

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Europäische Neurologie



Alexanders großer Moment –
einfach nur dabei zu sein

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

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

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

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze



Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

ONCE MONTHLY



400mg

Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion



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

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

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtzahl 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.

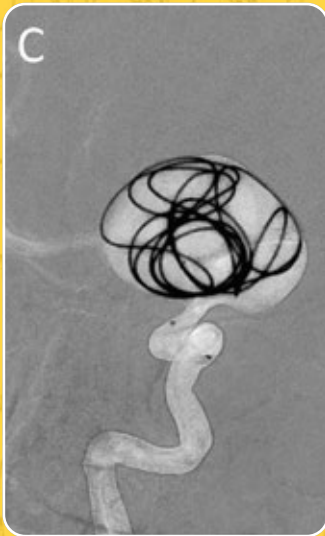
ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: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

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



TRENDS UND PERSPEKTIVEN IN DER NEUROLOGIE

Epilepsitherapie: Müssen wir unsere Leitlinien für die Therapie neu diagnostizierter Epilepsien ändern? Implikationen der SANAD-II-Studie

C. Baumgartner, J. P. Koren

NEUROLOGIE

Das Österreichische Multiple-Sklerose-Therapie-Register

M. Guger, T. Berger

NEUROCHIRURGIE

Neurovaskuläre Therapieoptionen bei komplexen Aneurysmen der Arteria carotis interna

G. Bavinzski, D. Hirschmann, A. Gruber

PSYCHIATRIE

Cannabidiol in der Psychiatrie: Hoffnungsträger oder Schall und Rauch?

A. Weidenauer, U. Sauerzopf, N. Praschak-Rieder, E. Keimpema, S. Kasper, M. Willeit

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Neurochirurgie

News-Screen Psychiatrie

Kongressbericht

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Die **MS-DIAGNOSE**
hat Klaras Welt auf
den Kopf gestellt...

...doch mit **COPAXONE®**
kann sie weiterhin ihre
Ziele verfolgen.

Bei schubförmiger MS
nicht angezeigt bei PPMS/SPMS

KEEP THEIR FUTURE
FULL OF POSSIBILITIES

- 119 Epilepsitherapie: Müssen wir unsere Leitlinien für die Therapie neu diagnostizierter Epilepsien ändern? Implikationen der SANAD-II-Studie**
C. Baumgartner, J. P. Koren

Neurologie

- 123 Das Österreichische Multiple-Sklerose-Therapie-Register**
M. Guger, T. Berger

Neurochirurgie

- 128 Neurovaskuläre Therapieoptionen bei komplexen Aneurysmen der Arteria carotis interna**
G. Bavinski, D. Hirschmann, A. Gruber

Psychiatrie

- 136 Cannabidiol in der Psychiatrie: Hoffnungsträger oder Schall und Rauch?**
A. Weidenauer, U. Sauerzopf, N. Praschak-Rieder, E. Keimpema, S. Kasper, M. Willeit

Rubriken

- 142 News-Screen Neurologie**
144 News-Screen Neurochirurgie
145 News-Screen Psychiatrie
147 Kongressbericht
150 Pharma-News
146 Impressum

Titelbild: 45-jährige Patientin nach massiver SAB aus Riesenaneurysma der rechten ACI: Stent-assistiertes Coiling in der akuten Phase. Entlassung subjektiv beschwerdefrei am 15. post-interventionellen Tag nach SAB ohne neurologisches Defizit. Aus G. Bavinski et al., Neurovaskuläre Therapieoptionen bei komplexen Aneurysmen der Arteria carotis interna, Abb. 5c, S. 131.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 20 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze.* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 20 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. 40 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3, 12 oder 36 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 20 mg/ml: 09/2020 / 40 mg/ml: 08/2021. **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.**



**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.

Epilepsitherapie: Müssen wir unsere Leitlinien für die Therapie neu diagnostizierter Epilepsien ändern? Implikationen der SANAD-II-Studie

C. Baumgartner, J. P. Koren

Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, Medizinische Fakultät, Sigmund-Freud-Privatuniversität, Wien

Gemäß den gültigen Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie stellen Lamotrigin und Levetiracetam die bevorzugten Mittel der ersten Wahl für die Behandlung bei neu diagnostizierten fokalen Epilepsien dar. Bei neu diagnostizierten generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien wurde Valproat als Erstmedikation empfohlen, wobei hier die Einschränkungen von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter (signifikant erhöhtes teratogenes Risiko, negative Effekte auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die in der Schwangerschaft gegenüber Valproat exponiert wurden) zu beachten sind [1]. Die Leitlinienempfehlungen basieren ganz wesentlich auf den beiden unverblindeten, randomisierten, kontrollierten SANAD I- (Standard and New Antiepileptic Drugs) Studien, die bereits 2007 publiziert wurden [2, 3]. Bei fokalen Epilepsien war Lamotrigin hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch (auf Grund von mangelnder Wirksamkeit oder auf Grund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen) signifikant besser als Carbamazepin, Gabapentin und Topiramaten und zeigte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Oxcarbazepin [2]. Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien war Valproat besser verträglich als Topiramaten und wirksamer als Lamotrigin und wurde deshalb als Mittel der ersten Wahl mit den oben genannten Einschränkungen empfohlen [3].

Eine Einschränkung der SANAD I-Studien für die Umsetzung in die Leitlinien und damit in die tägliche klinische Praxis besteht allerdings darin, dass kein Vergleich mit Levetiracetam erfolgte. Levetiracetam wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie bei fokalen Epilepsien aber als Mittel erster Wahl empfohlen und dementsprechend weit verbreitet eingesetzt. Zudem kam Levetiracetam auch bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien – insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter – zunehmend zur Anwendung.

Die aktuell publizierten SANAD II-Studien schließen nunmehr diese Informationslücke. Lamotrigin als der Sieger der SANAD I-Studie für fokale Epilepsien wurde dabei mit Levetiracetam und Zonisamid verglichen, Valproat als der Sieger der SANAD I-Studie für generalisierte und unklassifizierbare Epilepsien mit Levetiracetam [4, 5].



Prim. Univ.-Prof. DI Dr.
Christoph Baumgartner

Im Studienarm für neu diagnostizierte fokale Epilepsien wurden 990 Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren im Zeitraum vom 2. Mai 2013 bis 20. Juni 2017 eingeschlossen und für 2 Jahre nachverfolgt [4]. Die Patienten wurden zufällig einer Therapie mit Lamotrigin ($n = 330$), Levetiracetam ($n = 332$) oder Zonisamid ($n = 328$) zugeordnet. In die Intention-to-Treat- (ITT-) Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, für die Per-Protocol- (PP-) Analyse wurden Patienten mit größeren Protokollabweichungen und Patienten, bei denen

im weiteren Verlauf die Diagnose einer Epilepsie nicht bestätigt werden konnte, ausgeschlossen, sodass in die PP-Analyse schließlich 324 Patienten mit Lamotrigin, 320 Patienten mit Levetiracetam und 315 Patienten mit Zonisamid eingeschlossen werden konnten. Als Non-Inferiority-Limit für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – wurde ein Hazards-Ratio (HR) von 1,329 entsprechend einer absoluten Differenz von 10 % festgelegt. Dieser Schwellenwert wird von der „International League Against Epilepsy“ für den Nachweis einer Äquivalenz empfohlen [6].

In der ITT-Analyse für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – erreichte Levetiracetam gegenüber Lamotrigin die Non-Inferiority-Kriterien nicht (HR 1,18; 97,5 % Konfidenzintervall [KI] 0,95–1,47; das KI beinhaltet das vordefinierte Non-Inferiority-Limit von 1,329), Zonisamid hingegen erreichte gegenüber Lamotrigin die Non-Inferiority-Kriterien (HR 1,03; 97,5 % KI 0,83–1,28). In der PP-Analyse war die Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission für Lamotrigin signifikant besser als für Levetiracetam (HR 1,32; 97,5 % KI 1,05–1,66) und für Zonisamid (HR 1,37; 97,5 % KI 1,08–1,73).

Für den sekundären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 24-monatigen Anfallsremission – ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen. Für die Zeit bis zum Therapieabbruch jeglicher Ursache (inadäquate Anfallskontrolle und/oder nicht akzeptable Nebenwirkungen) war Lamotrigin signifikant besser als Levetiracetam und als Zonisamid. Zu einem Therapieversagen kam es dabei sowohl für Levetiracetam als auch für Zonisamid signifikant häufiger als für Lamotrigin auf Grund von Nebenwirkungen, während sich bezüglich der inadäquaten Anfallskontrolle kein signifikanter Unterschied zeigte.

MEHR
LEBENSQUALITÄT

DURCH EFFEKTIVE
ANFALLSKONTROLLE



Antiepileptika von ratiopharm



ratiopharm

eine Marke von
teva

Nebenwirkungen wurden von 33 % der Patienten unter Lamotrigin, von 44 % unter Levetiracetam und von 45 % unter Zonisamid berichtet. Die Hauptdifferenz lag dabei bei den psychiatrischen Nebenwirkungen (13 % bei Lamotrigin, 30 % bei Levetiracetam, 23 % bei Zonisamid). In der Kosten-Nutzen-Analyse zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Lamotrigin.

Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass Levetiracetam und Zonisamid nicht als Mittel der ersten Wahl in der Therapie von neu diagnostizierten fokalen Epilepsien empfohlen werden können, dass Lamotrigin das alleinige Mittel der ersten Wahl sein sollte und dass Lamotrigin als Standard-Therapie bzw. Referenzsubstanz für zukünftige Studien herangezogen werden sollte [4].

Im Studienarm für neu diagnostizierte generalisierte und nicht-klassifizierbare Epilepsien wurden 520 Patienten im Alter von 5 Jahren oder älter im Zeitraum vom 30. April 2013 bis 2. August 2016 eingeschlossen und für 2 Jahre nachverfolgt [5]. Die Patienten wurden zufällig einer Therapie mit Valproat (n = 260) oder Levetiracetam (n = 260) zugeordnet. In die ITT-Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, in der PP-Analyse verblieben 255 Patienten mit Valproat und 254 Patienten mit Levetiracetam (Patienten mit größeren Protokollverletzungen und Patienten, bei denen im weiteren Verlauf die Diagnose einer Epilepsie nicht bestätigt werden konnte, wurden für die PP-Analyse ausgeschlossen). Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 13,9 Jahre (Bereich 5,0–94,4 Jahre), 65 % waren Männer, 35 % Frauen, 397 (76,3 %) hatten generalisierte Epilepsien, 123 (23,7 %) nicht-klassifizierbare Epilepsien. Als Non-Inferiority-Limit für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – wurde ein Hazards-Ratio (HR) von 1,314 entsprechend einer absoluten Differenz von 10 % festgelegt.

In der ITT-Analyse für den primären Outcome-Parameter erreichte Levetiracetam gegenüber Valproat die Non-Inferiority-Kriterien nicht (HR 1,19; 95 % KI 0,96–1,47; das KI beinhaltete das vordefinierte Non-Inferiority-Limit von 1,314). In einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse zeigte sich ein deutlicher Vorteil für Valproat bei Patienten mit generalisierten Epilepsien, bei denen das exakte idiopathische generalisierte Epilepsiesyndrom unklar blieb (z. B. Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten Spike-Wave-Entladungen im EEG), hingegen nicht für Absence-Epilepsien und nicht für nicht-klassifizierbare Epilepsien.

Auch für den sekundären Outcome-Parameter für die Anfallskontrolle – Zeit bis zur 24-monatigen Remission – war Valproat gegenüber Levetiracetam signifikant überlegen (HR 1,43; 95 % KI 1,06–1,92). Therapieabbrüche jeglichen Grundes (inadäquate Anfallskontrolle und/

oder nicht akzeptable Nebenwirkungen) waren unter Valproat signifikant seltener als unter Levetiracetam, wobei sich bei Therapieabbrüchen auf Grund von mangelnder Wirksamkeit ein signifikanter Vorteil für Valproat zeigte, bei Therapieabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen war hingegen kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Nebenwirkungen wurden von 37 % der Patienten unter Valproat und von 42 % unter Levetiracetam berichtet. Psychiatrische Nebenwirkungen waren häufiger unter Levetiracetam (26 % vs. 14 %), Gewichtszunahmen häufiger unter Valproat (10 % vs. 3 %). Die Kosten-Nutzen-Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil für Valproat. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass Levetiracetam – verglichen mit Valproat – weder klinisch noch kosteneffektiv ist. Für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter erbringen die Studienergebnisse einen informativen Diskussionsbeitrag über den Nutzen und die Risiken, eine Therapie mit Valproat zu vermeiden [5].

Zusammenfassend stellen die beiden SANAD II-Studien die derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie für die Therapie von neu diagnostizierten Epilepsien, insbesondere für die fokalen Epilepsien, somit in Frage. Derzeit wird die S2k-Leitlinie zur Epilepsitherapie von der Leitlinienkommission komplett neu erarbeitet. Man darf gespannt sein, welchen Niederschlag die Ergebnisse der SANAD II-Studien in dieser neuen S2k-Leitlinie haben werden.

Literatur:

1. Bast T, Bauer J, Berkenfeld R et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. *Akt Neurol* 2017; 44: 603–36.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15.
3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
4. Marson A, Burnside G, Appleton R et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 1363–74.
5. Marson A, Burnside G, Appleton R et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 1375–86.
6. Chadwick D. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 799–803.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing
Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung
und Kognitive Neurologie
Medizinische Fakultät, Sigmund Freud Privatuniversität
A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1
E-mail: christoph.baumgartner@gesundheitsverbund.at

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

Das Österreichische Multiple-Sklerose-Therapie-Register

M. Guger, T. Berger

Kurzfassung: Das Österreichische Multiple-Sklerose-Therapie-Register (ÖMSTR) wurde 2006 eingerichtet und umfasst mittlerweile acht Therapiemodule, in denen mit 29.06.2021 bereits 5.113 Multiple-Sklerose- (MS-) Patienten dokumentiert sind. Real-Life-Analysen zu diversen Fragestellungen in der Behandlung der MS stellen eine wichtige und notwendige Ergänzung zu den randomisierten kontrollierten Studien dar, um sämtliche Patienten in ihrem klinischen Alltag erfassen zu können.

Die Real-World-Daten der bereits publizierten Analysen aus dem ÖMSTR ergaben eine niedrige Rate an Schüben, Krankheitsprogression und Unterbrechungen in den verschie-

denen Therapie-Kohorten, welche somit eine hohe Betreuungsqualität der Patienten an den MS-Zentren in Österreich reflektieren.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Register, Real-World, Vergleich

Summary: The Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry. The Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry (AMSTR), established in 2006, included in the meantime eight different treatment modules, which actually comprise 5.113 multiple sclerosis (MS) patients. In everyday clinical practice patients' and neurologists' attitudes towards the choice of treatment may

be influenced by different non-recordable clinical or subclinical conditions that also may influence future disease activity, and therefore real-life analysis are an important addition to randomized controlled trials.

The real-world data, already published by the AMSTR, showed a low relapse rate, slow disease progression and low treatment interruption rate in the different treatment cohorts, indicating a high standard of medical care of MS patients in Austrian MS centers. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2021; 22 (3): 123–7.**

Keywords: Multiple sclerosis, registry, real-world, comparison

■ Einleitung

Die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) hat bereits 2006 das Österreichische Multiple-Sklerose- (MS-) Therapie-Register (ÖMSTR) zur Dokumentation neuer MS-Therapien als qualitätssichernde Maßnahme für Patienten und auf MS spezialisierte Neurologen eingerichtet. Zudem hat der (damalige) Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger bei Aufnahme von Natalizumab (NTZ) 2006 und Fingolimod (FTY) 2011 im Erstattungskodex festgehalten, dass Patienten, die mit einer dieser Therapien behandelt werden, im Register der ÖGN zu dokumentieren sind. Mittlerweile wurden sechs weitere Medikamente – Alemtuzumab (AZM), Cladribin (CLAD), Dimethylfumarat (DMF), Ocrelizumab (OCR), Ozanimod (OZA) und Teriflunomid (TERI) – als eigenständige Module dem ÖMSTR hinzugefügt.

Das ÖMSTR wird von der ÖGN als Eigentümerin als unabhängiges Therapie-Register, das ausschließlich der Qualitätssicherung und der wissenschaftlichen Datenauswertung dient, geführt. Aufbau, Verwaltung und Wartung des ÖMSTR werden von der pharmazeutischen Industrie finanziell unterstützt, ohne dass dadurch aber ein Zugriff auf die Daten, eine Einflussnahme auf inhaltliche Aspekte oder Datenauswertung des ÖMSTR bzw. Veröffentlichungen von Registerdaten gestattet sind. Die Datenqualität wurde mittels Engagement eines externen und unabhängigen Monitors, der die aktive Datenpflege gewährleistet, erhöht.

Die Eingabe in das ÖMSTR erfolgt webbasiert und nur individuell zugangsberechtigt durch von der ÖGN zertifizierte MS-Zentren aus dem intra- und extramuralen Bereich (aktuell 94 MS-Zentren). Mit 29.06.2021 sind bereits 5.113 MS-Patienten im ÖMSTR dokumentiert, davon haben 821 Betroffene innerhalb des Registers zumindest einmal die Therapie gewechselt.

Die Verteilung der Ersteinstellungen auf die acht verschiedenen Medikamente ist in Tabelle 1 festgehalten.

Im Folgenden werden drei bereits publizierte Arbeiten aus dem ÖMSTR vorgestellt:

■ Real-Life-Vergleich von Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid [1]

In diese Studie wurden alle schubförmig remittierenden MS- (RRMS-) Patienten des ÖMSTR, die seit 2014 mit FTY, DMF und TERI neu begonnen haben und 24 Monate durchgehend mit diesen Substanzen behandelt wurden, eingeschlossen. Die Unterbrecher-Kohorte bestand aus Betroffenen, die ebenso 2014 mit einer der drei Substanzen gestartet waren und zumindest eine Kontrollvisite absolviert haben.

Um Störfaktoren und Einflussgrößen, die naturgemäß bei Real-World-Datenvergleichen auftreten, bestmöglich in diesem nicht-randomisierten Setting zu minimieren, wurden die „Inverse Probability“-Gewichtung (IPW) und das PS-Matching als Vergleichsmethoden verwendet.

Die 24-Monatskohorte inkludierte 629 RRMS-Patienten, wovon 295 mit FTY, 227 mit DMF und 107 mit TERI behandelt wurden. Die TERI-Kohorte war signifikant älter, die FTY-Gruppe hingegen bot eine längere Krankheitsdauer, einen höheren Behinderungsgrad (gemessen anhand der „Expanded Disability Status Scale“, EDSS) und eine höhere Schubrate zur Baseline und eine deutlich höhere Rate an Vortherapien und Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Ausgangsmagnetresonanztomographie (MRT) (Tabelle 2). Nach Anwendung von IPW, bei der Patienten mit einem geringen Propensity-Score hochgewichtet werden, wuchs die Analyse-Kohorte auf 1.508 Patienten an.

Die annualisierte Schubrate (ARR) über 24 Monate betrug 0,13 für FTY-, 0,09 für DMF- und 0,11 für TERI-Behandelte. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied. Hingegen zeigte sich eine signifikant erhöhte Behinderungsprogression, bestätigt nach 12 Wochen, von FTY gegenüber DMF ($p = 0,020$).

Eingelangt am 06.07.2021, angenommen am 16.07.2021

Aus der Abteilung für Neurologie, Pyhrn-Eisenwurzen-Klinikum Steyr

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Michael Guger, Abteilung für Neurologie, Pyhrn-Eisenwurzen-Klinikum Steyr, A-4400 Steyr, Sierninger Straße 170, E-Mail: michael.guger@oöeg.at

Tabelle 1: Demographische und Baseline-Daten der Ersteinstellungen mit 29.06.2021

Therapie	AZM	CLAD	DMF	FTY	NTZ	OCR	OZA	TERI
Patienten	37	74	1361	1345	1626	148	8	501
Weiblich (%)	64,9	73,0	68,1	68,8	71,0	50,0	87,5	62,9
Alter (Jahre, Mittelwert)	31,9	33,6	37,1	38,7	35,0	41,7	37,1	42,8
Krankheitsdauer (Jahre, Mittelwert)	3,1	5,4	6,2	9,2	7,2	5,0	4,0	8,5
Schübe innerhalb des letzten Jahres (Mittelwert)	2,1	1,4	1,0	1,4	2,1	0,8	0,9	0,7
EDSS (Mittelwert)	3,2	1,8	1,6	2,4	2,9	3,4	1,3	2,0

Abkürzungen: AZM = Alemtuzumab; CLAD = Cladribin; DMF = Dimethylfumarat; EDSS = Expanded Disability Status Scale; FTY = Fingolimod; NTZ = Natalizumab; OCR = Ocrevus; OZM = Ozanimod; TERI = Teriflunomid

Die Unterbrecherkohorte umfasste 1.530 RRMS-Patienten (585 mit FTY, 651 mit DMF und 294 mit TERI). Nach Anwendung von IPW wuchs die gewichtete Analyse-Kohorte auf 3.998 Betroffene an. Signifikant mehr TERI- als DMF-Behandelte brachen die Therapie nach durchschnittlich 19,7 Monaten ab.

Unsere Real-World-Ergebnisse ergänzen die bisherigen publizierten Daten, zeigen aber auch neue Erkenntnisse auf. Wir wiesen zusammenfassend eine niedrige Rate an Schüben, Krankheitsprogression und Unterbrechungen nach, welche eine hohe Betreuungsqualität der MS-Zentren in Österreich widerspiegeln. Es bestand kein signifikanter Unterschied in

Bezug auf ARR zwischen den oralen Therapien. Weiters wurde eine signifikant erhöhte Behinderungsprogression bestätigt nach 12 Wochen von FTY gegenüber DMF beobachtet und signifikant mehr TERI- als DMF-Behandelte brachen die Therapie vorzeitig ab.

