kg/m², ≥30 kg/m². Ad BMI: Patienten mit höherem BMI waren jünger, hatten häufiger Bluthochdruck und Diabetes, hatten eine bessere Creatinin-Clearance und seltener eine Schlaganfall-TIA/SE-Anamnese. Schwere Blutungen waren bei geringerem BMI unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05). 6. Granger CB et al, NEJM (2011) 365(11):981-92; ARISTOTLE: Primärer Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall/SE HR 0,79 (95%-KI 0,66-0,95), p=0,01 für Überlegenheit, Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen nach ISTH HR 0,69 (95%-KI 0,60-0,80), p<0,001.

Abkürzungen: BMI – Body Mass Index, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CrCl – Creatinine Clearance, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, SE – systemische Embolie, TIA – transitorische ischämische Attacke, VKA – Vitamin K Antagonist

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 1867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Stand: 01/2021. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2100011, 02/2021) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0682/02.2021)

www.eliquis.at



Bristol Myers Squibb™



Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Morbus Fabry

M. Barang

■ Einleitung

Der Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten mit X-chromosomalem Erbgang, die untherapiert multiple Organdysfunktionen zur Folge hat.

Eine frühe Diagnose und nachfolgende Therapie durch Enzymsubstitution ermöglichen es, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [1].

■ Genetik und Pathophysiologie

Ätiologisch liegt der Erkrankung ein Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A zugrunde. Der Enzymmangel bedingt eine Störung im Abbau intrazellulärer Lipide, was zu deren Ablagerung in Lysosomen und in weiterer Folge zu Zellfunktionsstörungen führt.

Durch die Affektion verschiedener Organe wie Herz, Hirn, Niere, Haut, Auge, Gefäße kommt es zu einem heterogenen Symptomkomplex, wobei vor allem in der Frühphase auch oligo- und asymptomatische Verläufe vorkommen.

■ Symptome

Zu den klassischen Symptomen im Frühstadium zählen schmerzende Missempfindungen an den Extremitäten, gastrointestinale Beschwerden sowie Schwindel und Hörminderung. Eher im späteren Verlauf treten zerebrovaskuläre Komplikationen wie TIAs oder Insulte, kardiale Manifestationen wie Kardiomyopathie und renale Funktionsstörungen bis hin zur Dialysepflicht auf [2–4].

Die Vielfalt der Symptome lässt sich anschaulich anhand des im UK St. Pölten betreuten M. Fabry-Patientenkollektivs illustrieren: Sie reichen von schmerzhaften Akroparästhesien, Schwindel durch Dyshidrose beziehungsweise Hitzeintoleranz bis hin zu renalen und kardialen Spätmanifestationen, wie Kardiomyopathie sowie inzipiente Niereninsuffizienz. Bei einer 18-jährigen Patientin trat eine TIA mit Aphasie und Hemiparese rechts auf.

■ Diagnostik

Zur Diagnostik zählen u.a. die echokardiographische Darstellung der linksventrikulären Hypertrophie bzw. Kardiomyopathie, der ophthalmologische Nachweis der Cornea verticillata und die dermatologische Untersuchung hinsichtlich Angiokeratomen. Vaskuläre Veränderungen wie Wandverdickungen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße können mittels Duplexsonographie dargestellt werden, strukturelle zerebrale Veränderungen im MRT [4].

Die Diagnose wird bei Frauen molekulargenetisch durch Nachweis der Genmutation gestellt. Bei Männern ist die molekulargenetische Untersuchung, aber auch der Nachweis der verminderten Enzymaktivität zur Diagnosesicherung möglich, beide Untersuchungen sind mit einfachen Trockenbluttests durchführbar [1].

■ Therapie

Ist die Diagnose gestellt, so sollte früh eine Enzymersatztherapie erfolgen, wobei alle 2 Wochen eine intravenöse Enzymsubstitution erfolgt. Ziel der Thera-

pie ist es, neben der Symptomreduktion vor allem das Fortschreiten der Organdysfunktionen zu verhindern [5, 6].

Die über die neurologische Abteilung im UK St. Pölten betreuten Patientinnen und Patienten stehen allesamt unter seit geraumer Zeit komplikationslos verlaufender Enzymersatztherapie.

■ Zusammenfassung

Die Erkrankung Morbus Fabry stellt diagnostisch nach wie vor eine Herausforderung dar. Die Schwere des Krankheitsverlaufs ohne Therapie sowie die gut verträgliche und hochwirksame Enzymersatztherapie sollten aber Anlass zu breiterer Anwendung der diagnostischen Abklärung sein.

Literatur:

1. Ginsberg et al. Fabry disease. *Pract Neurol* 2005; 5: 110–3.
2. MacDermot et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
3. MacDermot et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769–75.
4. Mehta et al. M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–42.
5. Mehta et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374: 1986–96.
6. Wilcox et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65–74.

Korrespondenzadresse:

Dr. Matin Barang
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1
E-Mail: matin.barang@stpoelten.lknoe.at

DISRUPT THE THREAT

TREAT FABRY DISEASE WITH

1 mg/kg

once every
2 weeks

WENN ES UM DIE BEHANDLUNG
VON MORBUS FABRY GEHT:
DIE DOSIS IST WICHTIG


Fabrazyme®
agalsidase beta
1 mg/kg/2 weeks

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase Beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O. **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahre und älter angewendet. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

sanofi-aventis GmbH
Leonard Bernstein Straße 10, 1220 Wien
T +43 1 801 85-2255, www.mein.sanofi.at

MAT-AT-2100019 - 1.0 - 01/2021

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 

Gesamtschmerzlast und interiktale Belastung als neue Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs der Migräneprophylaxe

J. Troger

Die Migräne ist bekannterweise eine Erkrankung mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Dies bestätigt sich auch in der „Global Burden of Disease“-Studie der WHO [1], in welcher die Migräne als zweithäufigste neurologische Ursache einer Behinderung gewertet wird. Migräne führt zu deutlichen sozialen und familiären Einschränkungen, neben beruflichen und sozialökonomischen Auswirkungen.

Die Therapie der Migräne besteht aus 3 Säulen: der medikamentösen Akuttherapie, der medikamentösen Prophylaxe sowie nichtmedikamentösen Begleitmaßnahmen. Die wichtigste Indikation zur medikamentösen Prophylaxe besteht laut Leitlinien der DGN bei mehr als 3 Migräneattacken pro Monat, welche die Lebensqualität einschränken, weiters langanhaltende Migräneattacken über 72 Stunden, Attacken, die unzureichend auf die Akuttherapie ansprechen oder bei Intoleranz bzw. Kontraindikationen der Akuttherapie [2].

Zur Evaluierung des Therapieerfolgs der Prophylaxe wurde bisher die Reduktion der Kopfschmerztage herangezogen, wobei als Ziel eine Reduktion

der Kopfschmerztage um zumindest 50 % festgelegt wurde. In der klinischen Praxis wurde dieser Wert jedoch oft nicht erreicht. Während bei den bisherigen Migräneprophylaktika neben dem Nichterreichen der Reduktion der Kopfschmerztage auch die häufigen Nebenwirkungen ein Grund für das Absetzen der Prophylaxe war, zeigen die inzwischen etablierten CGRP-Antikörper-Therapien einerseits eine hervorragende Wirkung, gemessen in der Reduktion der Kopfschmerztage, als auch ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil. Auch Patienten, welche den Parameter der 50 %igen Reduktion der Kopfschmerztage nicht erreichen, berichten trotzdem über eine subjektiv zufriedenstellende Wirksamkeit, da sich sowohl die Intensität als

auch die Dauer der Migräneattacken und damit die Lebensqualität subjektiv deutlich gebessert haben.

Zur Beurteilung dieser wichtigen Wirkung, nämlich der Verbesserung der Lebensqualität, standen schon seit längerer Zeit der „Migraine Specific Quality of Life“- (MSQ-) Fragebogen, die „Migraine Disability Assessment Scale“ (IDAS) sowie der „Headache Impact Test“ (HIT) zur Verfügung. Diese sind jedoch teils so umfangreich, dass die Anwendung dieser Beurteilungsmöglichkeiten auf Studien beschränkt ist und in der klinischen Praxis kaum Bedeutung hat.

Als neue Möglichkeit zur einfachen und besseren Beurteilbarkeit der positiven Wirkung der Migräneprophylaktika auf die Lebensqualität wurden inzwischen zwei neue Parameter etabliert. Der eine ist die sogenannte **Gesamtschmerzlast**. Diese wird wie folgt berechnet: Anzahl der monatlichen Stunden mit Migrä-

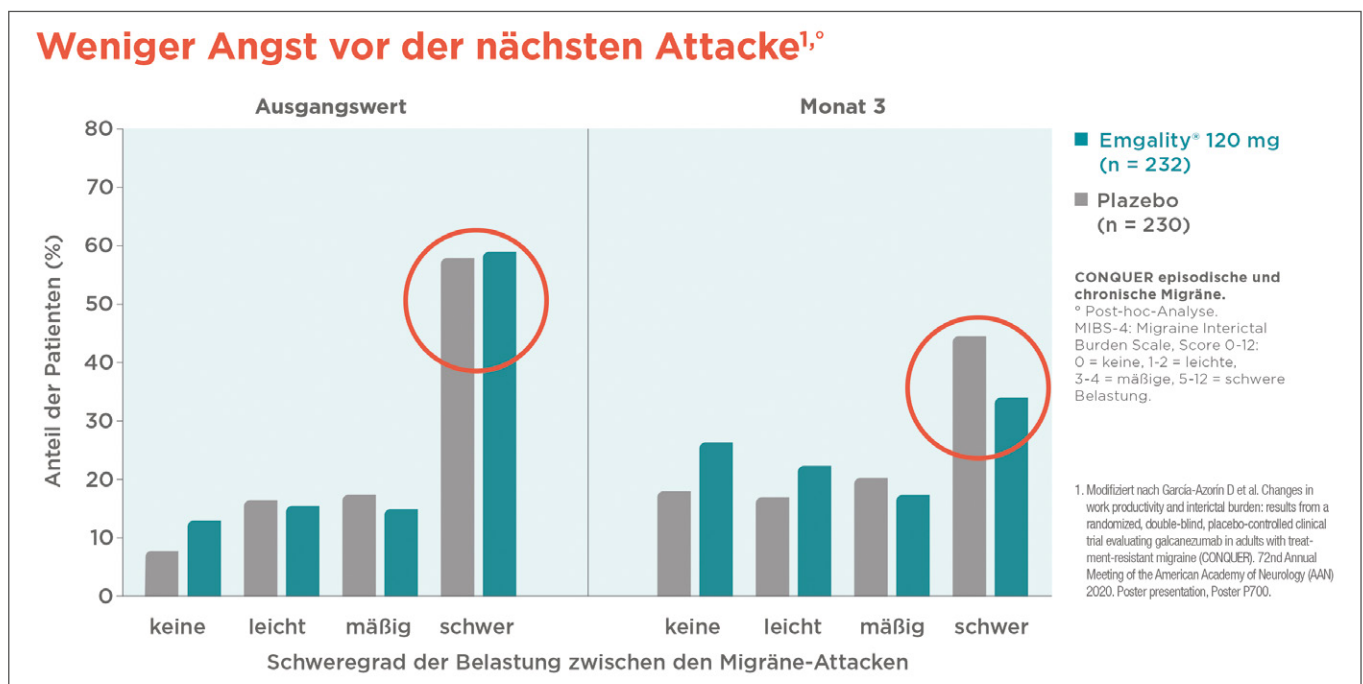


Abbildung 1: Weniger Angst vor der nächsten Attacke: Rückgang der schweren Belastung zwischen Attacken bei 42 % der Patienten (modifiziert nach García-Azorín D et al. Changes in work productivity and interictal burden: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER). 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN) 2020. Poster presentation, Poster P700.)

ne multipliziert mit der Intensität der Kopfschmerzen (1 = mild, 2 = moderat, 3 = stark). Hat jemand in einem Monat eine Migräneattacke für 2 Stunden mit milder Intensität und eine zweite Migräneattacke für 3 Stunden mit moderater Intensität ergibt sich eine Gesamtschmerzlast von 8 (2h × 1 + 3 h × 2).

Mit diesem Parameter kann auf elegante Weise eine weitaus aussagekräftigere Bewertung der Wirkung einer Prophylaxe im Vergleich zur Reduktion der Kopfschmerztagerefolge. Dies konnte in einer Post hoc-Analyse der Zulassungsstudien für Galcanezumab (EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN) objektiviert werden [3]. Darin zeigte sich, dass sowohl bei episodischer als auch bei chronischer Migräne neben dem primären Endpunkt „Reduktion der Kopfschmerztagerefolge“ auch eine deutliche Reduktion der Gesamtschmerzlast um mehr als 50 % im Vergleich zur Placebogruppe erreicht werden konnte. Die Ergebnisse korrelieren mit dem ebenfalls erhobenen MSQ und MIDAS. Aufgrund der Einfachheit der Berechnung kann die Gesamtschmerzlast in Zukunft einen wichtigen Stellenwert in der Beurteilung der Wirksamkeit der Prophylaxe in der klinischen Praxis einnehmen.

Weiters besteht die Belastung durch die Migräne nicht nur während der Kopf-

schmerzattacken, sondern die Migräne verursacht auch eine sogenannte **interiktale Belastung** – der zweite messbare Parameter, welcher sich in der Einschränkung des täglichen Lebens an kopfschmerzfreien Tagen zeigt. Aufgrund der Angst, wieder eine Migräneattacke zu erleiden, wird von vielen Patienten eine Vermeidungshaltung an den Tag gelegt. So wird zum Beispiel auf körperliche Aktivität verzichtet, welche ein wichtiger Punkt in der nicht-medikamentösen Therapie ist. Weiters schränken viele auch ihr soziales Leben deutlich ein oder vermeiden mögliche Trigger und nehmen auch verfrüht und somit oft auch unnötigerweise Akutmedikamente ein. In einer Subgruppenanalyse der CONQUER-Studie [4, 5] (Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Galcanezumab) konnte gezeigt werden, dass auch dieser Parameter mit der CGRP-Antikörpertherapie mittels Galcanezumab deutlich positiv beeinflusst wird (Abb. 1). Dies konnte mittels der „Migraine Interictal Burden Scale“ (MIBS-4), welche für die Beurteilung der interiktalen Belastung entwickelt wurde, objektiviert werden. Dabei werden 4 Punkte herangezogen, unter Anderem Beeinträchtigung in der Arbeit oder Schule, der Freizeit und die emotionale Belastung. Das Ergebnis der Studie bestätigt die subjektive Beobachtung aus dem klinischen Alltag.

Insgesamt zeigt sich, dass die Parameter „Gesamtschmerzlast“ und „Interiktale Belastung“ eine sehr gute und andererseits auch sehr einfache Methode zur Beurteilung des Erfolgs einer Migräneprophylaxe darstellen, welche auch im klinischen Alltag ohne großen Aufwand anwendbar ist und einen für die Patienten entscheidenden Erfolg der Prophylaxe widerspiegeln.

Literatur:

1. Steiner TJ et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21: 137.
2. Diener HC et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. 2018. www.dgn.org/leitlinien
3. Ailani J et al. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). *J Headache Pain* 2020; 21: 123.
4. Mulleners WM et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814–25.
5. Tepper SJ et al. Effects of galcanezumab on health-related quality of life in patients with treatment-resistant migraine: Results from CONQUER study. *Abstr. EPR 3051; EAN* 2020. *Eur J Neurol* 2020; 27 (suppl 1): 445.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Dr. Johannes Troger
Klinikum Klagenfurt, Abteilung für Neurologie
A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11
E-mail: johannes.troger@kabeg.at

PP-GZ-AT-0234, Mai 2021

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 95

▼ 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. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (in einer Fertigspritze). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen (jede Fertigspritze) enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml. Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten, ATC-Code: N02CD02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** Jänner 2020

IND: Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu – keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder – wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder – wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können. Die Migräneprophylaxe mit Galcanezumab ist nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Galcanezumab) fortzuführen. Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerztagbuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Galcanezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle. Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

Interview zum Thema „Lebensqualität bei Migränepatienten“

H. Leitner

Dr. Sonja-Maria Tesar, Fachärztin für Neurologie und ärztliche Leiterin des LKH Wolfsberg über neue Parameter zur Bestimmung der Lebensqualität bei Migränepatienten.

Könnten Sie bitte die Auswirkungen von Migräne auf die Lebensqualität kurz erläutern und erklären wie die Lebensqualität in Studien bislang erhoben wurde?