Tabelle 2: Baseline-Daten der 24-Monatskohorte (Nachdruck aus [1], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

			FTY N = 295 46,9 %	DMF N = 227 36,1 %	TERI N = 107 17,0 %	Gesamt N = 629 100 %
Geschlecht (weiblich)	N		191	155	64	410
	%		64,7 %	68,3 %	59,8 %	65,2 %
Alter*	MW		39,5	38,1	42,8	39,6
	SD		10,6	10,6	9,9	10,6
Krankheitsdauer zur Baseline (Jahre)	MW		9,5	8,0	8,8	8,9
	SD		7,4	8,7	8,1	8,0
EDSS zur Baseline*	MW		2,5	1,7	2,1	2,1
	SD		1,6	1,2	1,4	1,5
Schubrate in den letzten 12 Monaten vor Therapiestart*	MW		1,3	1,0	0,7	1,1
	SD		0,8	0,8	0,7	0,8
Medikamentöse Vorbehandlung**	Ja	N	271	127	67	465
		%	91,9 %	55,9 %	62,6 %	73,9 %
	Nein	N	24	100	40	164
		%	8,1 %	44,1 %	37,4 %	26,1 %
≥ 9 MRT-T2-Läsionen	Ja	N	268	196	89	553
		%	90,8 %	86,3 %	83,2 %	87,9 %
	Nein	N	27	31	18	76
		%	9,2 %	13,7 %	16,8 %	12,1 %
≥ 1 MRT KM-aufnehmende T1-Läsion**	Ja	N	153	94	38	285
		%	51,9 %	41,4 %	35,5 %	45,3 %
	Nein	N	142	133	69	344
		%	48,1 %	58,6 %	64,5 %	54,7 %
Indikation***	A	N	185	0	0	185
		%	62,7 %	0,0 %	0,0 %	62,7 %
	B	N	110	0	0	110
		%	37,3 %	0,0 %	0,0 %	37,3 %
Follow-up (Monate)	MW		24,3	24,2	24,4	24,3
	SD		1,0	1,1	1,1	1,1

*Vergleich mittels Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert < 0,05; **Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert < 0,05; ***Indikation A = zumindest 1 Schub in den letzten 12 Monaten trotz Behandlung mit entweder Interferon-beta oder Glatirameracetat; Indikation B = zumindest 2 schwere Schübe in den letzten 12 Monaten bei therapienaiven Patienten EDSS = Expanded Disability Status Scale, KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomographie, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

■ Therapiewechsel von Natalizumab auf Fingolimod [2]

Wir schlossen Patienten aus dem ÖMSTR, die ab 2006 mit NTZ gestartet haben und durchgehend mindestens 24 Monate auf NTZ verblieben sind, danach innerhalb eines Jahres auf FTY umgestellt wurden und nachfolgend für zumindest 12 Monate FTY beibehalten haben, ein. Die Transitionszeit wurde in drei unterschiedliche Intervalle eingeteilt: < 3 Monate, 3–6 Monate und 6–12 Monate.

Laut Einschlusskriterien wurden 195 RRMS-Patienten für die Analyse herangezogen: 135 in die < 3 Monatskohorte, 44 in die 3–6 Monatskohorte und 16 in die 6–12 Monatskohorte. Die Baseline-Daten der drei Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die ARR betrug unter NTZ-Behandlung über durchschnittlich 44 Monate 0,26 und unter FTY-Therapie 0,32 über durchschnittlich 46 Monate ($p = 0,381$). In der Behandlungspause erlitten sieben (5,2 %) Patienten in der < 3 Monatskohorte, sechs (13,6 %) in der 3–6 Monatskohorte und sieben (43,8 %) in der 6–12 Monatskohorte einen Krankheitsschub ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Patientencharakteristika zur Baseline (Nachdruck aus [3], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

			NTZ ≥ 7 Jahre N = 190 11,4 %	NTZ ≥ 7 Jahre* N = 230 13,8 %	NTZ < 7 Jahre N = 1435 86,2 %	Gesamt N = 1665 100 %
Geschlecht (weiblich)	N		142	163	1020	1183
	%		74,7 %	70,9 %	71,1 %	71,1 %
Alter*	MW		35,7	35,9	34,8	35
	SD		9	9	10,2	10
Krankheitsdauer zur Baseline (Jahre)*	MW		8,2	8,0	7,2	7,3
	SD		5,8	6	6,1	6,1
EDSS zur Baseline*	MW		3,1	3,2	2,8	2,9
	SD		1,5	1,5	1,7	1,7
Schubrate in den letzten 12 Monaten vor Therapiestart*	MW		2,3	2,3	2,1	2,1
	SD		1,2	1,2	1,1	1,1
≥ 9 MRT-T2-Läsionen	Ja	N	179	212	1320	1532
		%	94,2 %	95,1 %	93,7 %	93,9 %
Nein	Nein	N	11	11	89	100
		%	5,8 %	4,9 %	6,3 %	6,1 %
≥ 1 MRT KM-aufnehmende T1-Läsion	Ja	N	129	133	932	1065
		%	67,9 %	68,6 %	69,2 %	69,2 %
Nein	Nein	N	61	61	414	475
		%	32,1 %	31,4 %	30,8 %	30,8 %
Indikation**	A	N	147	180	1021	1201
		%	77,4 %	79,3 %	73,6 %	74,4 %
B	B	N	41	47	367	414
		%	21,8 %	20,7 %	26,4 %	25,6 %
Follow-up (Jahre)	MW		9,2	9,3	3,0	3,9
	SD		1,5	1,5	2,2	3

* fehlende Baseline- Parameter inkludiert; *Vergleich zwischen Kohorte NTZ ≥ 7 Jahre und Kohorte < 7 Jahre NTZ mittels Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert < 0,05; ** Indikation A = zumindest 1 Schub in den letzten 12 Monaten trotz Behandlung mit entweder Interferon beta oder Glatirameracetat; Indikation B = zumindest 2 schwere Schübe in den letzten 12 Monaten bei therapie-naiven Patienten
EDSS = Expanded Disability Status Scale, KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomographie, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Nach dem Therapiewechsel von NTZ auf FTY waren keine signifikanten Unterschiede betreffend ARR, EDSS-Verlauf, EDSS-Progression und -Regression bezogen auf die unterschiedlichen Transitionszeiten feststellbar. Im sequentiellen Gebrauch von NTZ und FTY fanden sich jedoch signifikante Unterschiede bezüglich der nach 12 und 24 Wochen bestätigten EDSS-Progression, nämlich 9,2 und 8,2 % unter NTZ und 18,5 und 16,4 % unter FTY ($p = 0,010$ und $p = 0,020$). Zusätzlich erfuhren signifikant mehr Patienten unter NTZ eine nach 12 und 24 Wochen bestätigte EDSS-Verbesserung, nämlich 16,9 und 14,9 %, gegenüber FTY mit jeweils 7,2 % ($p = 0,007$ und $p = 0,028$).

Zusammenfassend ergaben unsere Real-World-Daten einerseits ein erhöhtes Schubrisiko in der Switchperiode in Abhängigkeit von deren Dauer und andererseits einen stabilen Krankheitsverlauf in der Langzeitbeobachtung nach dem Wechsel auf FTY. Im sequentiellen Gebrauch von NTZ und FTY fanden sich jedoch signifikante Unterschiede bezüglich EDSS-Progression, bestätigt nach 12 und 24 Wochen zugunsten von NTZ. Somit ist der Wechsel von NTZ auf FTY im Real-World-Setting sicher und effizient. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Empfehlung, dass eine Switchperiode von drei Monaten oder weniger einzuhalten ist.

■ Langzeitauswertungen zu Natalizumab und Prädiktoren von Langzeit-Outcome [3]

Wir schlossen in unsere Analyse Patienten aus dem ÖMSTR ein, welche seit 2006 mit NTZ gestartet sind und zumindest sieben Jahre durchgehend auf NTZ, ohne eine Therapiepause länger als drei Monate, verblieben sind. Alle statistischen Modelle inkludierten Baseline-Daten, wie Alter über 35 Jahre, Geschlecht, Krankheitsdauer über fünf Jahre, mehr als ein Schub, EDSS > 1, zumindest neun T2- und/oder eine KM-aufnehmende Läsion im MRT und vorbestehende MS-Therapie.

Passend zu den Einschlusskriterien wurden 230 (Langzeit-Kohorte) von 1.665 (Gesamt-Kohorte) RRMS-Patienten unter NTZ für die weiteren Berechnungen inkludiert. Für die Prädiktoren-Analyse mussten weitere 40 Patienten aufgrund von fehlenden Baseline-Informationen, zumeist MRT-Daten, exkludiert werden (Tabelle 3).

Die Langzeitkohorte bot eine ARR von 0,07 über eine durchschnittliche Observationszeit von 9,3 Jahren. Eine anhaltende Behinderungsprogression über 12 und 24 Wochen entwickelten 36 (19 %) und 31 (16,3 %) Patienten, eine EDSS-Regression jeweils 45 (23,7 %) und 42 (22,1 %).

Tabelle 4: Inzidenzratenverhältnis (IRR) von Baseline-Prädiktoren betreffend Schubaktivität in der Langzeit-Kohorte (Nachdruck aus [3], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

	IRR	95 % Wald KI – untere Grenze	95% Wald KI – obere Grenze	Statistische Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht (männlich)	0,799	0,518	1,233	0,311
Alter (≤ 35 Jahre)	0,782	0,526	1,165	0,227
Krankheitsdauer zur Baseline (Jahre) (≤ 5 Jahre)	1,851	1,249	2,743	0,002
EDSS zur Baseline ≤ 1	0,081	0,011	0,581	0,012
Schubrate ≤ 1 in den letzten 12 Monaten vor Therapiebeginn	0,353	0,200	0,623	$< 0,001$
≥ 9 MRT-T2-Läsionen	1,430	0,498	4,106	0,506
≥ 1 MRT KM-aufnehmende T1-Läsionen	0,409	0,283	0,593	$< 0,001$
Keine medikamentöse Vorbehandlung	0,770	0,371	1,601	0,484

KI = Konfidenzintervall, EDSS = Expanded Disability Status Scale, KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomographie

Die Prädiktoren-Analyse betreffend Schubaktivität konnte folgende Baseline-Faktoren für ein vermindertes Schubrisiko evaluieren: ≥ 1 KM-aufnehmende Läsion, $ARR \leq 1$ in den letzten 12 Monaten vor Therapiebeginn mit NTZ und $EDSS \leq 1$. Eine Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre erhöhte hingegen das Schubrisiko (Tabelle 4).

Ein Alter über 35 Jahre war der einzige Baseline-Prädiktor, der eine EDSS-Progression anhaltend über 12 und 24 Wochen vorhersagte (HR: 2,482, $p = 0,027$; HR: 2,492, $p = 0,041$). Prädiktoren betreffend EDSS-Regression konnten hingegen keine evaluiert werden.

Unsere Real-Life-Resultate zeigten somit einen stabilen Verlauf bezüglich Schubaktivität und Krankheitsprogression über mindestens sieben Jahre NTZ-Behandlung. Die wesentlichsten Prädiktoren für Krankheitsaktivität waren höhere Schubrate und Behinderung (EDSS) vor NTZ-Beginn, kürzere Krankheitsdauer und das Fehlen von KM-aufnehmenden Läsionen im Ausgangs-MRT. Der einzige signifikante Risikofaktor für EDSS-Progression war ein höheres Alter zu NTZ-Beginn.

■ Diskussion

Die Stärken unserer Publikationen sind vor allem die Datenqualität und -erfassung aus dem ÖMSTR, welche durch einen unabhängigen Monitor auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft wurden. Im Weiteren ist der vordefinierte Therapiebeginn der jeweiligen Therapien zu nennen. Damit konnte das Bias bezogen auf unterschiedliche Therapiebeginne reduziert werden. Als weiterer Vorteil ist die lange Observationsdauer in den verschiedenen Studien zu nennen, welche robustere Wirksamkeitsdaten und somit eine stabile Prädiktorenanalyse erwarten lässt.

■ Relevanz für die Praxis

Real-Life-Analysen zu diversen Fragestellungen – von Effektivität bis zu Sicherheitsdaten – in der Behandlung der Multiplen Sklerose sind eine wichtige und notwendige Ergänzung zu den randomisierten kontrollierten Studien, um sämtliche Patienten in ihrem klinischen Behandlungsalltag zu erfassen.

Eine wesentliche weitere Stärke des ÖMSTR im internationalen Vergleich ist die Tatsache, dass es sich um ein MS-Therapie-Register handelt, in dem alle MS-Therapien, außer Interferon-beta und Glatirameracetat, erfasst werden. Somit können Medikamentenvergleiche, Abbrüche, Nebenwirkungen (NW) und sequentielle Behandlungen in einem Register evaluiert werden.

NW werden bei jeder Visite abgefragt und erfasst und nach der Eingabe automatisch via E-Mail („E-Mail Alert“) an das ÖMSTR-Board und den Vertreter der Pharmakovigilanzabteilung der jeweiligen Herstellerfirma weitergeleitet.

Der wesentlichste Vorteil des ÖMSTR gegenüber verschiedenen internationalen MS-Registern ist das unabhängige und externe Monitoring. Durch die dadurch erzielte hohe Datenqualität und -vollständigkeit können nahezu alle im ÖMSTR erfassten Patienten in die diversen Analysen miteinbezogen werden.

Prim. Dr. Michael Guger



1993 bis 2000 Medizinstudium an der Universität Innsbruck, 2000 Promotion mit Auszeichnung im dritten Rigorosum. Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin von 2001 bis 2003, Ausbildung zum Facharzt für Neurologie von 2004 bis 2008. 2011 Facharzt für Geriatrie, 2013 Additivfach Intensivmedizin.

Seit Juli 2008 Oberarzt sowie Leiter der neuroimmunologischen Ambulanz und Station D2.1 an der Abteilung für Neurologie und Psychiatrie im AKH Linz / Klinik für Neurologie 2, KUK Linz. Seit 2008 Mitglied des mobilen Hirntoddiagnostik-Teams Oberösterreich.

Seit 2017 Ausbildungsbeauftragter, Fortbildungskoordinator und Dienstplanverantwortlicher sowie 2. Stellvertreter des Klinik-Vorstandes, Klinik für Neurologie 2, KUK Linz. Seit August 2021 Leiter der Abteilung für Neurologie des Pyhrn-Eisenwurzen-Klinikums Steyr.

Seit 2013 Registerverantwortlicher des Österreichischen Multiple-Sklerose-Therapieregisters der österreichischen Gesellschaft für Neurologie (gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger). Seit 2013 Mitglied des Register Boards des Österreichischen Multiple-Sklerose-Therapie-Registers der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Univ.-Prof. Dr. Christian Enzinger, Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, OÄ Dr. Franziska Di Pauli und Priv.-Doz. Dr. Jörg Kraus).

■ Interessenkonflikt

Michael Guger received support and honoraria for research, consultation, lectures and education from Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, MedDay, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi Aventis, Shire and TEVA ratiopharm.

Literatur:

1. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Oral therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria: a two-years comparison using an inverse probability weighting method. *J Neurol* 2020; 267: 2090–100.
2. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Switching from natalizumab to fingolimod treatment in multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol* 2019; 266: 2672–7.
3. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol* 2021 Apr 22; doi: 10.1007/s00415-021-10559-w [online ahead of print].

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 120

Gabapentin ratiopharm 300 mg – Kapseln; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede 300 mg Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 300 mg Hartkapsel enthält 67,5 mg Lactose (wasserfrei). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert. Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen: Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika ATC-Code: N03 AX 12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, wasserfrei (67,5 mg pro Kapsel), Maisstärke, Talkum, Gelatine, Titandioxid (E-171), gelbes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A1 black)* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A2 black)* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172), Kaliumhydroxid; * abhängig vom Drucktintenlieferanten. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC-Aluminium – Blisterpackung, 100 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. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 04/2019. **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.**

Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg-lösliche Tabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg-lösliche Tablette enthält 5 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg-lösliche Tablette enthält 25 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg-lösliche Tablette enthält 50 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg-lösliche Tablette enthält 100 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg-lösliche Tablette enthält 200 mg Lamotrigin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tablette enthält 15,17 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg lösliche Tablette enthält 2,92 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg lösliche Tablette enthält 5,83 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg lösliche Tablette enthält 11,67 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg lösliche Tablette enthält 23,34 mg Sorbitol (E 420). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle; Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin ratiopharm GmbH wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Monotherapie typischer Absencen. Bipolare Störung. Erwachsene ab 18 Jahren: Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden. Lamotrigin ratiopharm GmbH ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX09. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tabletten:* Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Glycerol Dibehenat, Hochdisperses Siliciumdioxid. *Lamotrigin ratiopharm GmbH 25/50/100/200 mg lösliche Tabletten:* Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Natriumstearylformurat, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 5 mg lösliche Tabletten: PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. 25 mg lösliche Tabletten: PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. 50 mg lösliche Tabletten: PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. 100 mg lösliche Tabletten: PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 60 löslichen Tabletten. 200 mg lösliche Tabletten: PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 60 löslichen Tabletten. **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:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 01/2021. **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.**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg und 1000 mg Filmtabletten, Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam. *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam. *Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 1,4 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), 0,27 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) und 3,1 mg Kalium. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levetiracetam ratiopharm ist indiziert zur Zusatzbehandlung: – partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. – myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie. – primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyridolon-Derivate oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Macrogol 6000; Hochdisperses Siliciumdioxid; Crospovidon A; Cellulosepulver; Magnesiumstearat (Ph. Eur.). *Filmüberzug:* *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/Aluminium Blisterpackungen. *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 120 (2x60) oder 200 (2x100) Filmtabletten. *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05.2021. **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.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Fortsetzung auf Seite 143

Neurovaskuläre Therapieoptionen bei komplexen Aneurysmen der Arteria carotis interna

G. Bavinzski¹, D. Hirschmann¹, A. Gruber²

Kurzfassung: Schwierig zu behandelnde, komplexe, intrakranielle Aneurysmen (CIA) stellen für den vaskulär tätigen Neurochirurgen nach wie vor eine große Herausforderung dar. Neben Größe, fusiformer Konfiguration, Teilthrombosierung oder Wandverkalkung ist die proximale schädelbasisnahe Lokalisation bei CIAs der Arteria carotis interna (ACI) ein weiterer komplizierender Faktor für ihre Behandlung.

Im Rahmen eines Vortrages hatten wir die Gelegenheit, anhand von Publikationen, die von verschiedensten Autoren der Wiener Neurochirurgischen Klinik im Laufe der letzten Jahrzehnte zu diesem Thema veröffentlicht wurden, die Entwicklung der einzelnen neurovaskulären Therapieoptionen darzustellen. Das Spektrum reicht dabei von der mikrochirurgischen Clipping unter Einsatz von erweiterten Zugangstechniken zur Schädelbasis über endovaskuläre Verfahren wie dem Coiling mit oder ohne Stent-Unterstützung bis hin zu kombinierten Methoden wie dem therapeutischen Gefäßverschluss mit oder ohne Bypassunterstützung und der Implantation von flussmodifizierenden Stents („Flowdiverter“).

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieverfahren bei den verschiedenen CIA-Varianten werden aus Sicht von zwei dual vas-

kulär ausgebildeten Neurochirurgen diskutiert. Eine sorgfältige Patientenselektion und die Verfügbarkeit multimodaler Therapieoptionen sind dabei wichtige Voraussetzungen, um das übergeordnete Therapieziel – nämlich ein für Patienten mit diesen schwierigen Aneurysmen zufriedenstellendes klinisches und radioanatomisches Langzeit-Resultat – zu erreichen.

Schlüsselwörter: Riesenaneurysmen, kombinierte Behandlung, endovaskuläre Therapie, zerebraler Bypass, Flowdiverter

Abstract: Neurovascular therapeutic options in complex intracranial aneurysms. Complex intracranial aneurysms (CIAs) rank high among the most technically demanding neurovascular lesions. Beside morphological factors like size, fusiform configuration, partial thrombosis or wall calcification internal carotid artery CIAs are also difficult to treat, because of their limited surgical accessibility due to their intimate relationship and extension to the skull base.

During a conference we currently had the opportunity to review the work specifically dealing with therapeutic neurovascular options available for the treatment of CIAs that was published by different authors from the Medi-

cal University of Vienna at the Neurosurgical Department over the past four centuries. The options span from direct microsurgical clipping using advanced skull base techniques over selective endovascular coiling with or without stenting to well proven combined (hybrid) procedures like bypass-supplemented parent artery occlusion and the recently introduced endoluminal flowdiversion using specially designed stents.

Taking advantage from the complementary interaction of endovascular and surgical technologies the pro and cons are discussed by two hybrid vascular neurosurgeons cross-experienced in both techniques. Today safe and durable clinical and radio-anatomical results can be achieved in these difficult to manage CIAs by careful patient selection and the availability of a spectrum of neurovascular therapeutic options, which use all possible avenues to reach the ultimate goal for the patient, namely a satisfying clinical and radio-anatomical result. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (3): 128–34.**

Keywords: Giant aneurysm, combined treatment, endovascular treatment, extra-intracranial bypass, Flowdiversion

■ Einleitung

Komplexe Hirnarterienaneurysmen stellen nach wie vor eine große Herausforderung für den neurovaskulären Therapeuten dar [1–3]. Die sehr ungünstige Prognose von Patienten mit unbehandelten Riesenaneurysmen mit berichteten Rupturraten von bis zu 50 % in 5 Jahren zwingt gewissermaßen zum therapeutischen Handeln [1–3]. Andererseits ist die Behandlung komplexer (komplizierter) Aneurysmen mit höheren Mortalitäts-/Morbiditätsraten von bis zu 45 % je nach Lokalisation behaftet [2, 3]. Die Komplexität eines intrakraniellen Aneurysmas kann dabei nicht nur durch seine Größe charakterisiert werden, sondern auch noch durch weitere morphologische Kriterien, wie z. B. dem Ausmaß der Wandverkalkung, vorhandener Teilthrombosierung, fusiform-dysplastischer Konfiguration oder durch in die Wand inkorporierte Arterien oder Perforatoren (Abb. 1–3). Diese Faktoren können z. B. eine operative Rekonstruktion des Gefäßlumens mittels Clip unmöglich machen. Ähnliches gilt auch für die endovaskulären Therapieverfahren wie z. B. dem Coiling oder dem Stent-assistierten Coiling. Ebenso kann eine Vorbehandlung die definitive Therapie eines rekanalisierten Aneurysmas ganz erheblich erschweren. Auch die Lokalisation eines an sich klei-

nen Aneurysmas z. B. im Bereich der Schädelbasis führt zur Einschätzung als komplexe Läsion [4–8].

Bei der Jahrestagung für Neurochirurgie 2020 hatten wir die Gelegenheit, die derzeitigen Behandlungsoptionen komplexer intrakranieller Aneurysmen der Arteria carotis interna (ACI) anhand von Arbeiten, die zu diesem Thema von verschiedensten Autoren der Wiener Klinik über die Jahre publiziert worden sind, darzustellen und anhand des Vergleiches mit bewährten Methoden die Entwicklung bis hin zu den heutigen moderneren Verfahren zu illustrieren [3–10].

■ Direkte mikrochirurgische und endoluminale sowie kombinierte endovaskuläre/transkranielle Therapieverfahren

Axel Perneczky und sein Schüler Engelbert Knosp haben sich bereits vor 1985 mit der direkten operativen Erreichbarkeit diverser, insbesondere auch vaskulärer Pathologien der Schädelbasis intensiv auseinandergesetzt [4–6]. Die Abbildung 2 zeigt dazu ein Beispiel eines direkt in der Schädelbasis freigelegten kleinen infraklinoidalen Aneurysmas im C3-Abschnitt der ACI. Für eine proximale Gefäßkontrolle und zur Erleichterung des Clippingvorganges bei gleichzeitiger Absicherung im Falle einer intraoperativen Aneurysmaruptur wurde dabei ein endovaskulär eingeführter inflatableer Ballon verwendet. Die technologische Voraussetzung hierfür ist allerdings das Vorhandensein einer intraoperativ bei offenem Schädel durchführbaren digitalen Subtraktionsangiographie (DSA).

Eingelangt am 23.06.2021, angenommen am 30.06.2021

Aus der ¹Neurochirurgischen Universitätsklinik, Medizinische Universität Wien und ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinzski, Neurochirurgische Universitätsklinik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: gerhard.bavinzski@meduniwien.ac.at

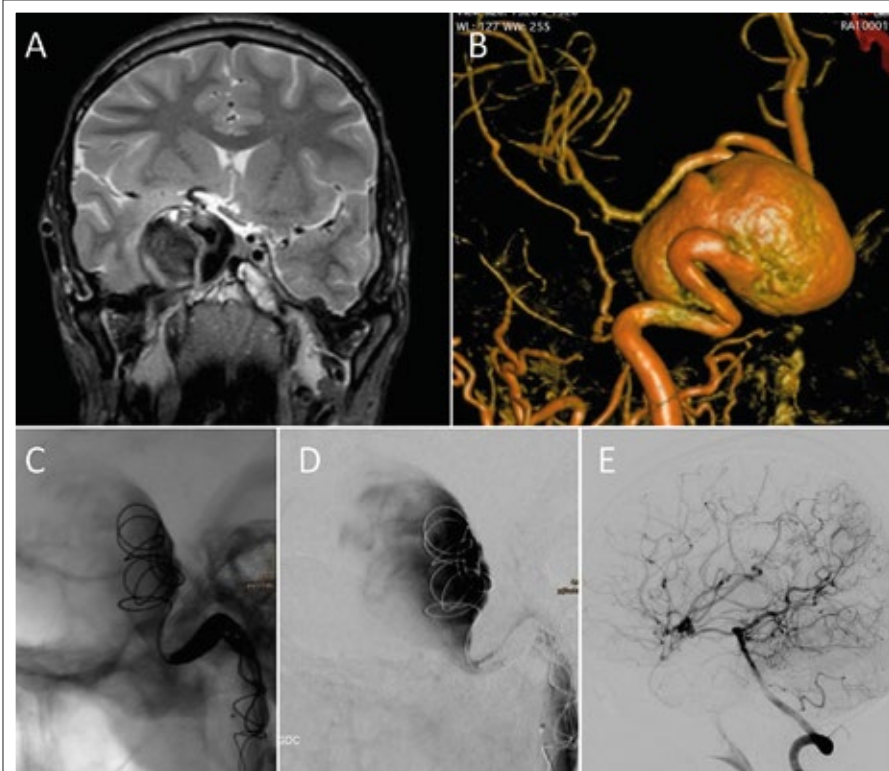


Abbildung 1: 20-jähriger Mann mit innerhalb von Stunden auftretender massiver Visusbeeinträchtigung rechts und eingemauerten Bulbi rechts mehr als links. Aneurysma per magna der infraklinoidalen ACI rechts (**A, B**). Therapeutischer endovaskulärer Verschluss des Trägergefäßes mittels Coils (**C, D**). Gute Cross-Flow-Füllung des rechten A. cerebri media-Stromgebietes über die A. communicans posterior-Kollaterale (**E**; seitliche Aufnahme)

Offene und endovaskuläre Therapieverfahren („zerebrovaskuläres Hybrid-Konzept“) wurden also schon frühzeitig an der Neurochirurgischen Klinik Wien kombiniert eingesetzt [4–9].

Die selektive Behandlung zerebraler Aneurysmata mittels endovaskulär absetzbarer Platinspiralen (Coiling) erfolgte in Österreich erstmals 1992 durch Bernd Richling an der Wie-

ner Klinik und diente bei geeigneten Fällen als therapeutische Alternative zur offenen transkraniellen Operation [3, 8, 10, 11]. Dies galt auch für coilbare Aneurysmen im proximalen schädelbasin-nahen Segment der ACI, die, wie sich später herausstellte, aus hämodynamischer Sicht günstigste Voraussetzungen für ein stabiles radioanatomisches endovaskuläres Langzeitresultat boten, welches praktisch einer Heilung ent-

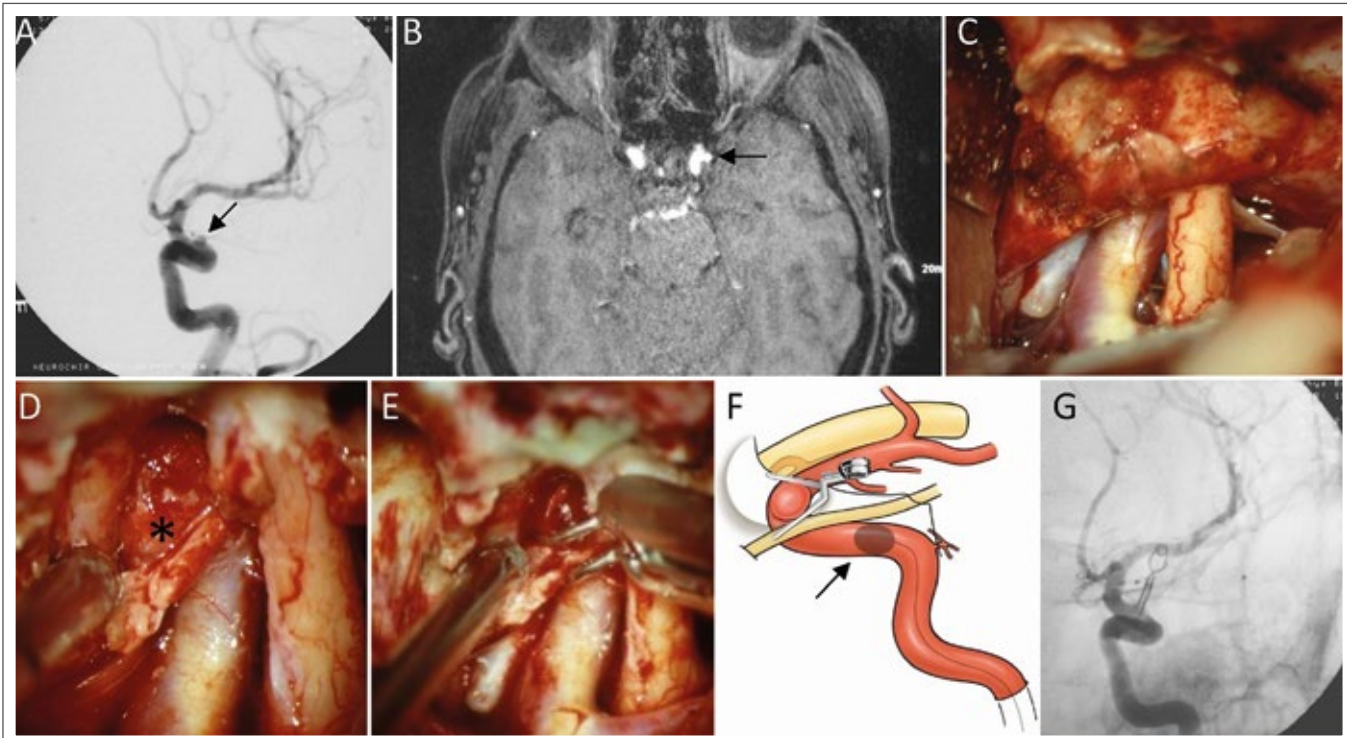


Abbildung 2: 62-jährige Frau nach SAB aus rupturiertem paraklinoidalem Aneurysma der ACI im C3-Segment links (**Pfeil A, B**). OP-Situs nach partieller Entfernung knöcherner Anteile der Schädelbasis und Freilegung des Aneurysmahalses (**C, *D**). Clippung (**E**), anatomische Skizze zur Illustration. Intraoperative Angiographie nach mikrochirurgischer Clippung (**G**). Der Eingriff erfolgte mit intraoperativer DSA und temporärer Ballonokklusion der ACI (**Pfeil F**). Entlassung erfolgte neurologisch intakt am 8. postoperativen Tag.

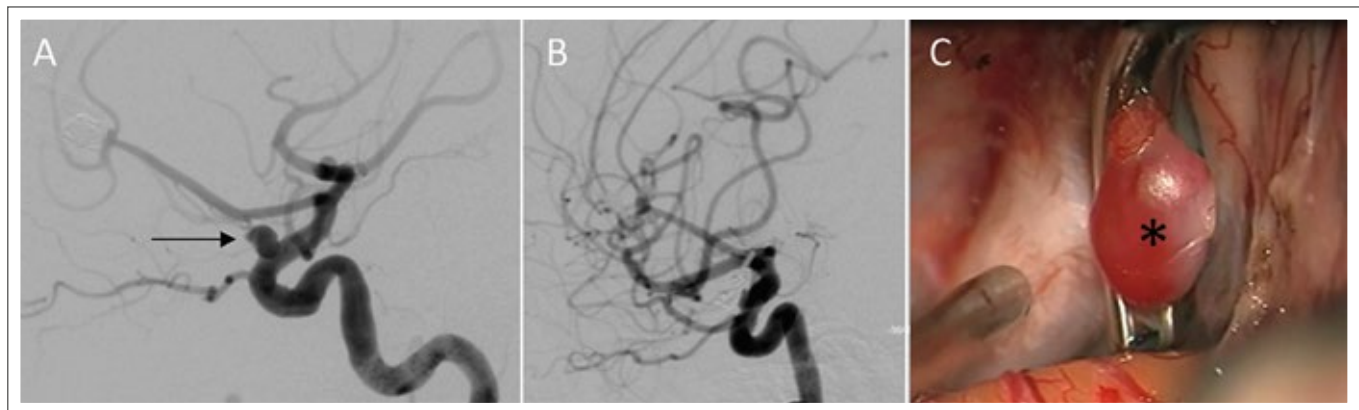


Abbildung 3: 47-jährige Frau nach SAB bei multiplen Aneurysmen. Vor (A) und nach (B) Clipping unter anderem auch eines A. ophthalmica-Aneurysmas (Pfeil, *) links. (C) Intraoperativer Situs.

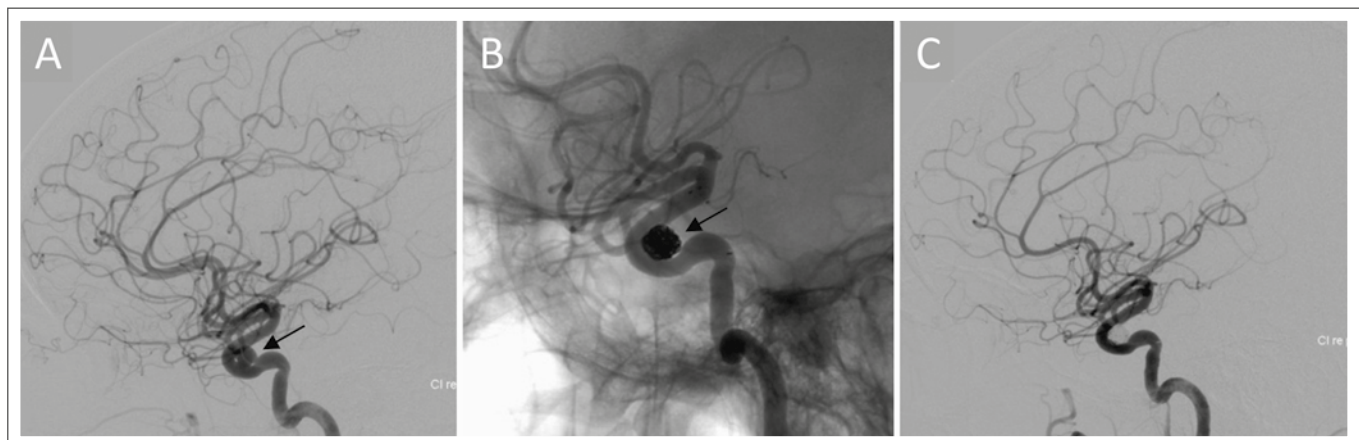


Abbildung 4: 55-jährige Frau mit Cephalea vor (A) und nach (B, C) Stent-assistierter Coil-Behandlung eines paraklinoidalen ACI-Aneurysmas (Pfeil).

sprach [8, 10]. Die Ergebnisse der bis 1997 endovaskulär oder kombiniert behandelten ACI-Aneurysmen wurden vom korrespondierenden Autor in zwei Arbeiten zusammengefasst, wobei beim selektiven Aneurysma-Coiling bereits eine kombinierte Morbidität/Mortalität von weniger als 3 % erreicht wurde [8]. Große Aneurysmen, besonders jene mit Ausdehnung nach infra- und supraklinoidal (Riesenaneurysmen), wurden schon damals mit einem therapeutischen ACI-Verschluss mit oder ohne unterstützendem Bypassverfahren sehr effektiv und sicher versorgt [7, 8].

Eine weitere Arbeit fasste Patienten mit proximalen ACI-Aneurysmen zusammen, die von 1997 bis 2007 entweder mittels endovaskulärem Coiling oder mittels direkter mikrochirurgischer Clipping behandelt wurden [11, 12]. Anlass dafür war eine beobachtete Tendenz zur Rekanalisation bei nach cranial oben stehenden Aneurysmen im A. ophthalmica-Segment (C2). Verbunden damit waren deutlich schlechtere Langzeitergebnisse im Vergleich zu den schon zuvor erwähnten nach medial oder lateral unten gerichteten proximalen C3-Aneurysmen [8, 12]. Unterschiede in den klinischen Ergebnissen zwischen beiden Gruppen konnten die Autoren nicht finden, wobei die geclippten Patienten ein stabileres Langzeitergebnis aufwiesen (Abb. 3) [12]. Die gecoilten Aneurysmen des C3-Segmentes zeigten ähnliche gute Langzeitergebnisse wie jene der vorher berichteten Ersterfahrungen [8, 12].

■ Stent-assistiertes Coiling und Fluss-modifizierende Stents („Flowdiverter“, FD)

Die Einführung des sogenannten „Stent-assistierten Coiling“ 1998 in Wien verbesserte die endovaskulären radioanatomischen Langzeitergebnisse weiter, ohne dass es bei uns zu negativen Auswirkungen auf die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten kam (Abb. 4) [11]. Ein wesentlicher Nachteil bestand und besteht aber nach wie vor bei Einsatz eines thrombogenen Stents im neurochirurgischen Bereich in der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung, wobei zwingend die Gabe von Thrombo-ASS und Clopidogrel / Efient vorgeschrieben wird. Faktum ist, dass diese Technik bei akut rupturierten Aneurysmen nicht oder nur mit höheren Komplikationsraten (z. B. erhöhte Gefahr der Aneurysmareuptur, spontane intrazerebrale Blutungen) assoziiert möglich ist, wenn z. B. die Anlage einer hirndrucksenkenden Ventrikeldrainage notwendig wird. Manchmal kann es aber in der Akutphase einer SAB die einzige sinnvolle Möglichkeit sein, einen Patienten mit einem sehr komplexen Aneurysma vor einer Re-Ruptur zu schützen, da offen-chirurgische Verfahren oder ein Revaskularisationsverfahren (Bypass) kombiniert mit einem therapeutischen Gefäßverschluss in der akuten Phase der SAB (Stichwort „Vasospasmus“) nicht oder sehr schlecht vom Patienten vertragen werden (Abb. 5) [11, 13, 14]. Man „rettet“ sozusagen den Patienten nach aufgetretener SAB in die

chronische Phase hinüber, um dann gegebenenfalls weitere offene oder endoluminale Verfahren einzusetzen, um eine definitive Heilung zu erzielen [3, 12].

2008 wurde erstmals die Vorstellung, ein zerebrales Aneurysma mittels eines niedrig porösen flussmodifizierenden Stents, der den Einstrom in das Aneurysmalumen stark reduzieren kann, zu behandeln, beim Patienten in die klinische Praxis umgesetzt [13]. Obwohl FDs primär für einen Einsatz bei fusiformen Riesenaneurysmen, die mit anderen Methoden nicht rekonstruierbar waren, zugelassen wurden, werden sie nun vermehrt auch bei herkömmlichen Aneurysmen im ACI-Segment verwendet [13–20].

2015 haben wir unsere ersten Erfahrungen mit FDs, die bevorzugt bei paraklinoidalen ACI-Aneurysmen eingesetzt wurden, zusammengefasst [14]. Die Indikationen betrafen sakkuläre und fusiforme Riesenaneurysmen mit einer guten Chance, das Aneurysma-tragende Gefäß endoluminal zu rekonstruieren (Abb. 6). Auch bereits vorbehandelte Aneurysmen (nach initialer Coil- oder Stent/Coil- oder Clipping-Therapie) als auch dysplastische Gefäßsegmente der ACI mit multiplen Aneurysmen wurden in die Indikationsstellung mit einbezogen. Diese Option wurde ebenfalls bei bilateralen Aneurysmen eingesetzt (Abb. 7). Unsere Ergebnisse zeigten einen vollständigen Aneurysmaverschluss in 81 % (Raymond I) und einen Aneurysmarest im Halsbereich (Raymond II) in 14 % bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 18,1 Monaten [14]. Die perioperative Morbidität lag bei 3 %, wobei kein Patient perioperativ verstarb. Diese Patienten wurden äußerst strikt nach den oben genannten Kriterien ausgewählt [14–17, 20–22].

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013, die über 1400 mittels FD behandelte Patienten analysierte, berichtete über eine ein-

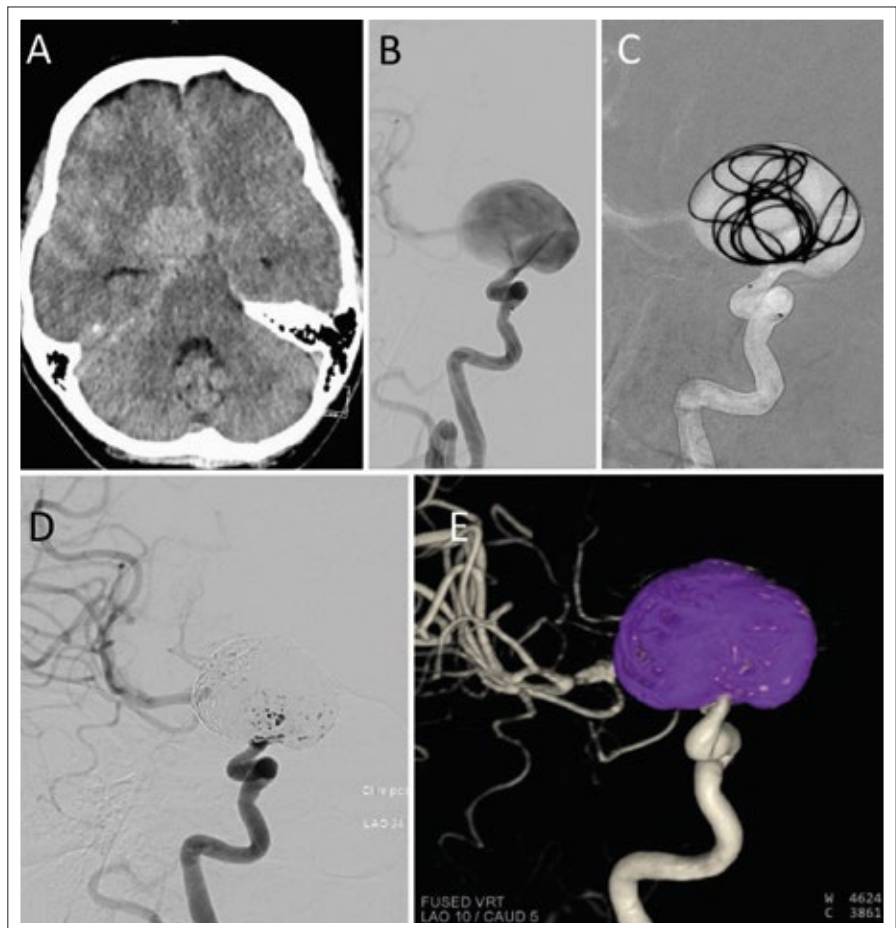


Abbildung 5: 45-jährige Patientin nach massiver SAB aus Riesenaneurysma der rechten ACI (A, B). Stent-assistiertes Coiling in der akuten Phase (C–E). Entlassung subjektiv beschwerdefrei am 15. post-interventionellen Tag nach SAB ohne neurologisches Defizit.

griffsbezogene Mortalität und Morbidität von jeweils 5 und 4 %, wobei das Risiko, eine SAB, eine ICB oder eine Perforator-assoziierte Ischämie bei der Behandlung zu erleiden, mit je 3 % angegeben wurde [15]. Demgegenüber kam eine industriegesponserte Studie zu einer positiveren Einschätzung mit einer Morbiditäts- und Mortalitätsrate von 5,6 % und einer 95 % Aneurysma-Okklusionsrate nach einem Follow-up-Zeitraum von 5 Jahren [16].

Wenn speziell nach der eingriffsbezogenen Morbidität und Mortalität bei Riesenaneurysmen der vorderen Zirkulation gefahndet wird, findet man bei der INTRePED-Studie interes-

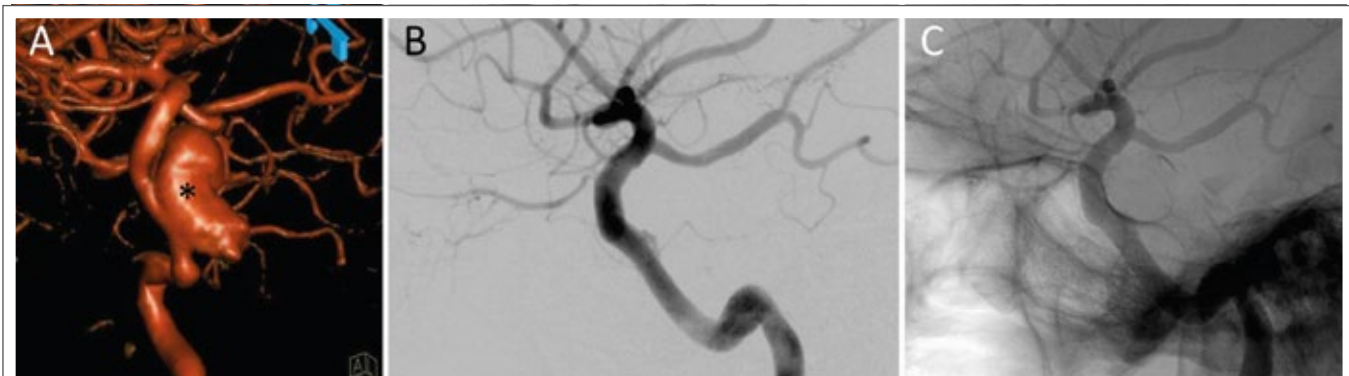


Abbildung 6: 70-jährige Frau mit teilthrombosierte Riesenaneurysma (*) im cavernösen Segment der ACI rechts (A). Cephaläa und isolierte Abducensparese als Erstsymptom. Nahezu fehlende Füllung des Aneurysmalumens kurz nach FD-Implantation (B, C). Allmähliche Rückbildung der Doppelbilder über ein Jahr.