Dr. Tesar: Vor allem bei der chronischen Migräne besteht die Gefahr, Begleiterkrankungen wie Depression und Angststörung zu bekommen, so dass zusätzlich zum

negativen Einfluss der Migräne selbst auf die Lebensqualität die erwähnten psychiatrischen Krankheiten dazu kommen können. Bislang hat man – abgesehen von dem bereits Erwähnten und gut Belegten – den Fokus primär auf die Anzahl der einzelnen Migränetage gelegt, insofern, als diese zu Schmerzen, Einschränkungen der Alltagsaktivitäten und Produktivitätsverlust inklusive Krankenstände geführt haben. Daher galt vor allem in der Beurteilung von Wirksamkeiten sämtlicher Migränetherapeutika die Schmerzfreiheit am Tag der Attacke sowie die Reduktion der Migränetage als nahezu einzige Parameter, letztlich auch zur Beurteilung der Lebensqualität.

Bitte erklären Sie den Begriff Gesamtschmerzlast und erläutern Sie, warum

dies zu einer besseren bzw. umfassenderen Charakterisierung der Schmerzbelastung und des Therapieerfolgs bei Patienten mit Migräne führt!

Dr. Tesar: Gesamtschmerzlast (total pain burden) = Dauer (h) × Stärke (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer), aufsummiert über alle Tage mit Migränekopfschmerz. Die Gesamtschmerzlast berücksichtigt auch die individuell völlig unterschiedliche Dauer der Attacken sowie deren ebenso variablen Schweregrad hinsichtlich Schmerzen. Auch innerhalb eines Patienten können diese Parameter schwanken und waren bislang so gut wie nie abgebildet bzw. abgefragt.

Umgekehrt kann man daran auch die Wirksamkeit verordneter Medikamente oder anderer therapeutischer Verfahren komplexer und aussagekräftiger beurteilen. Vor allem der so wesentliche Parameter Lebensqualität ist damit wesentlich griffiger abbildbar.

Was bedeutet interiktale Schmerzbelastung und was hier gemessen wird?

Dr. Tesar: Auch zwischen den Attacken leiden viele unserer Patienten an beispielsweise schlechter Planbarkeit ihrer Aktivitäten, Schlafstörungen, Angst vor der nächsten Attacke etc. Anhand der Punkte „Leistungen in der Arbeit oder Schule“, „Planung sozialer Aktivitäten“, „Auswirkungen auf das Leben“

und „Hilflosigkeit“ gewinnt man nun einen umfangreicheren Einblick in die Lebensqualität und deren Beeinflussung durch die Migräne.

Bitte erläutern Sie kurz, für welche CGRP-Antikörper bislang Daten zu den neuen Parametern „total pain burden“ und „interictal burden“ vorliegen und wie diese in etwa aussehen.

Dr. Tesar: In Studien [1–3] wurde gezeigt, dass Galcanezumab auch in puncto der genannten Parameter Gesamtschmerzlast und interiktale Schmerzbelastung eine signifikante Wirksamkeit, sprich Verbesserung, für unsere Migränepatienten beweist. Diese Parameter in der Beurteilung der Effizienz von medikamentöser Migräne-Therapie sind neu und in der Form in dieser Studie erstmals erwähnt.

Literatur:

1. Mulleners WM et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814–25.
2. Tepper SJ et al. Effects of galcanezumab on health-related quality of life in patients with treatment-resistant migraine: Results from CONQUER study. *Abstr. EPR 3051; EAN 2020. Eur J Neurol* 2020; 27 (suppl 1): 445.
3. Ailani J et al. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). *J Headache Pain* 2020; 21: 123.

Weitere Information:

Eli Lilly Ges.m.b.H.
A-1030 Wien, Erdberger Lände 26A
www.lilly.com

DER HIRSCH, DER DIE
WELTMEISTERSCHAFT GEWINNT.

DIE PATIENTIN, DIE ANHALTEND#
WENIGER MIGRÄNETAGE HAT.



EMGALITY® – UND EINES DAVON IST MÖGLICH

CGRP-Antikörper zur **Migräne-Prophylaxe**
aus der **Grünen Box*** verschreibbar!

- **Schneller Wirkeintritt. Gute Wirksamkeit.¹**
Wirkeintritt ab der 1. Woche.¹
Ansprechraten prospektiv ausgewertet (50% / 75% / 100%).¹⁺
- **Einfache Anwendung 1 x monatlich^{1,°}**
94% der Patienten bestätigen die einfache
Anwendung mittels Fertigpen.²
- **Sehr gute Verträglichkeit**
Weniger als 2,5% Abbruchrate
aufgrund von Nebenwirkungen.¹

Seit
1.2.20



Emgality®
(Galcanezumab)

Lilly

* In einer offenen Studie bis zu 12 Monate beobachtet.³ ° Ansprechraten monatlich prospektiv über den Studienzeitraum ausgewertet. 50% / 75% und 100% Ansprechraten signifikant besser als Placebo bei episodischer Migräne. 50% Ansprechrate signifikant besser als Placebo bei chronischer Migräne. ° Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion 1 x monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 2 x 120 mg zu verabreichen. 1. Emgality® Fachinformation, Stand März 2020. 2. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795. 3. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188. * Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie. Weitere Informationen zur IND und Fachkurzinformation siehe Seite 93 PP-GZ-AT-0098, Stand Mai 2020

Novartis erhält EU-Zulassung für Kesimpta® (Ofatumumab) für Erwachsene mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose

Der vollständig humane monoklonale Antikörper Kesimpta® (Ofatumumab) ist in der Europäischen Union (EU) zugelassen zur Behandlung schubförmiger MS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsaktivität, definiert durch klinische oder bildgebende Parameter [1].

Die EU-Zulassung basiert auf den Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II, in denen Ofatumumab gegenüber Teriflunomid eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (um 50,5 % bzw. 58,5 %) und der nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (um 32,5 %) zeigte [2].

Ofatumumab adressiert einen ungedeckten medizinischen Bedarf für eine MS-Erstlinientherapie, die eine hohe Wirksamkeit, ein günstiges Sicherheitsprofil und zudem die Möglichkeit der Selbstverabreichung* mit Hilfe eines Fertigpens kombiniert [2, 3].

Vor Kurzem hat die Europäische Kommission die Zulassung für Kesimpta® (Ofatumumab) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Parameter, erteilt [1]. Ofatumumab ist damit der erste und einzige zielgerichtete Anti-CD20-Antikörper, der von Patientinnen und Patienten durch eine monatliche subkutane Applikation (nach Initialdosen in Woche 0, 1 und 2) mit einem Fertigpen selbst verabreicht werden kann [3]. Der vollständig humane Antikörper adressiert damit einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf in der Erstlinientherapie der schubförmigen MS: Ofatumumab zeigte überlegene Wirksamkeit und ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zur Erstlinientherapie Teriflunomid und bietet für Patientinnen und Patienten eine leicht in den Alltag zu integrierende, subkutane Anwendung mittels Fertigpens [2, 3].

„Multiple Sklerose ist eine Erkrankung, die mit einem fortschreitenden Verlust der psychischen und physischen Fähigkeiten einhergeht und enorme Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen haben kann“, sagte **Dr. Christiane Thielen**, Chief Scientific Officer bei Novartis Österreich. „Entscheidend ist für Patientinnen und Patienten der frühzeitige und möglichst langfristige Erhalt neurologischer Funktionen und die Reduktion der bestätigten Behinderungsprogression sowie die Unterdrückung der Krankheitsaktivität. Denn gerade für jüngere Betroffene ist es von größter Wichtigkeit, ein möglichst selbstbestimmtes Leben führen zu können,

trotz ihrer MS. Wir freuen uns sehr über die EU-Zulassung von Ofatumumab und sind überzeugt, dass Kesimpta® im frühen Einsatz bei aktiver RMS dazu beitragen kann, das Leben von MS-Patientinnen und -Patienten nachhaltig zu verbessern.“

Ofatumumab adressiert zielgerichtet CD20-positive Zellen, die vor allem im peripheren lymphatischen Gewebe angesiedelt sind und eine wichtige Rolle in der MS-Pathogenese spielen [4–7].

Die EU-Zulassung basiert auf den Daten der Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II [2]. Der vollständig humane Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab zeigte im Vergleich zu Teriflunomid, einer MS-Erstlinientherapie,

- eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR, primärer Endpunkt) um 50,5 % bzw. 58,5 % ($p < 0,001$ in beiden Studien),
- eine signifikante Reduktion der bestätigten Behinderungsprogression (CDP) nach 6 Monaten um 32,5 % ($p = 0,002$) und
- eine signifikante Reduktion der Anzahl der Gadolinium-anreichernden (Gd+) T1-Läsionen um bis 93,8 % bzw. 97,5 % ($p < 0,001$) und neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um bis zu 82 % bzw. 84,5 % ($p < 0,001$) [2].