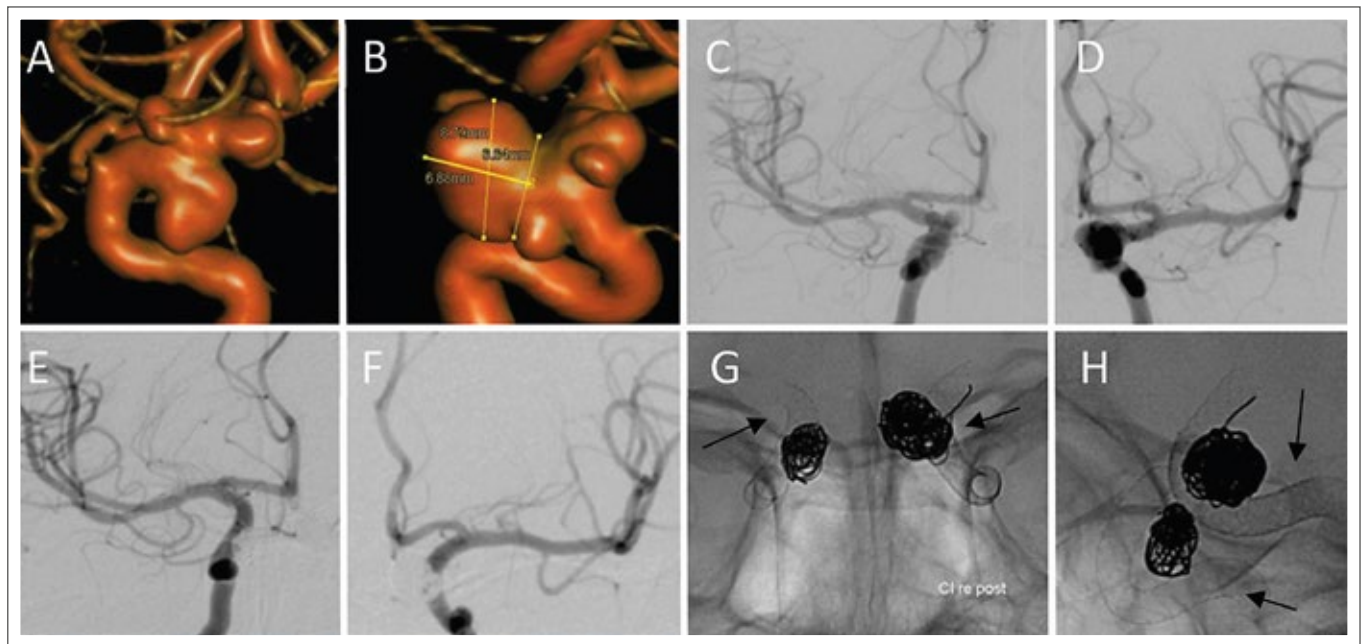


Abbildung 7: 50-jährige Frau mit bilateralen dysplastisch konfigurierten ACI-Segmenten und multiplen Aneurysmata (A–D). Symptomatisch mit progressiver periorbitaler Cephaläa. Sehr gute beidseitige endoluminale Gefäßrekonstruktion mittels Coils und Flow-Diverter (Pfeile) mit angiographischem Verschwinden aller Aneurysmata (E–H).

sante Aufschlüsse: Bei 62 Patienten mit Riesenaneurysmen der vorderen Zirkulation zeigte sich eine kombinierte Morbiditäts-/Mortalitätsrate von 28,9 %! [17] Diese nicht unbeträchtlichen Komplikationsraten sind nicht zu vernachlässigen und sollten daher mit alternativen bewährten Verfahren verglichen werden [17, 20–24]. Rezenter Studien, die über modifizierte FDs der 3. Generation berichten, zeigen zwar verbesserte Morbiditäts- und Mortalitätsresultate für kleinere Aneurysmen, jedoch wird die Größe des Aneurysmas nach wie vor als ein entscheidender Prädiktor für ein schlechteres klinisches und anatomisches Resultat angesehen [18, 19]. Eine randomisierte Studie (FIAT-Studie) musste aufgrund von erhöhten Morbiditäts-/Mortalitätsraten terminiert werden (maßgeblich bedingt durch sehr schlechte Resultate in der hinteren Zirkulation), wobei eine kombinierte Mortalität/Morbidität von 8 % für die Subgruppe der proximalen ACI-Aneurysmen angegeben wurde [20].

Die Träger komplexer CIAs, bei denen wir es aufgrund der Größe, Architektur und Symptomatik als nicht sinnvoll ansahen, das Gefäßsegment endovaskulär zu rekonstruieren, haben wir mit der bewährten Methode des therapeutischen Gefäßverschlusses, kombiniert mit oder ohne unterstützendem Bypass („dekonstruktive Verfahren“), behandelt [7, 8, 21, 22]. Ein wichtiges Auswahlkriterium hierfür war vor allem das Vorliegen einer massiven Hirnnervensymptomatik inkl. drohendem Visusverlust – eine Situation, die vorwiegend bei instabilen und wachsenden Aneurysmen vorlag (Abb. 1, 8 und 9). Da eine vollständige Thrombose des Aneurysmas nach FD-Implantation gewöhnlich langsam einsetzt und bis zu 8 Monate dauern kann, reicht z. B. die Zeit für einen Patienten mit massiver Nervus-opticus-Kompression und rasch fortschreitender Visusbeeinträchtigung oft nicht aus, um eine drohende Erblindung oder ein permanentes multiples Hirnnervendefizit zu verhindern [22–27]. Auch ist die Zahl an FDs, die notwen-

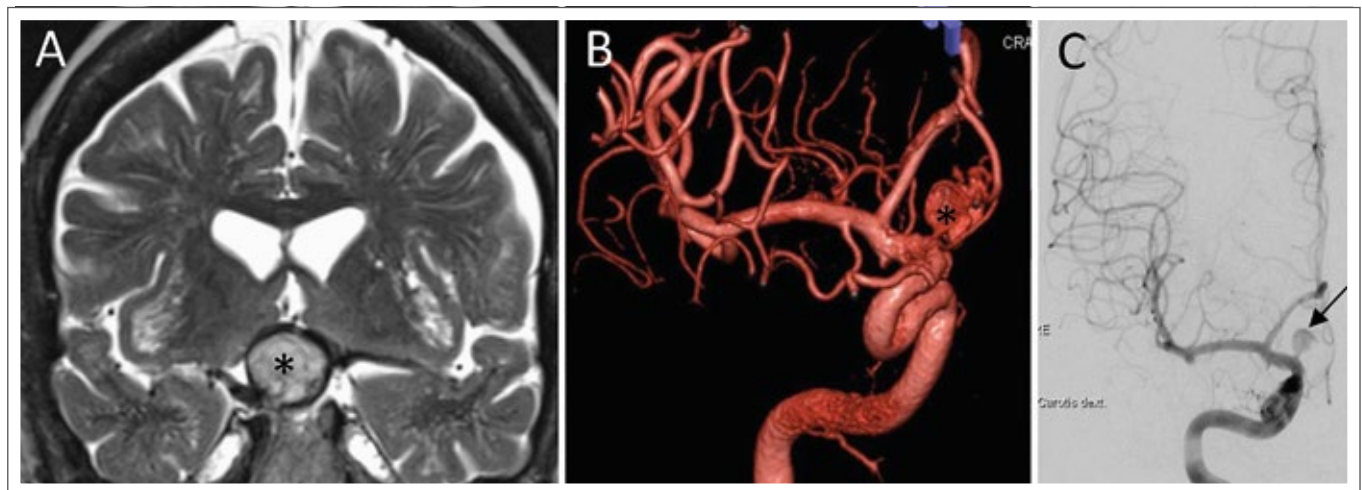


Abbildung 8: 74-jährige Frau mit progressivem bilateralen Visusverlust 2 Monate nach Implantation eines FDs auswärts. Riesenaneurysma der ACI rechts mit massiver Kompression beider Nervi optici und persistierender Aneurysmafüllung (A–C, * bzw. Pfeil). Ein Ballon-okklusionstest der ACI wurde nicht toleriert. Eine Bypass-OP unter laufender Medikation mit zweifacher Thrombozytenaggregations-Hemmung wurde als zu riskant eingeschätzt. Rechtsseitiger Visusverlust und massive Visusbeeinträchtigung links im weiteren Verlauf.

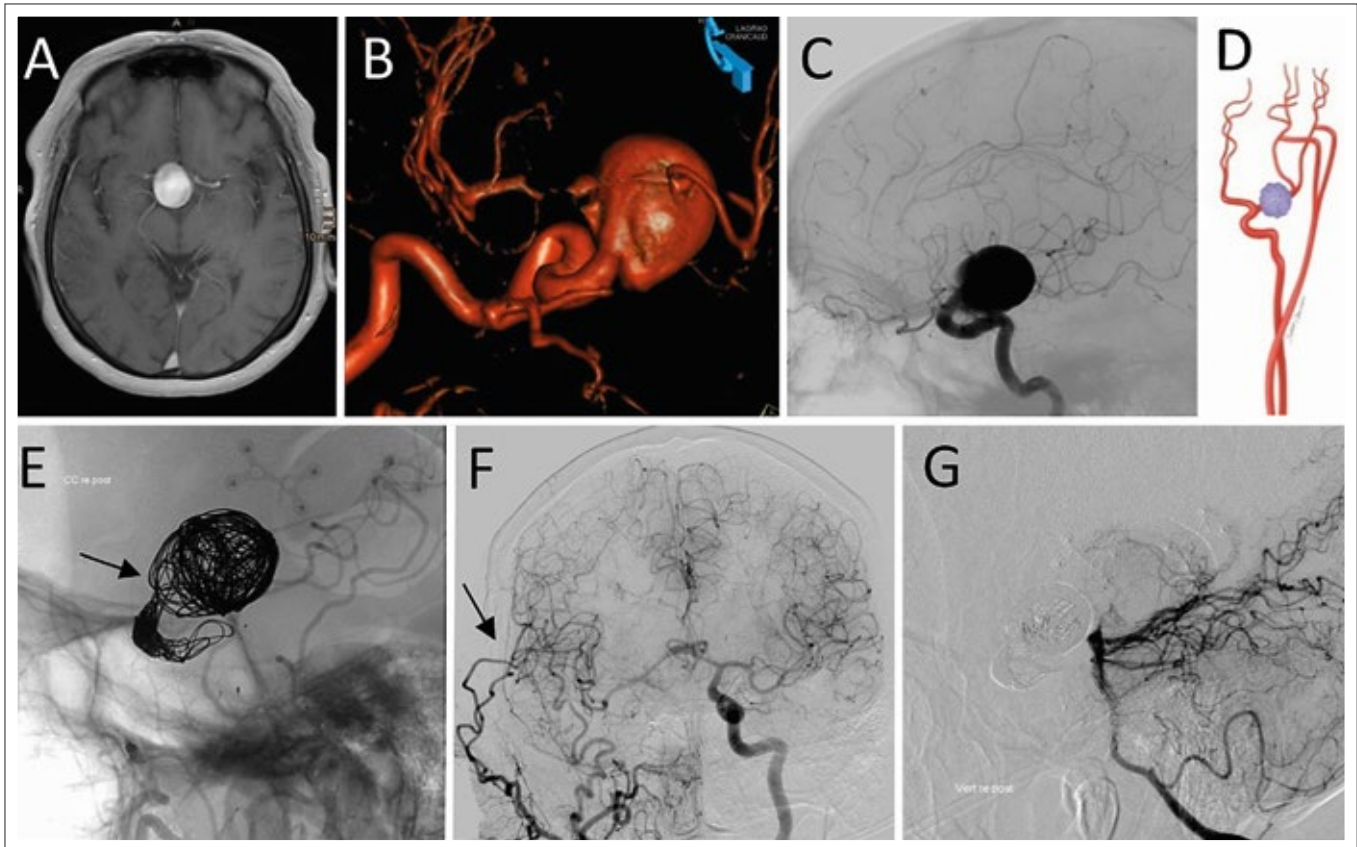


Abbildung 9: 62-jährige Frau mit rasch progressiver bilateraler Visusbeeinträchtigung und Cephalaea bei akut symptomatischem Riesenaneurysma der ACI rechts (A–C). Schema eines Standard-Doppelpedikelbypasses (D). Coil-Okklusion (Pfeil) der ACI in Lokalanästhesie und unter anästhesiologischem Stand-by (E). Kräftige Füllung der rechten Hemisphäre über den Bypass (Pfeil) bei mässigem Cross-Flow über die A. communicans-anterior-Kollaterale (F). Fehlende angiographische Anfärbung über das A. vertebralis-Stromgebiet (G). Vollständige Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 3 Monaten.

dig sind, um den pulsatilen Einstrom ins Aneurysmalumen zu eliminieren, bei CIAs oft beträchtlich (bis zu 15 berichtete FDs bei einem Patienten – Kosten!) [16, 25, 26]. Unserer Ansicht nach ist hier dem therapeutischen Gefäßverschluss mit oder ohne extra-intrakraniell Bypass der Vorzug zu geben, um einen sofortigen therapeutischen Effekt zu erzielen [21, 22, 27, 28]. Falls diese Maßnahme alleine nicht ausreicht, kann eine operative Dekompression des Sehnervs über eine mikrochirurgische Thrombektomie des Aneurysmas erwägt werden [27].

In einer gemeinsamen Patienten-Serie beider Autoren, die CIAs der ACI zum Thema hatte und die von 1998 bis 2015 mittels Gefäßverschluss und Bypass behandelt wurden, ergab sich eine perioperative Morbidität von 3 %, eine komplette Aneurysma-Okklusion in 95 % der Fälle, ein funktioneller Bypass in 99 % und ein stabiler Aneurysmarest in 5 % (Abb. 9) [21, 22]. Es ist aber zu nochmals hervorzuheben, dass es sich um Patienten handelte, deren Aneurysmagröße in > 90 % als „Large“ (> 15 mm) und/oder „Giant“ (> 25 mm) klassifiziert wurde (mit Größen bis zu 54 mm und einer mittleren Größe von 22 mm). 47 % der Aneurysmen zeigten eine fusiforme oder dysplastische Konfiguration und knapp 50 % wiesen eine Teilthrombosierung auf, also insgesamt lagen hier jene als besonders schwierig zu charakterisierenden Aneurysmata vor. Als Bypass-Verfahren wurde ein Standardbypass zwischen Arteria temporalis superficialis und oberflächlichen Ästen der Arteria cerebri media gewählt [21]. Nach anschließendem Testverschluss der ACI erfolgte dann eine permanente Ok-

klusion auf endovaskulärem Weg. Hinsichtlich der Technik und der Vorteile eines kombinierten operativ/endovaskulären Verfahrens sei auf eine frühere Übersichtsarbeit des Autors in diesem Journal verwiesen [21]. Ein direkter Vergleich unserer beiden oben beschriebenen Patientenkollektive (einerseits mit FDs behandelt, andererseits dekonstruktiv) ist aber aus oben genannten Gründen nicht wirklich möglich. Es muss betont werden, dass jene Aneurysmen, die dekonstruktiv behandelt wurden, bedeutend größere Raumforderungen aufwiesen und zumeist massiv mit Ausfällen multipler Hirnnerven inkl. massiver Kompression des Nervus opticus zeichneten [22].

Es ist uns daher wichtig hervorzuheben, dass durch eine sorgfältige Auswahl des jeweiligen therapeutischen Verfahrens das endgültige klinische und morphologische Resultat ganz maßgeblich beeinflusst wird. Unserer Ansicht nach erlauben die in diesem Artikel beschriebenen multimodalen Konzepte die Verwirklichung einer individualisierten Behandlung mit dem übergeordneten Behandlungsziel, ein für den Patienten sicheres und zufriedenstellendes klinisches und morphologisches Langzeit-Resultat (d.h. einen dauerhaften Aneurysmaverschluss) zu erzielen.

■ Interessenkonflikt

Bei den Autoren bestehen keine Interessenkonflikte oder finanzielle Beteiligungen an den im Text erwähnten Produkten oder Methoden.

Relevanz für die Praxis

Möglichst breitgefächerte, multimodale, zerebrovaskuläre Behandlungskonzepte erlauben heutzutage die Verwirklichung individualisierter Lösungen in der Therapie komplexer Aneurysmen. Das von beiden Seniorautoren favorisierte zerebrovaskuläre Hybridkonzept ist dabei in der praktischen Umsetzung und zur Erzielung des übergeordneten Therapieziels, nämlich eines effektiven und sicheren Aneurysmaverschlusses mit niedrigen Komplikationsraten, äußerst hilfreich [7–9, 21, 22, 28].

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinszki



1988 Aufnahme an die Neurochirurgische Universitätsklinik Wien unter Prof. Wolfgang Koos, 1996 Facharzt für Neurochirurgie mit Zusatzausbildung in Endovaskulärer Neurochirurgie und Neurochirurgischer Intensivmedizin. Studienaufenthalt in Vermont. Weitere Subspezialisierung in offenen mikrochirurgisch-vaskulär orientierten Techniken – Bypassverfahren. 2000 Habilitation. Langjähriger Leiter der Spezialambulanz für Gefäßerkrankungen des ZNS am AKH Wien.

Klinische Schwerpunkte: Aneurysma- und Angiomentherapie, operative und endovaskuläre Revaskularisation des Gehirns, zerebrovaskuläre Neurochirurgie.

Wissenschaftliche Interessen: Entwicklung kombinierter multimodaler vaskulärer Therapieverfahren bei komplexen Aneurysmen und Angiomen, Weiterentwicklung des zerebrovaskulären Hybridkonzepts.

Literatur:

- Wiebers DO et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–10.
- Hauck E, Wohlfeld B, Welch BG, et al. Clipping of very large or giant unruptured intracranial aneurysms in the anterior circulation: an outcome study. *J Neurosurg* 2008; 109: 1012–8.
- Gruber A, Killer M, Bavinszki G, et al. Clinical and angiographic results of endovascular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single center experience. *Neurosurg* 1999; 45: 793–804.
- Perneczky A, Knosp E, Vorkapic P, et al. Direct surgical approach to infraclinoid aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 76: 36–44.
- Perneczky A, Knosp E, Matula Ch. Cavernous sinus surgery. Approach through the lateral wall. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 92: 76–82.
- Knosp E, Müller G, Perneczky A. The paraclinoid artery: anatomical aspects of a microneurosurgical approach. *Neurosurg* 1988; 22: 896–901.
- Bavinszki G, Killer M, Knosp E, et al. False aneurysms of the intracavernous carotid artery-report of seven cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 37–43.

- Bavinszki G, Killer M, Ferraz-Leite H, et al. Endovascular therapy of idiopathic cavernous aneurysms over 11 years. *AJNR* 1998; 19: 559–65.
- Gruber A. Die Hybride Zukunft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2020; 21: 3–4.
- Standhardt H, Boecker-Schwarz H, Gruber A, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: short and long-term results of a single center series. *Stroke* 2008; 39: 899–904.
- Chalouhi M, Bovenzi C, Thakkar V, et al. Long-term catheter angiography after aneurysm coil therapy: results of 209 patients and predictors of delayed recurrence and retreatment. *J Neurosurg* 2014; 121: 1102–6.
- Sherif C, Gruber A, Dorfer C, et al. Ruptured carotid artery aneurysms of the ophthalmic segment: clinical and angiographic long-term follow-up of a multidisciplinary management concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1261–7.
- Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, et al. Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurg* 2008; 62: 1115–21.
- Dodier P, Frischer J, Wang WT, et al. Immediate flow disruption as a prognostic factor after flow diverter treatment: long-term experience with pipeline embolization device. *World Neurosurg* 2018; 113: e568–78.
- Brinjikji W, Murad M, Lanzino G, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: A meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 442–7.
- Becske T et al. Long-term clinical and angiographic outcomes following pipeline embolization device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial. *Neurosurg* 2017; 80: 40–8.
- Kallmes DF, Hanel DL, Bonafe S, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR* 2015; 36: 108–15.
- Bathia K, Kortman H, Orru E, et al. Periprocedural complications of second-generation flow diverter treatment using pipeline flex for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 817–28.
- Rice H, Galdamez M, Holtmannspötter M, et al. Periprocedural to 1-year safety and efficacy outcomes with the pipeline embolization device with shield technology for intracranial aneurysms. A prospective, post-market, multicenter study. *J Neurointerv Surg* 2020; 12: 1107–12.
- Raymond J, Gentric J Ch, Darsaut T E, et al. Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry. *J Neurosurg* 2017; 127: 454–62.
- Bavinszki G, Wang WT, Schnürer C, et al. Die Bedeutung zerebraler Bypassverfahren in der endovaskulären Behandlung sakra kranialer Aneurysmen: ein Update. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2011; 12: 284–93.
- Dodier P, Wang WT, Hosmann A, et al. Combined standard bypass and parent artery occlusion for management of giant and complex internal carotid artery aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2021; accepted.
- Van Rooij WJ, Sluzewski M. Unruptured carotid artery aneurysms presenting with symptoms of mass effect: outcome after selective coiling, parent artery occlusion and flow diversion. *AJNR* 2013; 34: 940–1.
- Byrne J. Comment to Arrese et al. Flow-diverter devices for intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Neurosurg* 2013; 73: 199.
- Szikora I, Marosfoi M, Salomváry B, et al. Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR* 2013; 34: 935–9.
- Moon K, Albuquerque F, Ducruet A, et al. Resolution of cranial neuropathies following treatment of intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *J Neurosurg* 2014; 121: 1085–92.
- Tawh R, Villalobos H, Levy E, et al. Surgical decompression and coil removal for recovery of vision after coiling and proximal occlusion of a clinoid segment aneurysm. Technical case report. *Neurosurg* 2006; 58: 1217–8.
- Mazur M, Taussky P, Park MS, et al. Contemporary endovascular and open aneurysm treatment in the era of flow diversion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 277–86.

Fachkurzinformation zum Insetat auf Seite 157

▼ 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:** Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten, ATC-Code: N02CD03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, 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:** 06/2021.

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.

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 162
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/Q421/PC-AT-102256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Cannabidiol in der Psychiatrie: Hoffnungsträger oder Schall und Rauch?

A. Weidenauer¹, U. Sauerzopf¹, N. Praschak-Rieder¹, E. Keimpema², S. Kasper^{1,2}, M. Willeit¹

Kurzfassung: Bei dem wachsenden Interesse und der breiteren Zugänglichkeit von Cannabidiol stellt sich die Frage, ob es für diese Substanz einen Stellenwert in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen gibt. Aufgrund der unterschiedlichen neurochemischen Wirkung von Cannabidiol (CBD) im Gegensatz zu dem besser bekannten Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) wird eine geringere psychosefördernde, kognitive und motorische Wirkung erwartet, da CBD so wie THC, wenn auch unterschiedlich, über die Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2, aber auch über Rezeptor-unabhängige Mechanismen seine Wirkung entfaltet.

Während die präklinische Forschung zu genauerem Verständnis über die Wirksamkeit von CBD gelangt ist, ziehen klinische Studien erst nach. Nachdem nun die Zahl wissenschaftlicher Arbeiten zu diesem Thema deutlich gestiegen ist, können erste vorsichtige Schlüsse über die Nützlichkeit und Wirksamkeit von CBD in der Psychiatrie gezogen werden. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass für depressive und bipolare Störungen keine ausreichende Datenlage vorliegt, während eine geringe Wirksamkeit für eine Cannabis- oder Tabakgebrauchsstörung, Positivsymptome einer Schizophrenie und Sozialphobie vermutet wird. Die einzige vorsichtige Empfehlung, die bisher für psychiatrische Indikationen gegeben werden kann, ist die Anwendung bei Cannabisentzug. Sedierung und Schwindel wurden in

Studien als die häufigsten Nebenwirkungen dieser Behandlung angegeben, weiters muss die niedrige Bioverfügbarkeit bei der Dosierung bedacht werden.

Insgesamt sind die Studienergebnisse von CBD bisher, bis auf den Hinweis auf eine mögliche positive Auswirkung auf Cannabis-Entzugssymptome, eher ernüchternd, wobei wichtig zu erwähnen ist, dass eine größere Zahl an hoch qualitativen randomisierten kontrollierten Studien erforderlich ist, um eine endgültige Aussage bezüglich der Rolle dieser Substanz in der Psychiatrie zu treffen.

Schlüsselwörter: CBD, THC, Depression, Angststörung, Substanzgebrauchsstörungen, Schizophrenie, Bipolare Störung

Abstract: Cannabidiol in for the treatment of psychiatric disorders: a new hope or smoke on the water? With the growing interest and wider accessibility of cannabidiol, the question arises whether there is a place for this substance in the treatment of psychiatric disorders. Due to the different neurochemical effects of cannabidiol (CBD) in contrast to the better known delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), CBD is expected to have lower psychosis-promoting, cognitive, and motor effects through cannabinoid receptors CB1 and CB2, but also through receptor-independent mechanisms.

While preclinical research has come to a more detailed understanding of CBD's efficacy, more clinical studies are needed. Now that the number of scientific papers on this topic has increased significantly, tentative conclusions can be drawn about the usefulness and efficacy of CBD in psychiatry. In summary, it was found that there is insufficient data for depressive and bipolar disorders, while low efficacy is suspected for cannabis or tobacco use disorder, positive symptoms of schizophrenia, and social phobia. The only cautious recommendation that can be made to date for psychiatric indications is for use in cannabis withdrawal. Sedation and dizziness have been reported in studies as the most common side effects of this treatment; furthermore, the low bioavailability at dosing must be considered.

Overall, the study results of CBD so far, except for the positive effect on cannabis withdrawal symptoms, are inconclusive, although it is important to mention that a larger number of high quality randomized controlled trials are needed to make a definitive statement regarding the role of this substance in psychiatry. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (3): 137–40.**

Keywords: CBD, THC, depression, anxiety disorder, substance use disorder, schizophrenia, bipolar disorder

■ Die Cannabinoide und ihre Rezeptoren

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem wachsenden Interesse am Endocannabinoidsystem des menschlichen Körpers und an den in diesem System wirksamen Substanzen [1]. Endogene Cannabinoide wirken hauptsächlich über die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2, neben anderen auch Rezeptor-unabhängigen Signalwegen, und werden durch spezielle Enzyme abgebaut [2]. Zu den bisher bekannten Endocannabinoiden zählen Anandamid und 2-Arachidonylglycerol [3, 4]. CB1- und CB2-Rezeptoren findet man im gesamten Zentralnervensystem, vor allem in der Großhirnrinde, im Kleinhirn, im Hippocampus und in den Basalganglien. Als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren beeinflussen sie neuronale Netzwerk und verschiedene Neurotransmittersysteme über Kalzium-abhängige intrazelluläre Signalwege [3]. Im Immun-

system, dem Gastrointestinaltrakt sowie in Nervenzellen und Gefäßsystemen des zentralen Nervensystems haben die CB2-Rezeptoren eine höhere Relevanz [5].

Cannabinoide aus Pflanzen (Phytocannabinoide) stammen aus der Pflanze *Cannabis sativa* und wirken auch an CB1- und CB2-Rezeptoren [6]. Erste Aufzeichnungen über die Verwendung von Cannabinoiden reichen bis in das alte China vor 5000 Jahren zurück [3]. Die am höchsten konzentrierten Stoffe aus der Cannabispflanze sind Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das bis zuletzt weniger diskutierte Cannabidiol (CBD) [7]. Beide wirken, wenn auch unterschiedlich, an CB1- und CB2-Rezeptoren. Im Gegensatz zu THC gibt es für CBD weniger bekannte psychotomimetische Effekte, wie beispielsweise die Bewusstseinsveränderung oder das Potential vorübergehender psychotischer Symptome wie Verfolgungswahn, Halluzinationen und Denkstörungen bis hin zur Cannabis-induzierten Psychose [8]. Zusätzlich zu der psychoaktiven Wirkkomponente wird die sogenannte „cannabinoide Tetrade“ beschrieben, zu der Hypolokomotion, Hypothermie, Katalepsie und Analgesie gehören, die bei Nagern und Mäusen, aber jedoch nicht beim Menschen bekannt ist [9]. In Summe werden aus Pflanzen gewonnenen Cannabinoiden bei Menschen schmerzlindernde, antiemetische, antikonvulsive und entzündungshemmende Effekte zugeschrieben [3].

Eingelangt am 17.02.2021, angenommen nach Review und Überarbeitung am 12.07.2021

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, und ²Zentrum für Hirnforschung, Medizinische Universität Wien, Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Ana Weidenauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: ana.weidenauer@meduniwien.ac.at

In der präklinischen Forschung gibt es die Möglichkeit, die Wirkmechanismen von Cannabinoiden sehr genau zu entschlüsseln, um besser zu verstehen, wie neuropsychiatrische Störungen im Zusammenhang mit Cannabinoiden entstehen. So ist bekannt, dass Endocannabinoide die Neuroplastizität des Gehirns durch die Steuerung der neuronalen Differenzierung und Entwicklung, über die Modulation von Cannabinoidrezeptoren, neurotrophen Faktoren und über andere Signalwege beeinflussen können und so die Organisation von neuronalen Netzwerken maßgeblich mitgestalten [10–13]. Dazu passend wurde in Tierstudien auch beobachtet, dass die pränatale Exposition gegenüber Cannabinoiden zu einer veränderten Gehirnentwicklung führen kann [14, 15]. Es wird vermutet, dass eine solche veränderte Gehirnentwicklung zu einer höheren Prädisposition für neuropsychiatrische Erkrankungen führt [11]. Bezüglich der Schmerzwahrnehmung ist bekannt, dass sich die Konzentration von neurotrophen Faktoren und Endocannabinoiden im Falle von Schmerzreizen steigert [16]. Außerdem beeinflussen Endocannabinoide über neurotrophe und inflammatorische Signalwege, die über die CB1- und CB2-Rezeptoren aktiviert werden, die Schmerzwahrnehmung, indem Arachidonylethanolamin über transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanäle der Unterfamilie V- (vanilloid) (TRPV1-) Rezeptoren die Ausbildung von neurotrophen Wachstumsfaktoren stimulieren [17].

Obwohl in den zahlreichen präklinischen Studien wertvolle Erkenntnisse über molekulare Zusammenhänge gewonnen werden konnten, fehlt noch die Überprüfung dieser Mechanismen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen beim Menschen.

■ THC und Cannabidiol am freien Markt und in der Medizin

Die rechtliche Stellung von CBD in Österreich kann als kompliziert bezeichnet werden. Es unterliegt zwar nicht dem Arznei- oder Suchtmittelgesetz – im Gegensatz zu THC, darf aber nicht als Medizinprodukt verkauft werden und fällt in die Kategorie „neuartige Lebensmittel“. Während es als Aromaöl legal verkauft werden darf, ist der Verkauf als Nahrungsergänzungsmittel und in Kombination mit Nikotin illegal (www.ages.at). Mittlerweile findet sich CBD in Österreich weit verbreitet zum Verkauf angeboten, auch aus Automaten. Zu den frei verkäuflichen Formulierungen wurde jedoch bereits im Jahr 2015 eine Warnung der Food and Drug Administration (FDA) der USA ausgesprochen, dass etwa ein Drittel der frei verkäuflichen Produkte überhaupt kein CBD enthalten. Wichtig ist außerdem zu erwähnen, dass legale Cannabis-Verkaufsstellen getrocknete Pflanzen mit hohem CBD- und niedrigem THC-Gehalt und Samen verkaufen, mit denen eine Züchtung verschiedenster Cannabispflanzen möglich ist, die letztendlich auch hohe THC-Gehalte aufweisen können, so dass so das Gesetz umgangen werden kann. Weiters ist zu erwähnen, dass die übliche Cannabis-Pflanze 30–40 % CBD enthält, wobei der THC-Anteil vergleichsweise gering ist. Durch Züchtung können jedoch höhere Gehalte von CBD und THC erreicht werden [18].

Derzeit gibt es in Österreich zwei zugelassene Arzneimittel, die CBD enthalten. Ein Präparat besteht aus einer Kombination aus THC und CBD und wird für die Behandlung von Spasmen

bei Multipler Sklerose angewandt (Sativex®, GW Pharma, UK). Weiters erhielt kürzlich ein nahezu reines CBD-Präparat mit sehr minimalem THC-Gehalt (Epidiolex®, GW Pharma, UK) die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur für die Behandlung von bestimmten kindlichen Epilepsieformen. Außerdem kann als magistrale Verschreibung das Medikament Dronabinol® mit reinem synthetischen THC verschrieben werden, wobei hier jedoch ein Suchtgiftrezept erforderlich ist. Bei Dronabinol® ist keine strenge Indikationsstellung erforderlich, es wird meist bei chronischen therapieresistenten Schmerzen, bei Symptomen im Rahmen einer malignen Erkrankung wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen sowie bei Lähmungen bei Multipler Sklerose verordnet.

Bezüglich CBD gab es bereits in den 1970er Jahren die Vermutung durch anekdotenhafte Fallberichte, dass es medizinisch günstige Wirkungen haben könnte [19], da es sich sowohl bei Menschen als auch im Tierversuch schmerzlindernd, angstlösend, antiepileptisch, antipsychotisch, sedierend, antidepressiv und neuroprotektiv zeigte [20]. Noch ist unklar, wie diese Effekte auf neurobiologischer Ebene zustande kommen. Aufgrund der erwiesenen antiepileptischen Wirkung ist CBD in einigen Ländern weltweit (z. B. Niederlande, USA und Kanada) für die Behandlung der therapieresistenten Epilepsie (Lennox-Gastaut-Syndrom und Dravet-Syndrom) zugelassen. Außerdem existiert auch eine Zulassung für die Behandlung von spastischen Lähmungen bei Multipler Sklerose [21].

Inwiefern CBD in der Psychiatrie nützlich gemacht werden kann, wird derzeit aufgrund der im Vergleich zu THC geringeren psychotomimetischen Wirkung und der leichten Verfügbarkeit der Substanz vermehrt beforscht. Der Wirkmechanismus von CBD ist dabei jedoch noch nicht geklärt, da u. a. z. B. noch nicht schlüssig ist, ob nun eine agonistische oder antagonistische Wirkung am CB1-Rezeptor vorliegt. Man vermutet jedoch, dass CBD durch eine entgegengesetzte Wirkung an Cannabinoid-Rezeptoren manche der psychotomimetischen Effekte aufheben könnte [1].

Wie psychiatrische Symptome bei verschiedenen Störungen gebessert werden können, ist pharmakologisch noch nicht zur Gänze geklärt, jedoch wird vermutet, dass unter anderem über verschiedene Rezeptoren die cannabinoide und serotonerge Neurotransmission verstärkt wird [22]. Zusätzlich werden CBD antioxidative und neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben [6]. In den bisher existierenden wissenschaftlichen Untersuchungen zu CBD wurden Formulierungen wie z. B. als Puder, in einer öligen Lösung, als Tablette oder als Spray sowie auch unterschiedliche Dosierungen (18–1500 mg) benutzt. Zusätzlich muss bedacht werden, dass die Bioverfügbarkeit von CBD sehr gering ist und dass vermutlich höhere Dosierungen erforderlich sind [23]. Ebenso ist bei der Lagerung der Substanz besonders auf die Vermeidung von Lichtexposition und eine stabil niedrige Temperatur zu achten [24].

■ Psychotische Erkrankungen

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Benutzung von Cannabinoiden und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psychose feststellen [25]. In großen Untersuchungen, in denen Haar-Analysen durchgeführt wurden,

konnte bezüglich THC eine größere Wahrscheinlichkeit für psychotische Symptome gefunden werden, während für CBD das Gegenteil der Fall war [26, 27]. Trotz der Tatsache, dass eine erhöhte Konzentration von Anandamiden in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurde [28], konnte keine positive Wirkung von CB1-Antagonisten oder inversen Agonisten [29] bei Patienten mit Schizophrenie gefunden werden. Eine Bildgebungsstudie des Gehirns zeigte, dass THC und CBD unterschiedliche Einflüsse auf die Gehirnfunktion ausüben, was die entgegengesetzte Wirkung auf psychotische Symptome erklären könnte [25]. In einer ähnlichen Studie wurde die Aufhebung von THC-induzierten psychotischen Symptomen durch CBD untersucht, wobei sich dies als wirkungsvolle Strategie erwies [30], jedoch nicht repliziert werden konnte [31, 32].

Außerdem konnte dargestellt werden, dass Patienten mit Schizophrenie erhöhte Werte von endogenen Cannabinoiden in verschiedenen Gehirnregionen aufweisen [28, 33]. Zusammenfassend kann aus den bisher vorliegenden Studien angenommen werden, dass THC und CBD entgegengesetzte Wirkungen bezüglich psychotischer Symptome haben könnten. In zwei Fallberichten [34, 35] zeigten Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie mit CBD-Monotherapie bis zu 1500 mg/Tag eine deutliche Verbesserung der psychotischen Symptomatik. In einem direkten Vergleich mit dem Antipsychotikum Amisulprid in einer randomisierten doppelblinden kontrollierten Studie (n = 42), in der CBD und Amisulprid beide in einer Dosierung von 800 mg über eine Dauer von 4 Wochen verabreicht wurden, zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung von psychotischen Symptomen [36]. In einer zweiten kontrollierten Studie bei schizophrenen Ersterkrankungen konnte für 600 mg CBD kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo gefunden werden [37]. Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte CBD bei Patienten mit einer Erstmanifestation und fand weder einen signifikant positiven Einfluss auf psychotische Symptome noch auf kognitive Funktionen [38].

Zusammenfassend kann aufgrund der geringen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern derzeit keine Empfehlung für die CBD-Behandlung einer schizophrenen Erkrankung ausgesprochen werden.

■ Angststörungen

Die angstlösende Wirkung von CBD wird unter anderem der Modulation von CB1-Rezeptoren und von Serotonin 1A-Rezeptoren zugeschrieben [39]. Im Tierversuch konnte die angstlösende Wirkung bestätigt werden [40]. Die meisten Studien, bei denen CBD zur Reduzierung der zuvor induzierten Angstsymptome an gesunden Kontrollen untersucht wurden, zeigten unter CBD eine Besserung [41–43]. Bisher existieren nur zwei kontrollierte randomisierte Studien, die eine anxiolytische Wirkung von CBD bei Patienten mit Sozialphobie untersuchten. Beide zeigten eine signifikante Reduktion der Angstsymptomatik im Vergleich zu Placebo [44, 45]. Jedoch ist anzumerken, dass in den vorliegenden Studien keine Langzeiteffekte untersucht wurden und dass die untersuchte Patientengruppe sehr klein war.

■ Affektive Störungen

Aus Tierversuchen gibt es Hinweise auf einen potentiell antidepressiven Effekt von CBD, der mit einer Wirkung an CB1- und Serotonin 1A-Rezeptoren in Zusammenhang gebracht wurde [46, 47]. Klinisch gibt es bisher jedoch keine Hinweise für eine Wirksamkeit von CBD bei depressiven Erkrankungen. Bisweilen berichten Patienten mit einer bipolaren Störung darüber, dass das Rauchen von Cannabis zu einer Linderung von depressiven oder manischen Symptomen führt. Es gibt jedoch keine systematische Studie zur Erforschung des tatsächlichen klinischen Effekts von CBD oder auch THC bei bipolaren Störungen. Es existieren lediglich Fallberichte, die jedoch nicht konklusiv sind [48].

■ Suchterkrankungen

Das Endocannabinoidsystem wurde mit neuronalen Netzwerken assoziiert, die für Suchterkrankungen relevant sind [49]. So wurden Endocannabinoide auch mit zentralen Mechanismen der Suchtentwicklung in Zusammenhang gebracht, wie zum Beispiel dem Erwerb und Beibehalten von mit Sucht verbundenen Verhaltensweisen oder neuroplastischen Veränderungen, die in Tiermodellen der Sucht beschrieben wurden [50, 51]. Über THC ist bekannt, dass es die dopaminerge Signaltransmission steigert, während Untersuchungen zu CBD lediglich Hinweise dafür geliefert haben, dass CBD über Serotonin 1A-Rezeptoren die Stressreaktion und impulsives Verhalten abschwächt [39, 52–54].

Derzeit sind einige laufende Studien bezüglich Opiat- und Kokainmissbrauchsstörungen registriert, zu denen es jedoch noch keine veröffentlichten Ergebnisse gibt. Lediglich eine Studie zu Nikotinmissbrauchsstörungen zeigte in einem Placebo-kontrollierten Design mit inhalativem CBD eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante, 40-prozentige Reduktion der gerauchten Zigaretten pro Tag, wobei der Effekt jedoch nur für wenige Tage anhielt [55]. Eine weitere Untersuchung lässt vermuten, dass CBD bei remittierten Patienten mit Heroingebrauchsstörung zu einem reduzierten Verlangen nach der Substanz führt [56].

Bezüglich Cannabismissbrauch und Cannabisentzug stellt sich die Datenlage etwas positiver dar. In einigen Fallberichten zeigte CBD positive Auswirkungen auf Entzugssymptome und Konsumverhalten im Rahmen einer vorübergehenden Gabe [57–59]. In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit reinem CBD wurde im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion von 66 % der Entzugssymptome (z. B. Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen und Craving) gezeigt [60], während in einer Open-label-Pilotstudie mit dem THC/CBD-Kombinationspräparat Sativex® eine Verringerung des Cannabiskonsums um etwa zwei Drittel erreicht wurde [61]. Für den Cannabisentzug kann deshalb zumindest eine vorsichtige Empfehlung für CBD gegeben werden. Daten für eine langfristige CBD-Gabe zur Vermeidung von Rückfällen existieren noch nicht.

Die zum Teil interessanten grundlagenwissenschaftlichen Resultate bedürfen weiterer methodisch sorgfältig geplanter klinischer Studien, um die Relevanz für die Behandlung psychischer Erkrankungen zu prüfen.

■ Diskussion

In der Grundlagenwissenschaft wird das Endocannabinoidsystem seit längerer Zeit ausführlich untersucht [10–17] und lässt interessante Zusammenhänge für die Entstehung, den Verlauf und die Behandlung von psychiatrischen Krankheitsbildern vermuten, die jedoch in weiteren Schritten translationaler Forschung erst ebenso gründlich untersucht werden sollten.

Basierend auf theoretischen Überlegungen und auf Tierversuchen entstand die Hypothese, dass CBD über CB1- und CB2-Rezeptoren und über die indirekte Wirkung auf neuronale Netzwerke und andere Neurotransmittersysteme psychiatrische Symptome verbessern könnte. Die bisherige Datenlage bezüglich der Wirkung bei Menschen mit psychiatrischen Störungen erlaubt keine eindeutigen Empfehlungen für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, ausgenommen das Cannabis-Entzugssyndrom.

Neben einer geringen Anzahl an Studien gibt es noch weitere Limitationen für die Empfehlung von CBD bei psychiatrischen Erkrankungen. Einerseits ist das Design der bisherigen Studien sehr heterogen, sodass eine Vergleichbarkeit kaum möglich ist. Zum einen wurden unterschiedliche Dosierungen (18–1500 mg), Formulierungen und Verabreichungsschemata angewandt. Außerdem wurde zum Teil von THC/CBD-Kombinationspräparaten Gebrauch gemacht. In andere Studien wiederum wurden keine Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen eingeschlossen, sondern unspezifische Symptome bei gesunden Personen aufgezeichnet, beziehungsweise durch andere Substanzen (wie z. B. THC) Symptome wie Angst induziert, die dann durch CBD reduziert werden konnten. Auch die Dauer der CBD-Verabreichung wies in den vorliegenden Studien erhebliche Unterschiede auf. Zusätzliche Therapien psychosozialer, psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Natur wurden in manchen Fallberichten oder Studien gleichzeitig zur CBD-Behandlung verabreicht, was die Interpretierbarkeit zusätzlich erschwert.

Systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema kommen zum Schluss, dass aufgrund der geringen Datenqualität nur eine sehr begrenzte Aussage aus vorhandenen Studienergebnissen abzuleiten sind [1, 21, 62]. Bis auf den Cannabisentzug, der mit einem Evidenzgrad B zu bewerten ist (zumindest eine randomisiert-kontrollierte Studie vorhanden), gibt es nur sehr eingeschränkte Empfehlungen für die Behandlung von Schizophrenie, Nikotingebrauchsstörung, Angststörungen und sozialer Phobie. Für affektive Störungen wie depressive oder bipolare Störungen hingegen kann noch überhaupt keine Empfehlung ausgesprochen werden. Wenngleich für manifeste psychiatrische Symptome keine deutlichen CBD-Effekte gezeigt werden konnten, trägt die Tatsache, dass viele Menschen die leicht sedierende und anxiolytische Wirkkomponente schätzen, zur kommerziellen Verbreitung von CBD bei.

Unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in vielen wissenschaftlichen Arbeiten nur in geringem Ausmaß und auch nicht systematisch erhoben. Beispielsweise geht nicht hervor, welchen metabolischen Veränderungen CBD unterliegt oder ob es die Leber- oder Nierenfunktion beeinflusst. Aus diesem Grund kann auch zur Sicherheit von CBD keine eindeutige

Aussage getroffen werden. Prinzipiell wird CBD in den bisherigen Arbeiten aber als sicher und nebenwirkungsarm beschrieben [20], wobei als häufigste Nebenwirkungen Schwindel und Sedierung angegeben werden. Dennoch sollten zukünftige wissenschaftliche Arbeiten zur Untersuchung von CBD eine genauere und systematische Aufzeichnung von Nebenwirkungen beinhalten, besonders im Hinblick auf Interaktions- und metabolische Effekte.

■ Relevanz für die Praxis

- Cannabidiol (CBD) wirkt wie das bekanntere Delta-Tetrahydrocannabinol (THC) über CB1- und CB2-Rezeptoren und über andere Signalwege; der genaue Wirkmechanismus muss jedoch noch untersucht werden.
- Im Vergleich zu THC verspricht man sich von CBD weniger psychotomimetische Effekte und einen positiven Effekt auf psychiatrische Symptome.
- Bisher gibt es noch zu wenige und zu uneinheitliche Studien, um eine eindeutige Empfehlung für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen geben zu können; lediglich für CBD bei Cannabisentzugssyndrom kann eine vorsichtige Empfehlung ausgesprochen werden.
- Das Sicherheitsprofil von CBD dürfte zufriedenstellend sein; als häufigste Nebenwirkungen werden Schwindel und Sedierung berichtet; jedoch ist die Datenlage, etwa hinsichtlich Interaktionen und metabolischen Effekten, auch hier nicht ausreichend, um Verträglichkeit und Sicherheit hinreichend zu beurteilen.

■ Danksagung

Wir bedanken uns bei Prof. Dr. Tibor Harkany vom Zentrum für Hirnforschung, Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften der Medizinischen Universität Wien, für seine hilfreichen Kommentare und Korrekturen der vorliegenden Arbeit.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Dr. med. univ. et scient. med. Ana Weidenauer



Von 2007 bis 2013 Humanmedizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. 2010–2013 Diplomarbeit an der Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bei Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Pezawas zum Thema „Impact of HTR1A on working memory-related brain regions“. 2014–2021 Doktoratsstudium der angewandten medizinischen Wissenschaften n790 „Clinical Neuroscience“, Medizinische Universität Wien (Supervisor: Ao. Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit).

Seit April 2015 Anstellung als Ärztin in Facharztausbildung im Sonderfach „Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin“ an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie. Seit 2015 Psychotherapeutische Ausbildung an der MUW (Basiscurriculum), seit 2017 Ausbildung Systemische Psychotherapie. Wissenschaftliches Arbeitsgebiet: Dopaminsystem bei Gesunden und bei Patienten mit Schizophrenie.

Literatur:

1. Khoury JM et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? World J Biol Psychiatry 2019; 20: 101–16.
2. Zagzoog A et al. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from Cannabis sativa. Sci Rep 2020; 10: 20405.
3. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. Int J Mol Sci 2018; 19: 833.
4. Stella N, Schweitzer D, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that

- modulates long-term potentiation. *Nature* 1997; 388: 773–8.
5. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 516–25.
 6. Campos AC et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res* 2016; 112: 119–27.
 7. Mechoulam R, Gaoni Y, Hashish IV. The isolation and structure of cannabinolic and cannabigerolic acids. *Tetrahedron* 1965; 21: 1223–9.
 8. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 1–51.
 9. Metna-Laurent M et al. Cannabinoid-induced tetrad in mice. *Curr Protoc Neurosci* 2017; 80: 9.59.1–9.59.10.
 10. Harkany T, Mackie K, Doherty P. Wiring and firing neuronal networks: endocannabinoids take center stage. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 338–45.
 11. Keimpema E, Calvigioni D, Harkany D. Endocannabinoid signals in the developmental programming of delayed-onset neuropsychiatric and metabolic illnesses. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 1569–76.
 12. Keimpema E, et al. Nerve growth factor scales endocannabinoid signaling by regulating monoacylglycerol lipase turnover in developing cholinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 1935–40.
 13. Romanov RA et al. Molecular design of hypothalamus development. *Nature* 2020; 582: 246–52.
 14. Keimpema E, Mackie K, Harkany T. Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 551–61.
 15. Beiersdorf J et al. Adverse effects of Δ9-tetrahydrocannabinol on neuronal bioenergetics during postnatal development. *JCI Insight* 2020; 5: e135418.
 16. Keimpema E et al. The molecular interplay between endocannabinoid and neurotrophin signals in the nervous system and beyond. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 334–43.
 17. Harkany T, Zeilhofer HU, Cattaneo A. Neurotrophin and endocannabinoid interactions in the neurobiology of pain. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 331–3.
 18. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therap Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 241–54.
 19. Karniol IG et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974; 28: 172–7.
 20. Bergamaschi MM et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 237–49.
 21. Whiting PF et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456–73.
 22. Lee JLC et al. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3242–56.
 23. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (S1): 11S–19S.
 24. Fraguas-Sánchez AI et al. Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020; 1150: 122188.
 25. Bhattacharyya S et al. Opposite effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 764–74.
 26. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 306–7.
 27. Schubart CD et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011; 130: 216–21.
 28. Leweke FM et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10: 1665–9.
 29. Meltzer HY et al. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 975–84.
 30. Winton-Brown TT et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1340–8.
 31. Hallak JE et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 198–202.
 32. Englund A et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 19–27.
 33. Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 2008; 65: 772–84.
 34. Zuardi AW et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatr* 1995; 56: 485–6.
 35. Zuardi AW et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 683–6.
 36. Leweke FM et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatr* 2012; 2: e94.
 37. Leweke FM. The endocannabinoid system in schizophrenia – a mechanistically new approach to its pathophysiology and treatment. *International Congress on Schizophrenia Research, Florida, USA. Schizophr Bull* 2013; 39: 341.
 38. Ghabrash MF et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res* 2020; 286: 112890.
 39. Campos AC, Ferreira FR, Guimaraes FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1501–10.
 40. Blessing EM et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 825–36.
 41. Zuardi AW et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol (Berl)* 1982; 76: 245–50.
 42. Zuardi AW et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol* 1993; 7 (1 Suppl): 82–8.
 43. Crippa JA et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 417–26.
 44. Crippa JA et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 121–30.
 45. Bergamaschi MM et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1219–26.
 46. Zanelati TV et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 122–8.
 47. Sartim AG, Guimaraes FS, Joca SR. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res* 2016; 303: 218–27.
 48. Zuardi A et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 135–7.
 49. Saghehdu C et al. Endocannabinoid signaling in motivation, reward, and addiction: influences on mesocorticolimbic dopamine function. *Int Rev Neurobiol* 2015; 125: 257–302.
 50. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 263–84.
 51. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 283–306.
 52. Russo EB et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors. *Neurochem Res* 2005; 30: 1037–43.
 53. Gomes FV, Resstel LB, Guimaraes FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. *Psychopharmacol (Berl)* 2011; 213: 465–73.
 54. Breuer A et al. Fluorinated cannabidiol derivatives: enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. *PLoS One* 2016; 11: e0158779.
 55. Morgan CJ et al. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav* 2013; 38: 2433–6.
 56. Hurd YL et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 911–22.
 57. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: a case report. *Integr Med (Encinitas)* 2015; 14: 31–5.
 58. Freeman TP et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 865–74.
 59. Crippa JA et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 162–4.
 60. Allsop DJ et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 281–91.
 61. Trigo JM et al. Sativex associated with behavioral-relapse prevention strategy as treatment for cannabis dependence: a case series. *J Addict Med* 2016; 10: 274–9.
 62. Black N et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 995–1010.

Fachkurzinformatum zum Inset auf Seite 122

▼ 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 (NS0) 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, Merrion 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

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, Fluorpolymer beschichtet; **sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung – Reinigungsgel:** Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) **sonstige Bestandteile – Reinigungsgel:** Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04 **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** Jänner 2021.

■ Donanemab in early Alzheimer's Disease

Mintun MA et al. *Engl J Med* 2021; 384: 1691–704.

Abstract

Background: A hallmark of Alzheimer's disease is the accumulation of amyloid- β (A β) peptide. Donanemab, an antibody that targets a modified form of deposited A β , is being investigated for the treatment of early Alzheimer's disease.

Methods: We conducted a phase 2 trial of donanemab in patients with early symptomatic Alzheimer's disease who had tau and amyloid deposition on positron-emission tomography (PET). Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive donanemab (700 mg for the first three doses and 1400 mg thereafter) or placebo intravenously every 4 weeks for up to 72 weeks. The primary outcome was the change from baseline in the score on the Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS; range, 0 to 144, with lower scores indicating greater cognitive and

functional impairment) at 76 weeks. Secondary outcomes included the change in scores on the Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes (CDR–SB), the 13-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS–Cog13), the Alzheimer's Disease Cooperative Study–Instrumental Activities of Daily Living Inventory (ADCS–iADL), and the Mini-Mental State Examination (MMSE), as well as the change in the amyloid and tau burden on PET.

Results: A total of 257 patients were enrolled; 131 were assigned to receive donanemab and 126 to receive placebo. The baseline iADRS score was 106 in both groups. The change from baseline in the iADRS score at 76 weeks was –6.86 with donanemab and –10.06 with placebo (difference, 3.20; 95% confidence interval, 0.12 to 6.27; $P = 0.04$).

The results for most secondary outcomes showed no substantial difference. At 76 weeks, the reductions in the amyloid plaque level and the global tau load were 85.06 centiloids and 0.01 greater, respectively, with donanemab than with placebo. Amyloid-related cerebral edema or effusions (mostly asymptomatic) occurred with donanemab.

Conclusions: In patients with early Alzheimer's disease, donanemab resulted in a better composite score for cognition and for the ability to perform activities of daily living than placebo at 76 weeks, although results for secondary outcomes were mixed. Longer and larger trials are necessary to study the efficacy and safety of donanemab in Alzheimer's disease. (Funded by Eli Lilly; TRAILBLAZER–ALZ ClinicalTrials.gov number, NCT03367403.)

Donanemab im Frühstadium der Alzheimererkrankung

Hintergrund: Die Akkumulation von Amyloid- β - (A β -) Peptid in Form von Amyloid-Plaques im Gehirn findet im Frühstadium der Alzheimererkrankung statt und wird mit Neurodegeneration in Zusammenhang gebracht. In der vorliegenden Studie wurde Donanemab, ein monoklonaler Antikörper gegen eine modifizierte Form von abgelagertem A β , zur Behandlung der Alzheimererkrankung im Frühstadium untersucht.

Methoden: In diese Phase-2-Studie der Firma Lilly wurden Patienten im Alter von 60–85 Jahre mit „Mild Cognitive Impairment“ und Alzheimerpathologie und Patienten mit leichter Alzheimerdemenz eingeschlossen, die einen Mini-Mental State Examination- (MMSE-) Score von 20–28 hatten. Das Screening-Verfahren beinhaltete auch Tau- und Amyloid-Messungen mittels Positronenemissionstomografie (PET), wobei die Werte innerhalb eines definierten Bereichs liegen mussten, um eine weit fortgeschrittene Erkrankung auszuschließen. Die Patienten erhielten nach 1:1-Randomisierung entweder Donanemab intravenös (700 mg für die ersten 3 Dosen, gefolgt von 1400 mg) alle 4 Wochen für bis zu 72 Wochen. Die Hauptzielvariable war die Veränderung des Scores der integrierten Alzheimer's Disease Rating Scale nach 76 Wochen, wobei auf dieser Skala geringere Werte eine schlechtere kognitive Funktion bedeutet. Dieser Score berücksichtigt auch Alltagsfunktionen. Sekundäre Endpunkte inkludierten den MMSE sowie die Amyloid- und Tau-Messungen in der PET.

Ergebnisse: Es wurden 257 Patientinnen und Patienten (53 % Frauen) eingeschlossen, davon erhielten 131 Donanemab und 126 Placebo. Nach 76 Wochen war die Reduktion des Scores der integrierten Alzheimer's Disease Rating Scale unter Donanemab mit –6,86 signifikant geringer als unter Placebo mit –10,06 (Differenz 3,20; Konfidenzintervall 0,12–6,27). Die sekundären Endpunkte wurden nicht erreicht, wobei der Funktionsverlust (inklusive MMSE) unter dem Verum numerisch geringer war als unter Placebo. Unter Donanemab kam es zu einer signifikanten Reduktion von Amyloid, nicht aber von Tau im Gehirn.

Nebenwirkungen waren charakteristische Signalveränderungen im MRT [2] (ARIA, Amyloid related Imaging Abnormalities), welche für die Substanzklasse der Amyloid-vermindernden Therapie charakteristisch sind. So traten ARIA einer bestimmten Unterform bei 26,7 % unter Donanemab und bei 0,8 % unter Placebo auf. Bei 2 Patienten gingen diese MRT-Veränderungen mit schweren Nebenwirkungen wie Sprachstörung und Verwirrtheit einher. Auch eine zerebrale superfizielle Siderose wurde unter Donanemab häufiger beobachtet als unter Placebo.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Donanemab bei Patienten mit Alzheimererkrankung im Frühstadium zu einer Verbesserung in einem Summenscore zu Kognition und Alltagsfähigkeiten führt.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorliegende Studie weist nach, dass Donanemab den kognitiven Abbau bei Alzheimerkrankheit im Frühstadium verzögern kann, wobei die Effekte eher gering erscheinen, zumal sekundäre Endpunkte wie auch der MMSE nicht signifikant beeinflusst wurden. Zudem wurde die Hirnatrophie nicht aufgehalten. Donanemab führt wie auch andere Therapien, die an Amyloidplaques ansetzen, zu einer eindrucksvollen Reduktion derselben, was sich in der PET nachweisen lässt [3]. Als Nebenwirkung sind Signalveränderungen in der MRT bekannt, wie etwa fokale Hyperintensitäten in Sulci oder im Parenchym auf FLAIR-Sequenzen, welche keine wesentliche Diffusionsstörungen oder Kontrastmittelaufnahme zeigen [2]. Diese Veränderungen können auch symptomatisch sein. Außerdem wurden Hämösiderinablagerungen häufiger beobachtet, was im Hinblick auf etwaige vaskuläre Komorbiditäten und deren Therapie (etwa Lysetherapie bei ischämischen Schlaganfall) von Bedeutung sein könnte.

Methodisch ist an der vorliegenden Studie anzumerken, dass die Patienten vor Studieneinschluss mittels Amyloid- und Tau-PET sehr genau selektioniert wurden, was die Übertragbarkeit der Resultate in die klinische Praxis einschränken kann. In den USA ist bereits ein monoklonaler Antikörper gegen Aβ zur Behandlung der Alzheimererkrankung zugelassen, wobei hier auch noch mehr Daten benötigt werden [4]. Insgesamt aber handelt es sich letztlich um einen erfolgversprechenden Ansatz, wobei noch mehr Langzeitdaten nötig sind, um eine Empfehlung für den klinischen Alltag abgeben zu können.

Literatur:

1. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 1691–704.
2. Barakos J, Sperling R, Salloway S, et al. MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR* 2013; 34: 1958–65.
3. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50–6.
4. Rabinovici GD. Controversy and progress in Alzheimer's disease – FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med* 2021; Jul 28. doi: 10.1056/NEJMp2111320. Online ahead of print.

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 120 (Fortsetzung von Seite 127)

Levetiracetam ratiopharm 1500 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1500 mg Levetiracetam. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Zusatzbehandlung: partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie; myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie; primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Crospovidon (Typ A und Typ B), Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E 172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Aluminium/PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen zu 30, 50, 60, 100 oder 200 Filmtabletten. 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. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 12.2019. **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.**

Pregabalin ratiopharm 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg und 300 mg Hartkapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: **Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 25 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 50 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 75 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 150 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 200 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin. **Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 300 mg Pregabalin. **Anwendungsgebiete:** **Neuropathische Schmerzen:** Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. **Epilepsie:** Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. **Generalisierte Angststörungen:** Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX16. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Mannitol, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum. **Kapselhülle:** Titandioxid (E171), Gelatine; 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln: gelbes Eisen(III)-oxidhydroxid (E172); 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln: rotes Eisen(III)-oxid (E172). **Druckfarbe:** Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Schwarzes Eisen(II,III)-oxid (E172), Kaliumhydroxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** **25 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **50 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 50 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **75 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. **100 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **150 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **200 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **225 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 56, 56x1, 60, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. **300 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 168, 168x1 oder 200x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. 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:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 03/2021. **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.**

(Fortsetzung auf Seite 146)

■ Cigarette smoking and risk of intracranial aneurysms in middle-aged women

Christopher S Ogilvy et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 985–90

Abstract

Background and purpose: We previously reported a single-centre study demonstrating that smoking confers a six-fold increased risk for having an unruptured intracranial aneurysm (UIA) in women aged between 30 and 60 years and this risk was higher if the patient had chronic hypertension. There are no data with greater generalisability evaluating this association. We aimed to validate our previous findings in women from a multicentre study.

Methods: A multicentre case-control study on women aged between 30 and 60 years, that had magnetic resonance angiography (MRA) during the period

2016–2018. Cases were those with an incidental UIA, and these were matched to controls based on age and ethnicity. A multivariable conditional logistic regression was conducted to evaluate smoking status and hypertension differences between cases and controls.

Results: From 545 eligible patients, 113 aneurysm patients were matched to 113 controls. The most common reason for imaging was due to chronic headaches in 62.5 % of cases and 44.3 % of controls. A positive smoking history was encountered in 57.5 % of cases and in 37.2 % of controls. A multivariable analysis demonstrated a significant as-

sociation between positive smoking history (OR 3.7, 95 % CI 1.61 to 8.50), hypertension (OR 3.16, 95 % CI 1.17 to 8.52) and both factors combined with a diagnosis of an incidental UIA (OR 6.9, 95 % CI 2.49 to 19.24).

Conclusions: Women aged between 30 and 60 years with a positive smoking history have a four-fold increased risk for having an UIA, and a seven-fold increased risk if they have underlying chronic hypertension. These findings indicate that women aged between 30 and 60 years with a positive smoking history might benefit from a screening recommendation.

Zigarettenrauchen und intrakranielle Aneurysmen bei Frauen im mittleren Alter

Einleitung: Ziel dieser Studie [1] war es, den Zusammenhang von Zigarettenrauchen und Auftreten eines intrakraniellen Aneurysmas (IA) bei Frauen im mittleren Alter zu untersuchen.

Methoden: In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie wurden Frauen zwischen 30 und 60 Jahren eingeschlossen, bei denen eine MRA zwischen 2016 und 2018 durchgeführt wurde.

Patientinnen mit IA wurden mit der Kontrollgruppe verglichen („gematched“ nach Alter und ethnischer Zugehörigkeit).

Resultate: Insgesamt wurden 113 Patientinnen mit zerebralen IAs und 113 Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Eine multivariate Analyse konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen (OR 3,7, 95 % CI 1,61–8,50), Bluthochdruck (OR 3,16, 95 % CI 1,17–8,52) bzw. Zigarettenrauchen in Kombination mit Bluthochdruck (OR 6,9, 95 % CI 2,49–19,24) und das Auftreten eines IA zeigen.

Konklusion: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Frauen zwischen 30 und 60 Jahren, die Zigaretten rauchen und an Bluthochdruck leiden, ein erhöhtes Risiko haben, ein IA zu entwickeln. Diese Frauen könnten von Screening-Maßnahmen profitieren.

Literatur:

1. Ogilvy S et al. Cigarette smoking and risk of intracranial aneurysms in middle-aged women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 985–90.
2. Can A et al. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology* 2017; 89: 1498–15.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas wird eine spezielle Form der Hirnblutung, die Subarachnoidalblutung (SAB), verursacht. Eine SAB ist eine sehr schwere Erkrankung mit hoher Mortalität und Morbidität. So erlangt in etwa nur ein Drittel der überlebenden Patienten wieder die gleiche Lebensqualität wie vor der Ruptur.

Screening-Maßnahmen erscheinen daher sinnvoll, um gefährdete Patientengruppen zu identifizieren. Bislang wird ein Screening nur bei positiver Familienanamnese oder speziellen Erkrankungen (z. B. bei Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung) empfohlen.

Diese multizentrische Studie zeigte, dass bei Frauen mittleren Alters Zigarettenrauchen und Bluthochdruck Risikofaktoren für das Entstehen eines zerebralen Aneurysmas sein könnten. Vor allem die Kombination beider Faktoren zeigte das höchste Risiko. Die Studie enthält allerdings keine Daten über ein mögliches Rupturrisiko dieser Aneurysmen. Eine weitere Limitation stellt das retrospektive Studiendesign und die damit verbundenen Schwierigkeiten, studienrelevante Daten zu erheben, dar.

Can et al. konnten kürzlich zeigen, dass sowohl die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten als auch die „pack years“ signifikante Risikofaktoren für eine Ruptur waren [2].

Ein spezielles Screening und gegebenenfalls Behandlung rauchender Patientinnen könnte daher als sinnvoll erachtet werden. Zukünftige Studien müssen jedoch den tatsächlichen Nutzen einer solchen Maßnahme weiter belegen.

Korrespondenzadresse:

OA DDr. Matthias Gmeiner
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Kepler Universitätsklinikum Linz
Neuromed Campus
A-4020 Linz,
Wagner-Jauregg-Weg 15
E-mail:
Matthias.Gmeiner@kepleruniklinikum.at



■ Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis

Masaki Kato et al. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 118–33

Abstract

A significant clinical issue encountered after a successful acute major depressive disorder (MDD) treatment is the relapse of depressive symptoms. Although continuing maintenance therapy with antidepressants is generally recommended, there is no established protocol on whether or not it is necessary to prescribe the antidepressant used to achieve remission. In this meta-analysis, the risk of relapse and treatment failure when either continuing with the same drug used to achieve remission or switching to a placebo was assessed in several clinically significant subgroups. The pooled odds ratio (OR) ($\pm$ 95% confidence intervals [CI]) was calculated using a random effects model.