Ofatumumab zeigte ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zu Teriflunomid [3]. Die wichtigsten und am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (39,4 %), systemische injektionsbedingte Reaktionen (20,6 %), Re-

aktionen an der Injektionsstelle (10,9 %) und Harnwegsinfektionen (11,9 %) [2, 8].

Über Ofatumumab

Ofatumumab (OMB157; Kesimpta®) ist ein vollständig humaner Anti-CD20-Antikörper, der durch eine monatliche (ab Woche 4)** subkutane Applikation von den Patientinnen und Patienten selbst verabreicht werden kann [3, 8]. Ofatumumab zeigte ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zur Erstlinientherapie Teriflunomid. Der Antikörper bindet zielgerichtet an das CD20-Molekül auf der Oberfläche von B-Zellen, wobei es auf einem unterschiedlichen Epitop andockt als andere Anti-CD20-Antikörper und dadurch eine B-Zell-Lyse und Depletion induziert [9].

Der selektive Wirkmechanismus und die subkutane Verabreichung ermöglichen eine spezifische Wirkung auf die B-Zellen in den Lymphknoten, die in der MS-Pathologie eine entscheidende Rolle spielen [10]. Ofatumumab wurde ursprünglich von Genmab entwickelt und an GlaxoSmithKline lizenziert. Im Dezember 2015 hat Novartis die Rechte für Ofatumumab in allen Indikationen, einschließlich MS, von Genmab erhalten [11].

Über ASCLEPIOS

Die Studien ASCLEPIOS I und II sind zwei identische, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studien mit flexibler Dauer (bis zu 30 Monate), in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofatumumab 20 mg (monatliche subkutane Injektionen) im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg (einmal täglich orale Tabletten) bei Erwachsenen mit einer bestätigten Diagnose der aktiven schubförmigen MS untersucht wurden. In die Studien waren 1.882 Patientinnen und Patienten mit aktiver schubförmiger MS im Alter zwischen 18 und 55 Jahren und einem EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) zwischen 0 und 5,5 eingeschlossen [2]. ASCLEPIOS I und II wurden an über 350 Zentren in 37 Ländern durchgeführt [12].

* Die erste Injektion sollte unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden.

** Nach einer Initialdosierung in den Wochen 0, 1 und 2.

Power mit Präzision



Machen Sie Kesimpta® zu Ihrer 1. Wahl bei erwachsenen RMS-Patienten.*

Kesimpta®: gutes Sicherheitsprofil und präzise Wirksamkeit dank gezielter Aufnahme direkt über das lymphatische System.



1 Schub in 10 Patientenjahren¹



1 Klick monatlich zuhause mittels Fertigpen²



Kein spezielles Monitoring und keine Prämedikation erforderlich²

* Die aktive RMS (beinhaltet die aktive RRMS und SPMS mit aufgesetzten Schüben).

1. Hauser SL et al., 2020, Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis, N Engl J Med; 383:546-57 2. Fachinformation Kesimpta®, Stand 03/2021

Insgesamt zeigte der vollständig humane Antikörper Ofatumumab, der gezielt CD20-positive B-Zellen adressiert, eine überlegene Wirksamkeit und ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf dem Niveau der Erstlinientherapie Teriflunomid [2].

Literatur:

1. European Commission, Public Health – Union Register of medicinal products.
2. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–57.
3. Bar-Or A, Fox E, Goodyear A et al. Onset of B-cell depletion with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: results from the APLIOS bioequivalence study. *Neurology* 2020; 94 (Supplement): 3971.

4. Trepel F Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr* 1974; 52: 511–5.
5. Westermann J, Pabst R Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Clin Invest* 1992; 70: 539–44.
6. Lehmann-Horn K et al. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 161–73.
7. Disanto G et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurol* 2012; 78: 823–32.
8. Kesimpta Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corp; East Hanover, NJ; August 2020.
9. Smith P, Kakarieka A, Wallstroem E. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 antibody achieving potent B-cell depletion through binding a distinct epitope. Presented at the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress; September 14–17, 2016; London, UK; Poster 1143.
10. Smith P, Huck C, Wegert V et al. Low-dose, subcutaneous anti-CD20 therapy effectively depletes B-cells and ameliorates CNS autoimmunity. Presented at the European Committee for Treatment and Research in Multiple

Sclerosis (ECTRIMS) Congress; September 14–17, 2016; London, UK; Poster 401.

11. Genmab Press Release: Genmab announces completion of agreement to transfer remaining ofatumumab rights [online] December 21, 2015. <https://ir.genmab.com/static-files/9d491b72-bb0b-4e46-a792-dee6c29aaf7d> [Letzter Zugriff: 16. March 2021].

12. Kappos L, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: baseline characteristics of two pivotal phase 3 trials (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). Presented at ECTRIMS; October 2018; Berlin, Germany; Poster P965.

Weitere Information:

Simone Farina

Novartis Pharma GmbH

A-1020 Wien, Jakob-Lind-Straße 5

E-Mail: simone.farina@novartis.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 97

▼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

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NSO) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke Anwendungsgebiete: Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Stark immungeschwächte Patienten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). – Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). – Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA52 **Inhaber der Zulassung:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.** Version: 03/2021

Dabigatran (Pradaxa®): NOAK bei fragilen Patienten mit VHF: Hinweise für die tägliche Praxis

Vorhofflimmern (VHF) und „Frailty“ haben gemeinsame Risikofaktoren. Frailty spielt daher bei der Anwendung von NOAK immer wieder eine Rolle. „Fragilität“ *per se* ist kein Grund, Patienten mit VHF eine orale Antikoagulation vorzuenthalten. Hier ein kurzer Überblick über die kardiologischen und neurologischen Aspekte der Anwendung von NOAK bei „fragilen“ Patienten.

Das Risiko für Vorhofflimmern (VHF) steigt mit dem Alter und wird maßgeblich durch Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Adipositas, Hypertonie, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst. In der Framingham Heart Study wurde für 75-jährige Patienten mit optimalem Risikoprofil ein Lebenszeit-VHF-Risiko von 23,4 % ermittelt, bei gleichaltrigen Patienten mit ungünstigem Risikoprofil lag das Risiko bei 38,4 %. Sie machten 68,9 % des Kollektivs aus [1]. Fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten sind auch Risikofaktoren für „Frailty“ [2].

Die Besonderheiten der NOAK-Therapie bei „fragilen“ Patienten fassten **OA Dr. Christopher Wolf**, Interventionelles Herzkatheterlabor, Donauspital/SMZ Ost, aus kardiologischer Sicht und **OA Dr. Milan R. Vosko**, Klinik für Neurologie 2, Med Campus III, Kepleruniversitätsklinikum, Linz, aus neurologischer Sicht bei den Med-Days21* zusammen.

- NOAK statt Marcoumar: Aufgrund ihres besseren Risikoprofils haben NOAK Marcoumar in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) in den ESC-Guidelines abgelöst [3].
- NOAK-Therapie im Alter fortsetzen: In der Praxis wird die orale Antikoagulation bei Patienten im fortgeschrittenen Alter sehr oft beendet, dies trotz erhöhtem Schlaganfallrisiko im Alter [4]. Fortgeschrittenes Alter ist kein Argument gegen eine NOAK-Therapie. Alter ≥ 80 Jahre ist lediglich ein Dosisreduktionskriterium bei Gabe von Dabigatran und Apixaban [5, 6].
- NOAK nicht unterdosieren: Beim individuellen Patienten kann je nach NOAK in Abhängigkeit von Alter,

Körpergewicht und Nierenfunktion eine Dosisreduktion erforderlich sein [5–8]. Ohne entsprechende Indikation sollte die NOAK-Dosis keinesfalls reduziert werden. Denn dies erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse, ohne das Blutungsrisiko zu senken, bzw. erhöht das Blutungsrisiko sogar [9, 10].

- Keine Angst vor dem Blutungsrisiko: Bei indikationsgemäßer Anwendung ist das Blutungsrisiko unter NOAK geringer als unter Vitamin-K-Antagonisten und als unter Acetylsalicylsäure (ASS) [11, 12]. Patienten, die zur Schlaganfallprävention ASS erhalten, haben einen deutlich geringeren Schutz bei mindestens gleich hohem Risiko für schwerwiegende Blutungen wie unter NOAK. Daher sind ASS in der Schlaganfallprävention obsolet.
- Keine Angst vor Stürzen: Oft werden älteren Patienten NOAK vorenthalten aus Angst, sie könnten stürzen. Das ist völlig unbegründet. Der Netto-Nutzen einer oralen Antikoagulation (OAK) zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit VHF sinkt nachweislich erst bei > 295 Stürzen pro Jahr [7].
- Vorsicht bei Polypharmazie: Vor der Verordnung einer OAK sollte eine sorgfältige Medikamentenanamnese erfolgen. Fragile Patienten sind häufig multimorbid und stehen unter Polypharmazie. NOAK sollten NICHT kombiniert werden mit:
 - Thrombo-ASS (ausschließlich im Spitalsbereich nach Stenimplantation mit NOAK kombinieren!),
 - P2Y₁₂-Hemmern (Kombination mit Clopidogrel bei entsprechender Indikation maximal für ein Jahr nach Stentimplantation),
 - nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR; andere Schmerzmittel wählen!) und
 - selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI; anderes Antidepressivum wählen!).

- OAK bei akuter Anämie pausieren: Bei akuter Anämie ist das Schlaganfallrisiko auch ohne OAK nicht erhöht, aber das Blutungsrisiko ist mindestens verdoppelt [13]. Daher sollte eine Pausierung der OAK überlegt werden.
- Antagonisierung der NOAK-Wirkung bei schweren Blutungen, vor Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko, vor einer Lysetherapie: Um eine schwere Blutung bei einem Patienten unter NOAK-Therapie rasch zu stoppen, kann die rasche Antagonisierung der NOAK-Wirkung entscheidend sein. Bei akuten ischämischen Schlaganfällen unter therapeutischen Wirkspiegeln von NOAK ist eine Thrombolyse bei Patienten unter Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren nicht empfohlen, wohl aber nach Antagonisierung der Wirkung von Dabigatran [14]. Die Wirkung von Dabigatran kann mit Idarucizumab rasch und irreversibel aufgehoben werden. Der Wirkstoff ist in allen österreichischen Spitälern verfügbar, wirkt so gut wie nicht antithrombotisch und ist sowohl für den Einsatz bei lebensbedrohenden oder nicht beherrschbaren Blutungen als auch für die Anwendung bei Not-Operationen zugelassen [15]. Dem gegenüber antagonisiert Andexanet alfa die Wirkung der Faktor-Xa-Inhibitoren nur während der 2-stündigen Dauerinfusion, ist nicht für die Anwendung bei Not-Operationen zugelassen und hat eine gewisse prothrombotische Wirkung [16]. Hinzu kommen die drastisch höheren Kosten von Andexanet alfa im Vergleich zu Idarucizumab.
- Kein Bridging mit niedermolekularen Heparinen (NMH): Bei chirurgischen Eingriffen und Interventionen mit erhöhtem Blutungsrisiko werden NOAK pausiert. Die Dauer der Pausen orientiert sich am Blutungsrisiko der Operation/der Intervention und dem individuellen Blutungsrisiko des Patienten. Ein Bridging mit NMH ist bei Patienten mit VHF seit der Bridge-Studie obsolet. Sie zeigt, dass ein Bridging das Myokardinfarkt- und das Schlaganfallrisiko nicht reduzierte, aber das Risiko für schwere Blutungskomplikationen um das Dreifache erhöhte [17].
- NOAK nach Operationen wiederbeginnen: Wurde die NOAK vor einer

* Quelle: Wenn ein altes Herz flimmert – der fragile VHF-Patient und dessen Herausforderungen in der täglichen Praxis, MedDays, 16.04.2021

Operation/einem Eingriff pausiert, dann darf nicht darauf vergessen werden, nach der definierten Pause wieder mit der NOAK-Therapie zu beginnen.

- Aspirin früh absetzen, Dual-Therapie so kurz wie möglich: Bei Patienten unter OAK soll das ASS im Rahmen der Tripletherapie nach Stentimplantation nach wenigen Tagen abgesetzt werden. Eine duale Therapie soll längstens ein Jahr lang fortgesetzt werden. Darüber hinaus sollten Patienten mit VHF wieder ausschließlich mit einem NOAK versorgt sein, um das Blutungsrisiko nicht dauerhaft zu erhöhen [18].
- NOAK-Therapie nach einem Schlaganfall fortsetzen: Ein Schlaganfall bei einem Patienten unter NOAK ist keine Indikation für die Beendigung der NOAK-Therapie. Ganz im Gegenteil: Es sollte so rasch wie möglich wieder mit der NOAK-Therapie begonnen werden. Überprüft werden sollte, ob das NOAK ausreichend dosiert war (Spiegelbestimmung). Gegebenenfalls sollte das Problem der mangelnden Compliance mit dem Patienten

oder dessen Betreuungspersonen besprochen werden. Zu beachten ist, dass auch gut antikoagulierte Patienten einen Schlaganfall erleiden, der aber eine spezielle Ätiologie hat (embolisch, mikroangiopathisch, Störung der dünnen Kapillaren im Hirnstamm).

Literatur:

1. Staerk L et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018; 361: k1453.
2. Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
3. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
4. Hylek EM et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–96.
5. Pradaxa®-Fachinformation, Stand.
6. Eliquis®-Fachinformation, Stand 09/2018.
7. Lixiana®-Fachinformation in der aktuellen Fassung.
8. Xarelto®-Fachinformation, Stand.
9. Steinberg BA et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2597–604.
10. Lee KN et al. Effectiveness and Safety of Off-label Dosing of Non-vitamin K Antagonist Anticoagulant for Atrial Fibrillation in Asian Patients. *Sci Rep* 2020; 10: 1801.
11. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.

12. Flaker GC et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43: 3291–7.
13. Bonde AN et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2019; 40: 3782–90.
14. Berge E et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: I–IXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
15. Praxbind®-Fachinformation.
16. Ondexxya®-Fachinformation.
17. Douketis JD et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–33.
18. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.

Fachkurzinformation siehe Seite 115.

Weitere Information:

**Boehringer Ingelheim RCV
GmbH & Co KG**
Rebekka Beran
A-1121 Wien
Dr.-Boehringer-Gasse 5–11
E-Mail: rebekka.beran@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.at

AT / PX / 0521 / PC-AT-102310

Neuerscheinung

■ Psychopharmakologie und Psychopharmakotherapie kompakt: Weiterbildungs-Curriculum zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

Von Gerd Laux und Walter E. Müller

Erschienen 2021 bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. XVI, 332 Seiten, 46 farbige Abbildungen, 74 farbige Tabellen, Format 17,0 x 24,0 cm, kartoniert. ISBN 978-3-8047-4184-3. Preis: Euro 54,80

Psychopharmaka haben sich bei psychischen Erkrankungen etabliert und bilden einen wichtigen Baustein in der Therapie. Dieses Fachbuch gibt Ihnen eine Auswahlhilfe für die Arzneimitteltherapie bei verschiedenen psychischen Störungen wie z. B. Depressionen, Schizophrenie oder Demenz.

Sie erfahren, wie Sie die unterschiedlichen Substanzen zielgerichtet einsetzen, welche Wirkmechanismen zugrunde liegen, warum es zu Nebenwirkungen kommt und wie damit umgegangen werden kann.

Dieses Buch entspricht dem Weiterbildungs-Curriculum zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Es ist für jeden, der Psychopharmaka einsetzt, eine unverzichtbare Hilfestellung!

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 115
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0421/PC-AT-102256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

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-Profils 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 nebenstehendem Inserat

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2020. **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_2020_003

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.

Bupropion ratiopharm® 150 und 300 mg: Mit zwei Dosierstärken gegen Depression

Seit 1. Juni befinden sich Bupropion ratiopharm® 150 sowie 300 mg-Tabletten in der Grünen Box. Damit ist dieser Wirkstoff erstmals als Generikum in beiden Dosierstärken im EKO verfügbar¹. Im Unterschied zu den SSRI-Antidepressiva beeinflusst Bupropion die intrazerebralen Noradrenalin- und Dopamin-Konzentrationen. Es wirkt, vereinfacht gesagt, als Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, also als NDRI.