Across 40 studies ($n = 8890$), the relapse rate was significantly lower in the antidepressant group than the placebo

group by about 20% (OR = 0.38, CI: 0.33–0.43, $p < 0.00001$; 20.9% vs 39.7%). The difference in the relapse rate between the antidepressant and placebo groups was greater for tricyclics (25.3%; OR = 0.30, CI: 0.17–0.50, $p < 0.00001$), SSRIs (21.8%; OR = 0.33, CI: 0.28–0.38, $p < 0.00001$), and other newer agents (16.0%; OR = 0.44, CI: 0.36–0.54, $p < 0.00001$) in that order, while the effect size of acceptability was greater for SSRIs than for other antidepressants. A flexible dose schedule (OR = 0.30, CI: 0.23–0.48, $p < 0.00001$) had a greater effect size than a fixed dose (OR = 0.41, CI: 0.36–0.48, $p < 0.00001$) in comparison to placebo. Even in studies assigned after continuous treatment for more than 6 months after remission, the continued use of antidepressants had a lower relapse rate than the use of a placebo (OR = 0.40,

CI: 0.29–0.55, $p < 0.00001$; 20.2% vs 37.2%). The difference in relapse rate was similar from a maintenance period of 6 months (OR = 0.41, CI: 0.35–0.48, $p < 0.00001$; 19.6% vs 37.6%) to over 1 year (OR = 0.35, CI: 0.29–0.41, $p < 0.00001$; 19.9% vs 39.8%). The all-cause dropout of antidepressant and placebo groups was 43% and 58%, respectively, (OR = 0.47, CI: 0.40–0.55, $p < 0.00001$). The tolerability rate was ~4% for both groups. The rate of relapse (OR = 0.32, CI: 0.18–0.64, $p = 0.0010$, 41.0% vs 66.7%) and all-cause dropout among adolescents was higher than in adults. To prevent relapse and treatment failure, maintenance therapy, and careful attention for at least 6 months after remission is recommended. SSRIs are well-balanced agents, and flexible dose adjustments are more effective for relapse prevention.

Absetzen von Antidepressiva nach Remission unter Antidepressiva-Medikation bei Major Depression: eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Ein bedeutsames klinisches Problem, das nach einer erfolgreichen Behandlung einer akuten Major Depression (MDD) auftritt, ist die Rückkehr depressiver Symptome. Obwohl eine Fortführung der Erhaltungstherapie mit Antidepressiva im Allgemeinen empfohlen wird, gibt es kein etabliertes Protokoll darüber, ob das Antidepressivum zur Erzielung einer Remission verschrieben werden muss oder nicht. In dieser Metaanalyse wurde in mehreren klinisch signifikanten Untergruppen das Risiko eines Rückfalls und eines Behandlungsversagens bewertet, wenn entweder das gleiche Medikament zur Remission weitergeführt oder auf ein Placebo umgestellt wurde. Die gepoolte Odds Ratio (OR) ($\pm$ 95 % Konfidenzintervall [KI]) wurde mit einem Random-Effects-Modell berechnet.

In 40 Studien ($n = 8890$) war die Rückfallrate in der Antidepressiva-Gruppe um etwa 20 % signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (OR = 0,38, KI: 0,33–0,43, $p < 0,00001$; 20,9 % vs. 39,7 %). Der Unterschied in der Rückfallrate zwischen den Antidepressiva- und Placebo-Gruppen war größer bei Trizyklika (25,3 %; OR = 0,30, KI: 0,17–0,50, $p < 0,00001$), SSRI (21,8 %; OR = 0,33, KI: 0,28–0,38, $p < 0,00001$) und anderen neuen Wirkstoffen (16,0 %; OR = 0,44, KI: 0,36–0,54, $p < 0,00001$) in dieser Reihenfolge, während die Effektstärke der Akzeptanz bei SSRIs größer war als bei anderen Anti-

depressiva. Ein flexibles Dosisschema (OR = 0,30, KI: 0,23–0,48, $p < 0,00001$) hatte im Vergleich zu Placebo eine größere Effektstärke als eine feste Dosis (OR = 0,41, KI: 0,36–0,48, $p < 0,00001$). Selbst in Studien, die nach einer kontinuierlichen Behandlung von mehr als 6 Monaten nach Remission zugewiesen wurden, hatte die fortgesetzte Anwendung von Antidepressiva eine niedrigere Rückfallrate als die Anwendung eines Placebos (OR = 0,40, KI: 0,29–0,55, $p < 0,00001$; 20,2 % vs. 37,2 %). Der Unterschied in der Rezidivrate war von einer Erhaltungsperiode von 6 Monaten (OR = 0,41, KI: 0,35–0,48, $p < 0,00001$; 19,6 % vs. 37,6 %) bis über 1 Jahr (OR = 0,35, KI: 0,29–0,41) ähnlich ($p < 0,00001$; 19,9 % gegenüber 39,8 %). Der Gesamtausfall der Antidepressiva- und Placebo-Gruppe betrug 43 % bzw. 58 % (OR = 0,47, KI: 0,40–0,55, $p < 0,00001$). Die Verträglichkeitsrate betrug für beide Gruppen ~4 %. Die Rückfallrate (OR = 0,32, KI: 0,18–0,64, $p = 0,0010$, 41,0 % vs. 66,7 %) und Gesamtabbruchrate war bei Jugendlichen höher als bei Erwachsenen.

Um einen Rückfall und ein Versagen der Behandlung zu verhindern, wird eine Erhaltungstherapie und sorgfältige Aufmerksamkeit für mindestens 6 Monate nach der Remission empfohlen. SSRIs sind ausgewogene Wirkstoffe und flexible Dosisanpassungen sind für die Rückfallprävention wirksamer.

Fazit für die Praxis

In der aktuellen Metaanalyse von Kato et al. (2021) über 40 Studien konnte die klinische Praxis einer Erhaltungstherapie bei Major Depression (MDD) bestätigt werden. Die Remissionsrate in der Antidepressiva-Gruppe war um etwa 20 % signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Wichtig erscheint, dass eine flexible Dosisanpassung gegenüber einer Fixdosierung bessere klinische Resultate bringt. Die Autoren empfehlen eine Erhaltungstherapie über mindestens 6 Monate nach einer depressiven Episode.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner
Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Tulln
Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften
A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



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 Versandspesen), 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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 120 (Fortsetzung von Seite 143)

Topiramate-ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 25 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 20 mg Lactose-Monohydrat. *Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 50 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40 mg Lactose-Monohydrat. *Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 100 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Lactose-Monohydrat. *Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 200 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 160 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind. Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, Andere Antiepileptika, Migränemittel, ATC-Code: N03AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat. Vorverkleisterte Stärke (Mais). Silifizierte mikrokristalline Cellulose. Mikrokristalline Cellulose. Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A). Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** *Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* Opadry II weiß enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171). *Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* Opadry II hellgelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). *Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* Opadry II gelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). *Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* Opadry II braun enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PE/PVDC-Aluminium Blister und HDPE-Flasche mit Polypropylen-Kappe, die ein Trocknungsmittel enthält (Silicagel 122). **Packungsgrößen:** *Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten. *Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. *Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. *Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten. **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:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 08/2020. **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.**

Die wirkliche Krise steht noch bevor: Antidepressiva in der Pandemie*

Zusammengefasst von: Dr. Lydia Unger-Hunt

Wirtschaftskrisen haben nicht nur finanzielle Konsequenzen für die Bevölkerung, sondern sind auch mit psychischen Folgeerscheinungen assoziiert, wie schon historische Untersuchungen zeigten: kognitive Defizite, Depression und Suizidraten steigen bei Arbeitslosigkeit und auch schon bei Arbeitsunsicherheit an. Ein gutes Gesundheits- sowie Sozialsystem ist die grundsätzliche Struktur für das Management dieser Folgen. Darauf basierend sollten entsprechende Antidepressiva eingesetzt werden, die neben Sicherheit und Verträglichkeit auch nachweislich eine gute Wirkung auf die Kognition gezeigt haben, erklärte ein Psychiater am diesjährigen virtuellen ÖGPP Kongress.

Natürlich war auch vor der aktuellen Pandemie nicht alles rosig, stellt **Prim. Dr. Philipp Kloimstein**, MBA, Chefarzt an der Stiftung Maria Ebene in Frastanz, klar: „Laut der Burden-of-Disease Studie war die Depression schon in den 1990er Jahren auf Platz vier, mittlerweile soll sie auf Platz 2 sein, erwartet wird der 1. Platz für 2030“ – und diese Schätzung erfolgte noch vor der Corona-Pandemie [1]. Bei Analyse der verlorenen Lebensjahre aufgrund einer Erkrankung steht die Depression ebenfalls an erster Stelle: Drei der vier ersten Erkrankungen sind psychiatrischer Natur und zeigen damit „die Relevanz psychischer Störungen für Betroffene und die Gesellschaft“ [2]. Anzunehmen ist, dass sich die Pandemiebedingten wirtschaftlichen Auswirkungen

auch auf die Rate psychiatrischer Erkrankungen auswirken wird, so Prim. Dr. Kloimstein.

Metaanalysen verweisen darauf, dass das Risiko für depressive Symptome schon bei subjektiv wahrgenommener Arbeitsunsicherheit um 29 % höher ist als bei Menschen ohne diese Unsicherheit – und das Risiko ist noch höher für Menschen unter 40 Jahren: „Jugendarbeitslosigkeit ist daher besonders prekär“ [3]. Der Zusammenhang zwischen Wirtschaftskrisen und erhöhtem Suizidrisiko wurde erstmals in Frankreich



Foto: © Privat Prim.
Dr. Philipp Kloimstein

Ende des 19. Jahrhunderts wissenschaftlich beschrieben und seit damals weiter untersucht, beispielsweise auch für die Finanzkrisen von 1929 oder 2008. „Und auch mit den Corona-Maßnahmen sind psychische Belastungen verbunden, wie beispielsweise an der Uni Krems gezeigt werden konnte“, berichtet Dr. Kloimstein [4]. „Zudem

ist ‚Long-COVID‘ laut WHO mit Depression und kognitiven Defiziten assoziiert, wobei kognitive Defizite selbst ein Hauptmerkmal der Depression darstellen können.“

Was also tun? Aufgrund der Bedeutung der Kognition sowohl im Alltag als auch hinsichtlich der persönlichen Funktionalität sind bei der Behandlung der Depression vor allem Antidepressiva mit positiver Wirkung auf die Kognition einzusetzen. „An erster Stelle steht hier das multimodale Antidepressivum Vortioxetin“, berichtet Kloimstein aus der Praxis. Die Gründe hierfür sind:

- Die differenzierte Modulation von Serotonin-Rezeptoren erhöht die Aktivität mehrerer Neurotransmittersysteme, unter anderem auch Noradrenalin und Dopamin.

- Noradrenalin und Dopamin sind u. a. auch für die Sexualität relevant und können daher die Compliance der Patienten erhöhen.
- Die erhöhte Glutamat-Transmission wirkt sich auch auf Stimmung und Kognition aus.
- Vortioxetin ist dank geringem Interaktionspotential gut verträglich und sicher und kann auch bei Nieren- und Leberinsuffizienz angewandt werden.
- In einer aktuellen Studie zeigte sich Vortioxetin zudem effektiv bei „emotional blunting“ (Deutsch: „emotionale Abgestumpftheit“), was unter SSRI/SNRI-Behandlung gehäuft beobachtet werden kann [5].

Insgesamt könne man die Folgen der Pandemie „zum jetzigen Zeitpunkt aber nur erahnen“, betont Prim. Dr. Kloimstein. Ein gutes Gesundheits- sowie Sozialsystem sei jedenfalls „gesellschaftlich zentral“, um psychische Folge wie Depressionen und Suizidrisiko zu reduzieren.

Literatur:

1. Lopez AD et al. The global burden of disease 1990–2020. *Nature Med* 1998; 4: 1241–3.
2. Schneider F et al. *Psychiatrie 2020 plus*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
3. Kim T, von dem Knesebeck O. Perceived job insecurity, unemployment and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 561–73.
4. De Quervain et al. The Swiss Corona Stress Study: second pandemic wave Nov 2020. <https://osf.io/jqw6a/>
5. Fagioli MD et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021; 283: 472–9.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH
A-1190 Wien, Lepold-Ungar-Platz 2
E-mail: austria@lundbeck.com
www.lundbeck.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Lundbeck Austria GmbH

*Quelle: Satellitensymposium im Rahmen des virtuellen ÖGPP am 23. April 2021

Erstpublikation in: PSYCHOPRAXIS. NEURO-PRAXIS 2021; 23 (3): 209, © Springer-Verlag GmbH. Nachdruck mit Genehmigung vom Springer-Verlag.

Depot-Antipsychotika in der Frühphase: die Bedeutung der Kommunikation*

Zusammengefasst von Dr. Lydia Unger-Hunt

Mit Depot-Antipsychotika sind immer noch einige Vorurteile verbunden, etwa dass sie in der Frühphase nicht indiziert seien, berichteten Experten beim diesjährigen virtuellen ÖGPP-Kongress. Doch wie eine aktuelle Studie zeigte, kann gerade der frühzeitige Einsatz bei Schizophrenie die Outcomes verbessern – vorausgesetzt, das ärztliche Behandlungsteam ist in der entsprechenden Patienten-kommunikation gut geschult.

Antipsychotika haben die Therapie schizophrener Psychosen im 20. Jahrhundert behandelbar gemacht und damit revolutioniert, erinnerte **Prof. Dr. Dietmar Winkler** von der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Medizinischen Universität Wien. Zwar könnten nicht alle Patienten geheilt oder in den Arbeitsprozess rehabilitiert werden, doch die Mortalität sinkt unter Antipsychotika deutlich, nämlich laut aktuellen Erhebungen über 20 Jahre um 20 % [1].

Bessere Compliance unter Depot-Therapeutika

Die bei Schizophrenie erforderliche Langzeittherapie ist mit teilweise eklatanten Adhärenz-Problemen assoziiert: Mehr als die Hälfte der ‚First-Episode‘-Patienten nimmt die Therapie kürzer als 30 Tage ein, nach zwei Jahren sind 75 % nicht mehr adhären [2, 3]. Als häufige Gründe für die Nicht-Adhärenz sind beispielsweise Aussagen wie ‚brauche keine Medikamente‘ und ‚möchte keine Medikamente‘ bekannt, „was auf Schwierigkeiten hindeutet, dass Patienten die Langzeittherapie verstehen und akzeptieren“, kommentierte der Psychiater [4].



Prof. Dr.
Dietmar Winkler
© Privat

Der wichtigste Grund sind jedoch die Nebenwirkungen der eingesetzten Antipsychotika (AP). Umgekehrt ist nachgewiesen, dass Depot-AP mit einer höheren Adhärenz im Vergleich zu oralen AP verbunden sind, laut einer Analyse um rund 15 % höher, was sich auch in einer niedrigeren Rehospitalisierungsrate bemerkbar machte [5]. Depot-AP werden allerdings oft zu spät und insgesamt eher selten angeboten, auch das ist aus der Literatur bekannt, berichtete Prof. Winkler weiter [6].

Viele Patienten hätten Vorurteile, Depots könnten schmerzhaft sein; manche Ärzte gehen davon aus, dass Depots in der frühen Phase, ohne Non-Adhärenz oder bei Rückfällen nicht indiziert seien – „das stimmt nicht“ (Winkler).

PRELAPSE-Studie: Design und Fragestellung

Wie Depot-AP mit ihren gut dokumentierten Vorteilen beim Patienten besser ankommen können, dieser Fragestellung ging die PRELAPSE-Studie nach, erklärte **Univ.-Prof. Dr. Christoph U. Correll** von der Donald and Barbara Zucker School of Medicine in New York und der Charité Berlin. Hintergrund der Studie war die Erkenntnis, dass es neben unveränderbaren Risikofaktoren für schlechte Outcomes der Erstepisoden-Schizophrenie (männliches Geschlecht, früher auftretende, schwerere und längere Krankheit) auch modifizierbare Risikofaktoren gibt, wie eine längere Dauer der unbehandelten Psychose oder die Nicht-Adhärenz und damit stark vergesellschaftete Rückfälle [7]. „Was darauf hinweist, dass wir früh intervenieren müssen“, kommentierte

Prof. Correll. Zu den nachgewiesenen Vorteilen der Depot-AP beziehungsweise LAI („long-acting injectables“) zählt die nachweislich höhere Effektivität mit geringerer Hospitalisationsrate und niedrigerem Rückfallrisiko [2, 8].

Die PRELAPSE-Studie („Prevention of Relapse in Early-Phase Schizophrenia“) schloss knapp 500 erst- oder früherkrankte Patienten ein, die auf unterschiedliche Zentren randomisiert wurden: An 19 Zentren bekamen die Patienten sofort nach oraler Stabilisierung mit Aripiprazol von einem speziell geschulten Personal ein Aripiprazol-LAI angeboten (Interventionsgruppe oder AOM Gruppe, für ‚aripiprazol once monthly‘), an 20 weiteren Zentren kam die ‚clinician’s choice‘ (CC Gruppe) zum Einsatz [9]. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung, die Follow-up Dauer lag bei zwei Jahren.

Breit gefächertes Kommunikationstraining

Diese spezielle Schulung in der Interventionsgruppe bestand aus einem „Depot-spezifischen“ Kommunikationstraining für die einmal monatliche Verabreichung von Aripiprazol („aripiprazol once monthly“, AOM), erklärte **Univ.-Prof. Dr. Johannes Hamann** von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Technischen Universität München. Das Kommunikationstraining war breit gefächert und beinhaltete unter anderem eine Aufklärung über die Bedeutung der Non-Adhärenz für Rezidive und Rehospitalisierungen oder die Effektivität der LAI, die Grundprinzipien des ‚shared decision making‘ und ein Training bezüglich der Diskussion über LAI mit Patienten und deren Angehörigen, was auch Rollenspiele einschloss. „Ein großer Teil der Intervention bezieht sich also auf die Kommunikation“, kommentierte Johannes Hamann.

Zu den wahrscheinlich bekanntesten Werkzeugen der Kommunikation zählen der Fokus auf die Anliegen der Patienten („patient-centered care“), die positive Zuwendung und der Respekt dem



Prof. Dr.
Christoph U. Correll
© Charité Berlin

*Quelle: Satellitensymposien im Rahmen der 21. Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik 22.–24. April 2021

Erstpublikation in PSYCHOPRAXIS. NEUROPRAXIS 2021; 23 (3): 206–7, © Springer-Verlag GmbH. Nachdruck mit Genehmigung von Springer-Verlag Wien

Patienten gegenüber sowie die Nutzung psychologischer Modelle. Die wichtigsten Bereiche dieser Modelle bei der Schizophrenie sind ‚shared decision making‘ und ‚motivational interviewing‘ mit der Absicht, zumindest eine Beziehung zum Patienten aufrecht zu erhalten. „Denn bei Schizophrenie ist typischerweise keine Krankheitseinsicht vorhanden, die übliche Aufklärung von Patienten bleibt daher häufig wirkungslos“, erklärte Hamann. Das ‚motivational interviewing‘ legt den Fokus eher auf das Zuhören und Zustimmung, der Anspruch auf Krankheitseinsicht muss nicht unter allen Umständen aufrechterhalten werden, stattdessen sollte eher an der Beziehung gearbeitet werden.



Prof. Dr. Johannes Hamann © Privat

Ganz wesentlich sei es, die Methoden in ein übergreifendes Therapiekonzept einzubauen, wie auch bei der PRELAPSE Studie geschehen, schloss Prof. Hamann.

PRELAPSE: 91 % erhielten LAI

Dieses Therapiekonzept bestand darin, dem Personal Wissen und Fähigkeiten der Kommunikation mit Schizophrenie-Patienten zu vermitteln. Das Ergebnis: In denjenigen Zentren, in denen Depot-AP als Mittel der ersten Wahl sofort nach oraler Stabilisierung angeboten

wurde und Patienten die Beratung annahmen, entschieden sich 91 % letztlich für die LAI-Behandlung, berichtete Prof. Correll. Die mittlere Zeit bis zur ersten Hospitalisierung war 613,7 Tage für ‚aripiprazol once monthly‘-Patienten und 530,6 Tage für ‚clinician's choice‘-Patienten. Signifikant weniger Patienten im AOM Arm hatten eine Aufnahme (22. vs. 36 %). (Abb. 1) [10].

Die Raten der Nebenwirkungen waren im AOM-Arm ähnlich oder sogar geringer als im CC-Arm, es traten beispielsweise weniger Hyperprolaktinämie und weniger Cholesterinspiegelerhöhungen auf.

Paradigmenwechsel gefordert

Insgesamt, so Prof. Correll, habe die PRELAPSE-Studie gezeigt, dass mit entsprechendem Training des gesamten Teams eine viel höhere Rate des LAI-Einsatzes erreicht werden kann als mit üblichen Methoden, wobei das zusätzliche AOM-spezifische Training des medizinischen Fachpersonals lediglich zwei halbe Tage in Anspruch nahm. Für den Experten ist daher klar: „Es muss ein Paradigmenwechsel stattfinden. Speziell ersterkrankten und früherkrankten Patienten müssen Depots frühzeitig ange-

boten werden, um die Outcomes zu optimieren.“ Zudem forderte der Psychiater behandelndes medizinisches Personal von Patienten mit Schizophrenie dazu auf, Fähigkeiten zum ‚motivational interviewing‘ aufzufrischen oder zu vertiefen, um den gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess zu erleichtern und die Gegenargumente der Patienten zu kennen und sie dann entsprechend adressieren zu können. „Wenn wir die Betreuer ausbilden, dann gehen auch die Patienten mit“, ist Prof. Correll überzeugt. Und: „Die Patientenautonomie zu fördern, bedeutet, Patienten dabei zu unterstützen, gesunde Entscheidungen zu treffen, und nicht der Krankheit die Kontrolle zu überlassen.“

Literatur:

1. Taipale H et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19: 61–8.
2. Tiihonen J et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 603–9.
3. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1308–15.
4. Hellewell JS. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002; 16: 457–71.
5. Marcus SC et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21: 754–68.
6. Iyer S et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. *Can J Psychiatry* 2013; 58 (Suppl 1): 23S–29S.
7. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 505–24.
8. Subotnik KL et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psych* 2015; 72: 822–9.
9. Kane JM et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: pii: 18m12546.
10. Kane JM et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 1217–24.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH
A-1190 Wien, Lepold-Ungar-Platz 2
E-mail: austria@lundbeck.com
www.lundbeck.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Lundbeck Austria GmbH

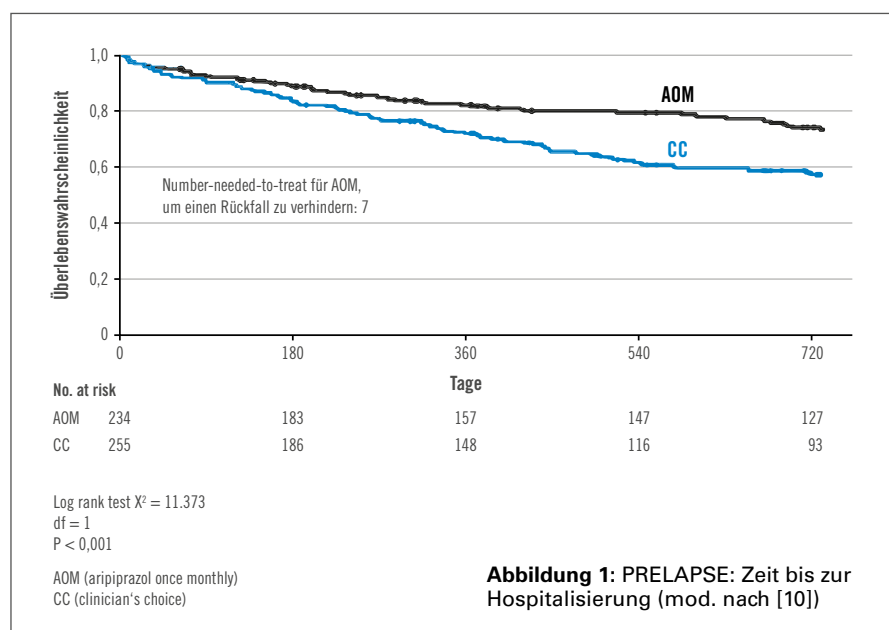


Abbildung 1: PRELAPSE: Zeit bis zur Hospitalisierung (mod. nach [10])

Zulassung für Ponvory® zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1]

Wien, 27. Mai 2021 – Die Europäische Kommission hat die Zulassung von Ponesimod (Ponvory®) von Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, erteilt [1]. Ponesimod ist die erste Therapie von Janssen für Patienten mit aktiver RMS und markiert den Wiedereinstieg von Janssen im Therapiegebiet Neurologie.