Bupropion ratiopharm® wird zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression eingesetzt. Die empfohlene Initialdosis beträgt 150 mg einmal täglich. Kommt es bei dieser Dosierung innerhalb der ersten 4 Wochen zu keiner Besserung, kann auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Der Wirkungseintritt wird mit 14 Tagen nach Behandlungsbeginn angenommen. Wie bei allen Antidepressiva kann die volle antidepressive Wirkung von Bupropion erst nach einigen Behandlungswochen feststellbar sein. Um Symptombefreiheit zu erreichen, sollte die Therapie mindestens 6 Monate andauern. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sowie für Patienten



mit Nierenfunktionsstörungen beträgt die empfohlene Dosierung generell 150 mg einmal täglich².

Hinsichtlich der Galenik handelt es sich bei Bupropion ratiopharm® um „Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung“, die einerseits eine magensaftresistente und andererseits eine retardierte Formulierung aufweisen. Die beiden galenischen Funktionen werden in Form von zwei Tablettenüberzügen erzielt. Um diese spezielle Galenik nicht zu beeinträchtigen, ist es wesentlich, die Tabletten als Ganzes einzunehmen. Sie dürfen nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden. Unerheblich ist hingegen, ob die Einnahme mit oder ohne Mahlzeit erfolgt.



Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption.

Mit Bupropion ratiopharm® 150 und 300 mg Tabletten wird die bestehende Antidepressiva-Palette erweitert. Erstmals gibt es einen NDRI von ratiopharm.

Referenzen:

1. Quellen: WVZ I, EKO Stand 1. Jänner 2021 und amtliche Verlautbarungen auf www.avsv.at
2. Weiterführende Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 11,
Ares Tower, Top 13

MULTI-AT-00159

Fachkurzinformation zu obigem Text und zum Inserat auf Seite 105 (Teil, Fortsetzung auf Seite 114)

Bupropion ratiopharm® 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 150 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Bupropion ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Hydroxypropylcellulose (353-658 mPa) (E 463) (enthält Silikondioxid), Verkieselte mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure (Typ 50), Magnesiumstearat, Gereinigtes Wasser. **Erster Überzug:** Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat (E 1505). **Überzug mit veränderter Wirkstofffreisetzung:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talk (E 553b). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Die Tabletten befinden sich in Kunststoffflaschen (HDPE) mit einer versiegelten, kindersicheren Kunststoffkappe (PP-Verschluss) mit integriertem Trockenmittel in der Verschlusskappe. Packungsgrößen: Flasche mit 7, 30 oder 90 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel. Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 09/2020.

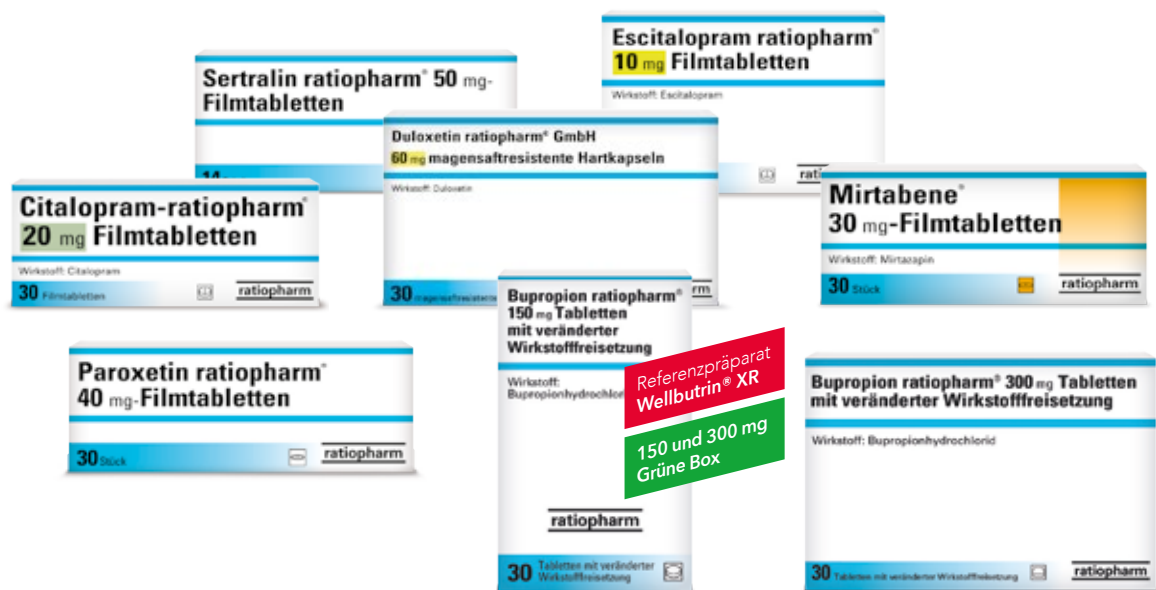
Bupropion ratiopharm® 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 300 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Povidon, Cysteinhydrochlorid Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Glyceroldibehenat, Magnesiumstearat (E 470b). **Tablettenüberzug:** Erster Überzug: Ethylcellulose 100mPas, Povidon, Macrogol; Zweiter Überzug: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (enthält Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80); Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol, Triethylcitrat. **Druckfarbe:** Die schwarze Druckfarbe enthält Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172) und Propylenglycol. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blister: OPA/Alu/PVC-Alu Blister enthält 7, 10, 30, 60 und 90 Tabletten. Auch verfügbar im OPA/Alu/PVC-Alu perforiertem Unit-Dose-Blister zu 30x1 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel. Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 09/2020.

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.



Vielfältig wie Ihre PatientInnen

Antidepressiva von ratiopharm



Bupropion rtp®, Mirtabene®,
Sertralin rtp®, Escitalopram rtp®,
Citalopram rtp®, Paroxetin rtp®
und Duloxetin rtp GmbH®

ratiopharm

eine Marke von
teva

Fortgeschrittene Parkinson-Krankheit – Verbesserte Lebensqualität durch neue Pumpentherapie

Für Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson steht seit kurzem eine moderne, gerätegestützte Therapie zur Verfügung, die mehr Flexibilität im Alltag bietet. Das Trigel Lecigimon (LECIG) aus drei bewährten Parkinson-Wirkstoffen – Levodopa, Carbidopa plus Entacapon – ermöglicht eine gute Kontrolle von Wirkungsfluktuationen bei niedriger Dosis und hoher Verträglichkeit. Die moderne Pumpentechnologie CRONO LECIG ist deutlich kleiner, leichter und leiser als bisherige übliche Geräte.



Gute Optionen auch für Spätstadien

Die Parkinson-Krankheit ist in frühen Phasen mit oraler Medikation gut kontrollierbar. „Mit der Zeit nehmen jedoch motorische Störungen wie Bewegungsverlangsamung, Muskelsteifigkeit und Ruhe-Zittern zu, aber auch nichtmotorische Symptome wie Schlafstörungen, Störungen des Geruchssinnes, Obstipation, Stimmungsschwankungen oder Gedächtnisstörungen“, betont **Prof. Dr. Werner Poewe**, Universitätsklinik für Neurologie in Innsbruck (Emeritus). Die Lebensqualität wird hierdurch zunehmend eingeschränkt.

„Es ist wichtig, die Patienten frühzeitig darüber aufzuklären, dass es auch für fortgeschrittene Stadien wirksame Behandlungsoptionen gibt“, so Prof. Poewe. Das medikamentöse Spektrum reicht von oralen Präparaten mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung und „On-demand“-Therapien (z. B. Bolusgaben mittels Pen) bis hin zu modernen Infusionstherapien, die eine kontinuierliche Dopaminstimulation gewährleisten. Darüber hinaus besteht für ausgewählte Patienten die Möglichkeit einer tiefen Hirnstimulation (THS).

Goldstandard der Parkinson-Therapie ist der medikamentöse Dopaminersatz mit Levodopa. Allerdings treten unter oraler Behandlung bei den meisten Patienten früher oder später motorische Komplikationen, ON/OFF-Schwankungen und überschießende Bewegungen (Dyskinesien) auf. Diese Wirkungsfluktuationen sind v.a. durch die kurze Halbwertszeit von oralem Levodopa (ca. 60 Minuten) und gastrointestinale Faktoren bedingt [1].

Durch die Kombination mit Carbidopa, einem Hemmstoff der Dopamin-Decarboxylase, lässt sich die Halbwertszeit von Levodopa etwas verlängern

[2, 3]. „Wenn eine adäquate Levodopa-Plasmakonzentration auch durch engmaschige Tabletteneinnahmen nicht mehr gewährleistet wird, ist die kontinuierliche Infusion von Levodopa-Carbidopa (LCIG) direkt in das Jejunum eine wertvolle Option“, erklärt **Prof. Dr. Georg Ebersbach**, Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson, Beelitz-Heilstätten, Deutschland. Stabile Levodopa-Konzentrationen bewirken eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation und damit eine wirksamere Kontrolle motorischer Symptome als die pulsatile orale Einnahme [4, 5].

Bisher stand für Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson intestinales Levodopa-Carbidopa-Gel (LCIG) in einer mittels minimalinvasivem Eingriff in die Bauchdecke implantierten Pumpe zur Verfügung. Damit lassen sich die „ON“-Zeiten ohne behindernde Dyskinesien verlängern und die „OFF“-Zeiten verkürzen. Unerwünschte Ereignisse wie Abdominalschmerzen, Verstopfung, Blähungen oder lokale Komplikationen treten fast ausschließlich in der ersten Woche auf [6]. Nachteil der Standardpumpe für LCIG: Sie ist groß, schwer und laut im Betrieb.

Moderne Infusionstherapie

Seit kurzem steht eine moderne gerätegestützte Therapie mit zusätzlichen Vorteilen zur Verfügung. Im Februar 2021 wurde die erste Lecigimon-Pumpeneinstellung im deutschsprachigen Raum in der Kärntner Gailtal-Klinik erfolgreich durchgeführt.

Die neuartige Gelformulierung LECIG enthält neben Levodopa und Carbidopa den COMT-Hemmer Entacapon. Letzterer bewirkt eine im Vergleich zu LCIG erhöhte Bioverfügbarkeit von Levodopa im Körper und ermöglicht eine Dosis-

reduktion bei gleicher Wirksamkeit [5, 7]. Eine reduzierte Dosis für Levodopa ist nicht zuletzt deshalb vorteilhaft, weil unter Langzeittherapie das Risiko für periphere Neuropathien steigt [8, 9]. Entacapon könnte somit eine protektive Wirkung bei der Entwicklung einer Levodopa-induzierten Neuropathie haben [10].

Sicherheit und Verträglichkeit von LCIG und Entacapon wurde in großen Studien belegt [6, 11–13]. Die häufigsten dopaminergen Nebenwirkungen von Entacapon sind – gut beherrschbare – Dyskinesien und Übelkeit. Nicht-dopaminerge Nebenwirkungen umfassen eine harmlose Urinverfärbung sowie eine – mitunter mit großer, oft monatelanger Verzögerung nach Therapiebeginn einsetzende – Diarrhoe.

LECIG wird angewendet bei der Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben [7].

Hilfestellungen für die Patienten

Zentrale Maßnahmen zur Unterstützung von Parkinson-Patienten bestehen in empathischer Begleitung und sorgfältiger Aufklärung. „Der Arzt bzw. die Ärztin sollte frühzeitig über den Krankheitsverlauf und alle Therapieoptionen informieren“, so **Dr. Reinhard Ehret**, Berlin, Deutschland. „Man sollte die Patienten nicht drängen, sondern Sorge, Nöte, Vorbehalte ansprechen und auf verfügbare Unterstützungsangebote wie etwa Vorort-Betreuung durch speziell geschulte Fachkräfte zur Einschulung und Handhabung bei der Pumpenanwendung hinweisen“, erklärt Dr. Ehret.

Quelle: Digitale Pressekonferenz von STADA: Mit Lecigimon ist weniger mehr: Reduzierte Dosis, leichte und leise Pumpe – mehr Flexibilität im Alltag für Parkinson-Patientinnen und -Patienten. 21. April 2021 (Redaktion: Dr. Monika Steinmaß-Wirrer)



Neuartige **Tri-Gel-Formulierung** für Patienten mit **fortgeschrittenem Morbus Parkinson**

LECIGIMON

levodopa, entacapon, carbidopa intestinales gel

Lässig im ON!

- **Kleine, leichte, geräuscharme Pumpe**
mit 3 programmierbaren Flussraten
- **24 Stunden Anwendung¹ möglich**
- **Österreichweites verlässliches Patientenservice durch erfahrene DGKPs**



Literatur:

- Poewe W, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. Clin Interv Aging 2010; 5: 229–38.
- Abbott A. Levodopa – the story so far. Nature 2010; 466: S6–7.
- Brooks DJ. Optimizing levodopa therapy for Parkinson's disease with levodopa/carbidopa/entacapone: implications from a clinical and patient perspective. Neuro-psychiatr Dis Treat 2008; 4: 39–47.
- Chaudhuri KR, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. NPJ Parkinsons Dis 2016; 2: 16023.
- Senek M, et al. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. Mov Disord 2017; 32: 283–6.
- Olanow CW, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol 2014; 13: 141–9.
- Lecigon Fachinformation, Stand Februar 2021.
- Paul DA, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease. Neurol Sci 2020; 41: 2691–701.
- Mancini F, et al. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 27–31.
- Cossu G, et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. Parkinsonism Relat Disord 2016; 27: 81–4.
- Fernandez HH, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. Mov Disord 2015; 30: 500–9.
- Fernandez HH, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2018; 33: 928–36.
- Brooks DJ. Safety and tolerability of COMT inhibitors. Neurology 2004; 62 (suppl 1): 39–46.

Weitere Information:

Stada Arzneimittel GmbH
A-1190 Wien, Muthgasse 36
www.stada.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 107

Lecigimon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 20 mg Levodopa, 5 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 4,6 mg wasserfreiem Carbidopa) und 20 mg Entacapone. 47 ml (1 Patrone) enthält 940 mg Levodopa, 235 mg Carbidopa-Monohydrat und 940 mg Entacapone. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. – Engwinkelglaukom. – schwerwiegende Herzinsuffizienz. – schwerwiegende Herzrhythmusstörungen. – akuter Schlaganfall. – schwerwiegende Beeinträchtigung der Leberfunktion. – nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Lecigimon angewendet werden. Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lecigimon abgesetzt worden sein. Lecigimon kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). – Erkrankungen, bei denen Sympathomimetika (Adrenergika) kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) und Cushing-Syndrom. – malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und/oder nicht-traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. – verdächtige, nicht diagnostizierte Hautveränderungen oder Melanom in der Anamnese (Levodopa könnte ein malignes Melanom aktivieren). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate. ATC-Code: N04BA03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser. **Inhaber der Zulassung:** LobSor Pharmaceuticals AB, SE-753 19 Uppsala. Mitvertrieb: STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** September 2020.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 109

* Bei erwachsenen PatientInnen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität. Kriterien bei Ersteinstellung: – Nachweis der Krankheitsaktivität: klinische Schübe oder in einem rezenten (nicht älter als 3 Monate) MRT kontrastmittelaufnehmende T1-Läsion(en) und/oder Zunahme/Vergrößerung von T2-Läsionen gegenüber einer früheren MRT-Untersuchung und – EDSS 3 – 6.5. Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss der individuelle CYP2C9-Metabolisierungsstatus mittels Genotypisierung bestimmt werden, aus dem die Dosisempfehlung oder eine Kontraindikation resultiert. Diagnosestellung, Verordnung, Einstellung, regelmäßige Therapiekontrolle und Dokumentation durch ein MS-Zentrum. PatientInnen, die mit Siponimod behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen. Siponimod eignet sich für eine cheff(kontroll) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

▼ 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. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207 | Website: <http://www.basg.gv.at/>

Bezeichnung des Arzneimittels: Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten, Mayzent® 2 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. *Mayzent 2 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten:* Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. *Mayzent 2 mg Filmtabletten:* Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. **Anwendungsgebiete:** Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Immundefizienzsyndrom. – Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis. – Aktive maligne Erkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). – Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/ eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer). – Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA42, **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. **Version:** 01/2020



SEIT 1. JÄNNER 2021
IN DER GELBEN BOX!



BEI SPMS WERTVOLLE ZEIT GEWINNEN.

MAYZENT®. Die erste orale Therapie bei SPMS mit Krankheitsaktivität.

Quelle: Kappos L et al, for the EXPAND Clinical Investigators, Lancet 2018; 391:1263-73

Chronische Schmerzen frühzeitig und individuell behandeln

Im Rahmen des neuen DFP-approbierten und kostenlosen Fortbildungsprogramms „CHANGE PAIN compact“ stand Mitte März das Management des chronischen Schmerzes im Fokus. Unter anderem waren Migräne und neuropathischer Schmerz Themen der Expertenvorträge. Für beide Krankheitsbilder gilt: So früh wie möglich eingreifen!