Daten zur Wirksamkeit von Ponesimod

Die Zulassung basiert auf den Daten der Phase-III-Studie OPTIMUM, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Überlegenheitsstudie im Parallelgruppensign, die 1.133 erwachsene Patienten (im Alter von 18–55 Jahren) in 28 Ländern eingeschlossen hat. Die OPTIMUM-Studie ist die erste Phase-III-Studie, die zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) gegenüberstellt. Sie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponesimod (20 mg, einmal täglich) mit Teriflunomid (14 mg, einmal täglich), einer zugelassenen und häufig verwendeten oralen Erstlinien-Therapie, bei erwachsenen Patienten mit RMS [2].

Die OPTIMUM-Studie zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Ponesimod 20 mg auf den primären Endpunkt: Die jährliche Schubrate (ARR) wurde im Vergleich zu Teriflunomid um 30,5 % ($p < 0,001$) reduziert. Außerdem zeigte Ponesimod eine statistisch signifikante Überlegenheit im sekundären Endpunkt

der mittleren Anzahl neuer oder sich vergrößernder Läsionen (CUAL). Ponesimod reduzierte die Anzahl dieser Läsionen im MRT des Gehirns signifikant um 56 % ($p < 0,0001$) nach 108 Wochen im Vergleich zu Teriflunomid [2].

Daten zum Sicherheitsprofil von Ponesimod

Das Sicherheitsprofil von Ponesimod entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil anderer S1P-Rezeptor-Modulatoren, obwohl keine direkte Vergleichsstudie vorliegt. Insgesamt war die Anzahl der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse ähnlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer in ihrer Ausprägung und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Ponesimod-Gruppe (20 mg) im Vergleich zur Teriflunomid-Gruppe (14 mg) waren ein Anstieg des Enzyms Alaninaminotransferase (ALT) (19,5 % vs. 9,4 %), Nasopharyngitis (19,3 % vs. 16,8 %), Kopfschmerzen (11,5 % vs. 12,7 %), Infektion der oberen

Atemwege (10,6 % vs. 10,4 %) und Alopezie (3,2 % vs. 12,7 %) [2].

Über Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson

Janssen setzt sich für eine Zukunft ein, in der Krankheiten der Vergangenheit angehören. Wir bei den Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson arbeiten unermüdlich daran, dass eine solche Zukunft für Patienten auf der ganzen Welt zur Wirklichkeit wird, indem wir Krankheit durch Forschung bekämpfen, den Zugang zu Therapien mit innovativen Lösungen verbessern und Hoffungslosigkeit mit ehrlicher Fürsorge heilen. Wir konzentrieren uns auf Bereiche in der Medizin, in denen wir am meisten verändern können: Herz-Kreislauf-Erkrankungen & Stoffwechselerkrankungen, Immunologie, Infektionserkrankungen & Impfstoffe, Neurowissenschaften, Onkologie und Lungenhochdruck.

Literatur:

1. Ponvory® Fachinformation, Stand Mai 2021.
2. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study, a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2021; 78: 558–67.

Weitere Informationen:

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Mag. (FH) Klara Mayer
A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206B
E-Mail: kmayer@its.jnj.com
www.janssen.com und
www.janssen.com/austria

Folgen Sie uns auf www.twitter.com/janssenEMEA, um neueste Meldungen zu erhalten.



JETZT NEU ZUGELASSEN: PONVORY® FÜR ERWACHSENE BEI AKTIVER SCHUBFÖRMIGER MULTIPLER SKLEROSE*

FLEXIBILITÄT UND EINFACHE HANDHABUNG FÜR EINEN AKTIVEN ALLTAG

- ✓ **Erster S1P-Rezeptor-Modulator mit überlegener Wirksamkeit gegenüber dem oralen Vergleichspräparat Teriflunomid^{1,**}**
-  **Einmal tägliche orale Einnahme**
-  **Keine bekannten Nahrungsmittelrestriktionen und geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen^{2,***}**
-  **Keine Genotypisierung vor Therapiebeginn notwendig²**
-  **Nach Absetzen: schnelle Elimination (Halbwertszeit ca. 33 Stunden) und schnelle Reversibilität der Lymphozytenzahl (ca. eine Woche)^{1,2}**

* Stand WVZ 09/2021

¹ Definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.²

^{**} PONVORY® reduzierte die jährliche Schubrate um 30,5 % vs. Teriflunomid (RR = 0,695 [99 % KI 0,536–0,902]; p < 0,001).

^{***} Klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP-, UGT-Enzymen oder P-GP-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-Transportern unwahrscheinlich.

Für vollständige Informationen s. Abschnitt Wechselwirkungen der aktuellen Fachinformation.²

S1P = Sphingosin-1-Phosphat; **CYP** = Cytochrom P450; **UGT** = Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase; **P-GP** = Glykoprotein; **BCRP** = Brustkrebs-Resistenzprotein; **OATP** = Organic Anion Transporting Polypeptide

Referenzen: 1 Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Vorab online 29. März 2021. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405. 2 Aktuelle PONVORY® (Ponesimod) Fachinformation (Stand 05/21).

Bezeichnung des Arzneimittels: Ponvory Filmtabletten/Ponvory Filmaletten (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg). **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette (Tablette) enthält 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg oder 20 mg Ponesimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 2 mg Tablette enthält 23 mg Lactose. Jede 3 mg Tablette enthält 22 mg Lactose. Jede 4 mg Tablette enthält 21 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 118 mg Lactose. Jede 6 mg Filmtablette enthält 117 mg Lactose. Jede 7 mg Filmtablette enthält 117 mg Lactose. Jede 8 mg Filmtablette enthält 116 mg Lactose. Jede 9 mg Filmtablette enthält 115 mg Lactose. Jede 10 mg Filmtablette enthält 114 mg Lactose. Jede 30 mg Filmtablette enthält 104 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. Filmüberzug: Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Triacetin. Ponvory 3 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 4 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172). Ponvory 5 mg Filmtabletten: Eisen (II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 7 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 8 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172). Ponvory 9 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 10 mg Filmtabletten: Eisen (II)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Ponvory 20 mg Filmtabletten: Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Immunsupprimierter Zustand. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben. Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher. Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen. Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C). Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV Turnhouseweg 30 B-2340 Beerse. Vertrieb für Österreich: JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig: **ATC-Code:** L04AA50. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf PONVORY zu melden.

AT_CP-2540103_14Jun2021

AT_CP-2540103_17August2021

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 zum Inserat auf Seite 153

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.

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.

Esogno® – das Next Generation Hypnotikum

Das Originalprodukt der Firma Gerot Lannach ist eine Innovation für Insomnie-Patienten. Es verspricht eine langfristige Wirksamkeit bereits in einer niedrigen Dosierung, eine schnellere Freisetzung und einen geringeren Hangover-Effekt [1, 2].

Esogno® (Eszopiclon) ist das S-Enantiomer des Wirkstoffs Zopiclon und gehört zur Klasse der Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika bzw. der Z-Substanzen [1]. Es ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Mit einer Halbwertszeit von 6 h zählt es zu den Hypnotika mit einer mittellangen Wirkdauer und ist somit nicht nur zur Behandlung von Einschlafstörungen, sondern auch von Durchschlafstörungen geeignet [1, 3]. Im Vergleich zu Benzodiazepin-Hypnotika ist Eszopiclon laut der österreichischen Psychotropenverordnung bzw. der Konvention der Vereinten Nationen über psychotrope Substanzen **nicht** als psychotroper Stoff eingestuft [4, 5].

Wirksam in der niedrigsten Dosierung aller Z-Substanzen (1–3 mg) [2]

Die empfohlene Anfangsdosis von Esogno® beträgt 1 mg. Die üblicherweise wirksame Dosis liegt bei 2–3 mg. Für Patienten > 65 Jahren bzw. für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird eine maximale Dosis von 2 mg empfohlen [1]. Esogno® ist in der geringsten Dosierung aller Z-Substanzen wirksam [2].

Mit Esogno® ist eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten möglich

Die Dauer der Behandlung von Z-Substanzen soll üblicherweise so kurz wie



für eine effektive Behandlung nötig sein und – einschließlich der Ausschleiphase – 4 Wochen nicht übersteigen. Esogno® ist das erste und bislang einzige Präparat aus dieser Wirkstoffklasse, das in bestimmten Fällen, z. B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, für einen längeren Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten indiziert ist [2].

Esogno® ist ein wirksames und sicheres Hypnotikum lt. einer Cochrane-Analyse

Ein von Cochrane durchgeführter systematischer Review untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Eszopiclon. Diese Übersichtsarbeit kommt zum Schluss, dass Eszopiclon als sichere und wirksame Substanz in der Behandlung von Schlaflosigkeit eingestuft werden kann, sofern es wie zugelassen über einen begrenzten Zeitraum angewendet wird [6].

Esogno® als Innovation für Insomnie-Patienten

Zusammenfassend ist Esogno® als Hypnotikum sowohl für Ein- als auch für Durchschlafstörungen gut geeignet. Bei speziellen Patientengruppen, z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit komorbider Insomnie, ist Esogno® sehr gut untersucht. Was sturzbedingte Verletzungen angeht, könnte Eszopiclon bei der Insomnie-Behandlung von älteren Patienten eine sicherere Alternative darstellen [1, 2, 7].

Literatur:

1. Fachinformation Esogno®, Stand 11/2019.
2. Austria Codex Fachinformationen, Stand 05/2021.
3. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (Hrsg.). Vergleichstabelle Benzodiazepinhypnotika und Benzodiazepinrezeptagonisten. Stand 24.08.2020. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1/> [download am 27.01.2021].
4. Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst. Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>.
5. International Narcotics Control Board (Hrsg.). List of Psychotropic Substances under International Control. Verfügbar unter: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10458/Green_list_ENG_V18-02416.pdf, [download am 06.05.2021].
6. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclon for insomnia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD010703.
7. 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].
8. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Non-benzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. Sleep 2016; 39: 1009–14.

Weitere Information:

G.L. Pharma GmbH
A-8502 Lannach, Schlossplatz 1
www.gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 155

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

Esogno®

Eszopiclon



Esogno® - 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 Sturzverletzungen⁴
- Wirksam bei depressions- oder angstbedingter Insomnie, als Add-on zu SSRIs²



Verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen

○ 1 mg	➤	Filmtabletten zu 10 und 30 Stück
○ 3 mg		

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.

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

Fachkurzinformation zu obigem Text

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.



AJOVY®
(Fremanezumab)
Injektionslösung s.c.

Migräneprophylaxe

- ✓ rasche und langanhaltende Wirksamkeit^{1,2}
- ✓ flexible vierteljährliche und monatliche Dosierung¹
- ✓ Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo^{3,4}

A life in motion begins with less migraine.

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen, die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben¹

Fachkurzinformation siehe Seite 134

1. AJOVY 225 mg solution for injection – Summary of Product Characteristics. TEVA GmbH, Ulm, Germany. 2. Goadsby PJ et al. Neurology 2020; 95(18): <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010600>. 3. Dodick DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008. 4. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122.

AJO-AT-00151 | June 2021

■ Mayzent® (Siponimod) bei SPMS-Therapie kann Kognition länger erhalten

Mayzent® (Siponimod) ist die erste orale Substanz zur spezifischen Therapie der sekundär progredienten multiplen Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität [1, 2]. Schon in der doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studie EXPAND konnten Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod bei SPMS-Patienten versus Placebo bestätigt werden [3].

An EXPAND nahmen 1.651 SPMS-Patienten teil, die zu Studienbeginn einen EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) zwischen 3,0 und 6,5 aufwiesen. Sie wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Siponimod oder Placebo. Die Therapie mit Siponimod konnte die bestätigte Behinderungsprogression über drei Monate signifikant um 21 % versus Placebo verlangsamen (HR: 0,79 [95 %-CI: 0,65–0,95]; $p = 0,013$; primärer Endpunkt) [3].

Vor kurzem wurde eine prädefinierte Sekundäranalyse von EXPAND veröffentlicht, aus der hervorgeht, dass Siponimod bei SPMS-Patienten auch die kognitiven Funktionen signifikant verbesserte [4].

In EXPAND wurde der Einfluss der Therapie auf die Kognition zu Studienbeginn, in 6-Monats-Intervallen und zu Studienende anhand des „Symbol Digit Modalities Tests“ (SDMT) beurteilt. Bei dieser neuropsychologischen Testbatterie werden einzelne Symbole jeweils einer Zahl von eins bis neun zugeordnet. Um die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu messen, müssen die Patienten innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Symbole mit der richtigen Zahl assoziieren.

Siponimod mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen

SPMS-Patienten, die mit Siponimod behandelt wurden, wiesen gegenüber den Studienteilnehmern in der Placebogruppe eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit

für eine anhaltende und relevante Verbesserung des SDMT-Werts auf (HR: 1,28 [95 %-CI: 1,05–1,55]; $p = 0,0131$ versus Placebo). Umgekehrt war die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Verschlechterung des SDMT-Scores um zumindest vier Punkte unter Siponimod deutlich geringer (HR: 0,79 [95 %-CI: 0,65–0,96]; $p = 0,0157$ versus Placebo) [4].

Literatur:

1. Fachinformation Mayzent®, aktueller Stand.
2. Scott LJ. Siponimod: a review in secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2020; 34: 1191–200.
3. Kappos L et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
4. Benedict RHB et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology* 2021; 96: e376–e386.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Novartis Pharma GmbH
Neuroscience
A-1020 Wien, Jakov-Lind-Straße 5
www.novartis.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 159

▼ 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: Tablettenkern: 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: Tablettenkern: 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



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

Neuropathische Schmerzen durch COVID-19?

Schmerz ist ein häufiges Symptom von COVID-19, eine neurologische Komplikation eine mögliche Folge. Im Rahmen einer neurologischen Fortbildungsveranstaltung*, die vom Schmerzspezialisten Grünenthal mitgetragen wurde, wurden erste retrospektive Untersuchungen vorgestellt, die sich unter anderem mit der Frage beschäftigen, ob eine Corona-Infektion auch bestehenden Nervenschmerz verschlechtern oder sogar verursachen kann.

Weitere Vorträge befassten sich mit der Behandlung dieses Schmerzes, die möglichst früh im Krankheitsverlauf beginnen sollte. Ein weiterer Schwerpunkt waren lokalisierte neuropathische Schmerzen, bei denen der primäre Einsatz topischer Behandlungsoptionen erwägt werden kann.

Sieben bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung leiden unter neuropathischen Schmerzen, die Folge einer Schädigung oder Dysfunktion neuronaler Strukturen sind [1]. Jüngste Untersuchungen beschäftigen sich unter anderem damit, ob auch COVID-19 ein Risikofaktor für Nervenschmerzen sein kann [2], denn: „Ein Viertel bis ein Drittel aller stationären Corona-Patienten mit schweren Symptomen haben einen Monat nach der Entlassung nach wie vor Schmerzen. Meist handelt es sich um Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen. Erste retrospektive Beobachtungen legen nahe, dass auch Neuropathien und neuropathische Schmerzen nach einer überstandenen COVID-19-Erkrankung gehäuft auftreten“, so **Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff**, Leiter der Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin an der Klinik Ottakring in Wien.

Die vermehrten Nervenschmerzen könnten eine Komplikation der Behandlung auf der Intensivstation sein – unter anderem mit dem Glukokortikoid Dexamethason – oder Folge einer Sekundärerkrankung, die mit der SARS-CoV-2-Infektion assoziiert ist, wie etwa das Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Schlaganfall oder die Critical-Illness-Polyneuropathie. Dazu scheint es so zu sein, dass vorbestehende chronische Schmerzen aufgrund der eingeschränkten Versorgung während der Pandemie sowie der psychischen Belastung verschlimmert werden [3]. Eine andere Studie hat festgestellt, dass sich eine diabetische Neuropathie durch die Sauerstoffunterversorgung im Zuge der Corona-Erkrankung verstärkt [4].

„Virale Infektionen können sich direkt auf das periphere oder zentrale Nervensystem auswirken und neuropathische Schmerzen zur Folge haben“, so Gustorff. Das häufigste Beispiel ist Herpes Zoster, der durch das Varizella-Zoster-Virus verursacht wird. Der Schmerzmediziner dazu: „Viruserkrankungen haben ähnliche Mechanismen. Für das SARS-CoV-2-Virus ist der Kenntnisstand noch sehr jung und viele Fragen sind offen. Es ist jedoch wichtig, unser Wissen auch bei diesem Virus weiter zu vertiefen, da neuropathische Schmerzen sehr komplex sind und so früh wie möglich eine adäquate Behandlung brauchen, da sie die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können.“

Schmerz ist nicht gleich Schmerz

Patienten mit Neuralgien klagen über einschießende starke Schmerzen, die auch als brennend, kribbelnd und stechend beschrieben werden. „Dafür ist vorrangig eine pathogene Veränderung der Natriumkanäle verantwortlich. Weitere Phänomene sind eine gesteigerte Expression von Kalziumkanälen sowie eine Imbalance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen. Diese plastischen Veränderungen im Nervensystem können chronifizieren, wodurch es zu einer Störung deszendierender Hemmmechanismen kommt“, beschreibt **OÄ Dr. Gabriele Graggober**, Leiterin der Schmerzzambulanz am Universitätsklinikum St. Pölten die Pathophysiologie. „Zusätzlich werden nach einer Nervenläsion vermehrt spezielle Ionenkanäle aus der TRP- (Transient Receptor Potential-) Familie exprimiert, die wichtig für die Signaltransduktion im Nervensystem ist.“

Neuropathische Schmerzen sind sehr komplex und daher in vielen Fällen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. „Mithilfe von validierten Screening-Fragebögen lässt sich rasch eruieren, ob der Schmerz einer neuronalen Struktur zuzuordnen ist“, rät **OÄ Dr. Waltraud Stromer**, Fachärztin für Anästhesie und Intensivmedizin am Landesklinikum Horn und Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG).

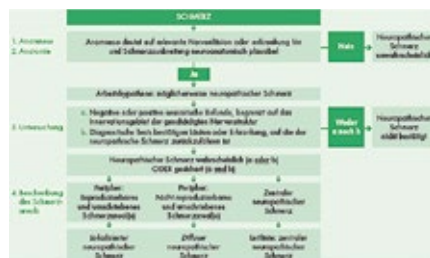
Lokaler Schmerz, lokale Therapie

In der Therapie kommen topische und systemische Medikamente (meist auch in Kombination) zum Einsatz. Ist der Schmerz lokal begrenzt, sind die topischen Wirkstoffpflaster mit Lidocain 5 % (bei Post Zoster-Neuralgie) und Capsaicin 179 mg (bei neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache) wirksam sowie bevorzugt einsetzbar [5]. „Aufgrund der nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen systemischer Therapien setzt man bevorzugt auf lokale Behandlungsoptionen. Sie sind gut verträglich und wirken rasch. Die Nebenwirkungen beschränken sich auf lokale Hautrötungen und Brennen an der Applikationsstelle, die durch lokales Kühlen während oder nach der Pflaster-Anwendung gut gemildert werden können“, so Graggober und ergänzt: „Sowohl die klinischen Erfahrungen als auch Studiendaten zeigen, dass der Nutzen dieser Therapie umso größer ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird.“ Das belegte etwa die QUEPP-Beobachtungsstudie: „Alle Patienten, die innerhalb eines halben Jahres seit Beginn der Schmerzerkrankung mit dem Capsaicinpflaster Qutenza® behandelt wurden, hatten eine deutlich höhere Responderrate als jene mit einer längeren Krankheitsgeschichte“, zitiert die erfahrene Schmerzmedizinerin das zentrale Studienergebnis. Außerdem sank der Bedarf an einer Begleitmedikation um 28 Prozent [6]. Vergleichsstudien mit systemischen Therapien wie Pregabalin zeigen, dass das Capsaicinpflaster auch in der Wirksamkeit nicht unterlegen bzw. sogar überlegen ist [7, 8].

* Quelle: Fortbildungsveranstaltung NeuroTOPic, 26. bis 28. Mai 2021, mitfinanziert von Grünenthal

Hilfsmittel in der Diagnostik

Diagnose-Algorithmus aus Gillhausen K et al. Diagnose und Therapie neuropathischer Schmerzen: Eine praktische Hilfe für den hausärztlichen Alltag. https://www.cme-point.de/Fortbildung/gen/2727_CME_NS_Web.pdf



Experten-Empfehlung „Chronische periphere neuropathische Schmerzen: Diagnose und Therapie in der Praxis“ Schmerz nachrichten 1d/2020 und neues Screening-Tool. <https://www.grunenthalhealth.com/de-at/hcp/news/neuropathische-schmerzen>



Weitere Information:

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

Literatur:

1. van Hecke O et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654–62.
2. Attal N et al. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep* 2021; 6: e884.
3. Meyer-Frießem C et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep* 2021; 6: e893.
4. Odriozola A et al. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Res Clin Prac* 2021