Etwa vier Prozent aller Patienten in der Notaufnahme kommen aufgrund akuter, nicht traumatischer Kopfschmerzen. „Dabei gilt es, primäre von sekundären Kopfschmerzen so schnell wie möglich zu unterscheiden, denn sekundäre Kopfschmerzen können unter Umständen lebensgefährlich sein und neurologische Schäden oder eine Sehstörung bis hin zur Blindheit nach sich ziehen“, weiß **Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic**, Vorstand der Abteilung für Neurologie am Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck und Präsident der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG). Diese Unterscheidung in nicht gefährliche und gefährliche Kopfschmerzen ist im klinischen Alltag oft nicht einfach, denn manchmal verbirgt sich eine schwerwiegende Erkrankung hinter einem relativ leichten Syndrom. Es gilt daher auf „Red Flags“ zu achten, wie zum Beispiel neurologische Auffälligkeiten, ausgeprägte Kopfschmerzen mit plötzlichem Beginn („Donnerschlag-Kopfschmerz“) oder Begleitinfektionen im Kopfbereich wie Sinusitis oder Mastoiditis.



Prim. Dr. Mitrovic:
„Triptane sind migränespezifische Medikamente, die Patienten leider viel zu selten bekommen.“
(© Anna Rauchenberger)

Diagnosekriterien Migräne

Um die Diagnose Migräne zu stellen, müssen mindestens fünf Attacken vorliegen, die jeweils zwischen vier und 72 Stunden andauern. Dazu müssen zumindest zwei der folgenden vier Kriterien

- einseitige Lokalisation,
- Schmerzqualität pulsierend,
- mittlere bis starke Schmerzintensität,
- Verschlechterung bei Bewegung und eines der beiden Begleitsymptome Übelkeit/Erbrechen und/oder Photo-/Phonophobie vorhanden sein.

Quelle: „CHANGE PAIN compact“, 18.–19. März 2021

Studien zeigen klar, dass eine frühe Einnahme von Medikamenten in der Attacke Voraussetzung für ein bestmögliches Ansprechen ist. Bei den Triptanen beispielsweise kann nach zwei Stunden, mit dem Zolmitriptan-Nasenspray (Zomig®) sogar innerhalb von 15 Minuten [1], eine Kopfschmerzfreiheit erreicht werden, wenn in der Frühphase mit der Therapie begonnen wird. In den ersten 30 bis 60 Minuten liegt die Wirkung nur noch bei etwa der Hälfte und nach zwei bis drei Stunden sinkt sie auf 35 bis 40 Prozent.

Medikamente zu selten verschrieben

Triptane sind seit 30 Jahren Goldstandard in der Behandlung von akuten Migräne-Attacken. Trotzdem werden sie, genauso wie die Prophylaxe, zurückhaltend eingesetzt. Laut Eurolight-Studie erhielt nicht einmal jeder zehnte Patient ein Triptan [2]. „Ein möglicher Grund könnte sein, dass die Erstverschreibung eines Triptans durch einen Facharzt erfolgen muss. Gehen die Patienten nicht zum Facharzt, bekommen sie vermutlich auch kein Triptan“, so Mitrovic.

Eine prophylaktische Behandlung erhielten lediglich 6,6 Prozent der dafür in Frage kommenden Patienten. Es ist somit notwendig, die Situation von Migränekranke zu verbessern. Dazu gehört neben einer rechtzeitigen und leitlinienkonformen Einleitung einer Prophylaxe auch der frühzeitige Einsatz der richtigen Medikamente in ausreichend hoher Dosierung.

Nervenschmerz (auch) topisch behandeln

Typische periphere neuropathische Schmerzen sind Post-Zoster-Neuralgie, Engpasssyndrome, postoperative Narbenschmerzen oder Polyneuropathien. „In der Auswahl der Therapie muss auf die Wirksamkeit im Sinne der evidenzbasierten Medizin genauso wie auf die nachgewiesene Verträglichkeit Rücksicht genommen werden“, ist **Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff**, Vorstand der

Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin an der Klinik Ottakring, Wien, überzeugt. Dazu kommt die Frage, wie schnell der Wirkeintritt erfolgen soll, also die Dringlichkeit der Schmerzbekämpfung.

Grundsätzlich stehen in der Therapie einerseits systemisch wirksame Medikamente, wie Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opioide zur Verfügung. Andererseits gibt es topische Ansätze wie das Capsaicin-Pflaster Qutenza®, das einmalig für 30 bzw. 60 Minuten appliziert wird. Innerhalb von ein bis zwei Tagen ist klar, ob die Therapie wirkt. Nach drei Monaten kann die Behandlung wiederholt werden. Wichtig in diesem Zusammenhang: „Eine frühe Behandlung innerhalb des ersten halben Jahres bringt einen größeren Erfolg.“



Prof. Dr. Gustorff: „Eine frühe Behandlung neuropathischer Schmerzen mit topischen Therapien innerhalb des ersten halben Jahres bringt einen größeren Erfolg.“
(© Bernhard Noll, KAV)

Capsaicin auch bei „Mixed-Pain“

Dass das Capsaicin 179 mg-Pflaster auch bei unspezifischem Rückenschmerz mit neuropathischer Komponente („mixed pain“) wirksam ist, konnte kürzlich in einer österreichischen Studie gezeigt werden [3]. Nach vier Wochen waren 40 Prozent der Studienteilnehmer Responder, davon hatte die Hälfte der Patienten sogar eine besonders gute Schmerzreduktion.

„Die topische Therapie ist eine unglaublich wertvolle Ergänzung zu den systemischen Behandlungen“, so Gustorff abschließend.

Literatur:

1. Dodic 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.
2. Katsarava Z, Mania M, Lampl C et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *Headache Pain* 2018; 19: 10.
3. Prosenz J et al. First lumbar treatment of chronic mixed low back pain with high dose capsaicin 8% patch. *Int J Pain Management* 2017; 1: 12–22.

Fachkurzinformation siehe Seite 58, 111

Weitere Information:

Grünenthal GmbH
A-2345 Brunn / Geb., Campus 21,
Liebermannstraße A01/501
www.grunenthal.at

LACHEN ODER WEINEN?

EINE FRAGE DER PERSPEKTIVE

QUTENZA® – Das Schmerzpflaster
bei peripheren neuropathischen
Schmerzen¹

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



Weitere Infos:
www.grunenthalhealth.at

Qutenza®
Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster

1. Qutenza® Fachinformation, Stand Jänner 2021. | 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 NS0 (E462); **Trägerschicht:** Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyesterfilm, Fluoropolymer 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:** Jänner 2021.

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 diskutieren. 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 Korrespondenzadresse 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!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **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 Hinweispfilen 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



**Save
the
Date**

57. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neuro-
restauration**
Funktionserhalt &
Wiederherstellung

23.9.-25.9.2021
Klagenfurt

Lakeside Science & Technology Park

nium in einem Umkarton: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 14 und 30 Stück. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 12/2020.

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

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 99 und zum Inserat auf Seite 101

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Jeder ml der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen enthält 6,25 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat.* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 20 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 30 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 40 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 50 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). *Kapselhülle:* Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* *Pradaxa Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Mannitol (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Lösungsmittel für Pradaxa Lösung zum Einnehmen:** Weinsäure (Ph.Eur.), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser. **Sucralose-Pulver:** Sucralose. *Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sollte nicht bei Patienten ab 1 Jahr angewendet werden.* *Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehört die Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2021

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbitat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: **Pulver:** Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Mooslackengasse 17, 1190 Wien. **Stand der Information:** 10.2020



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

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

- Signifikante Reduktion von Rezidiven^{(a)1,4} und Hospitalisierungen^{(b)2}
- Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,4}
- Überlegene Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Paliperidonpalmitat 1x monatlich^{(d)5}
- Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Aripiprazol oral^{3,4}

Abilify Maintena[®]
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

EINMAL MONATLICH
400mg



Lundbeck Austria GmbH
Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien
www.lundbeck.at

Fachkurzinformation siehe Seite 115

1 Kane JM et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(5):617-24. 2 Kane JM et al. J Med Econ 2013; 16 (7):917–925. 3 Fleischhacker WW et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:171-176. 4 Fleischhacker WW et al. Br J Psychiatry 2014;205:135-144. 5 Naber D et al. Schizophren Res 2015;168:498-504.

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena[®] vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena[®] die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena[®] waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerterverblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena[®] 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen.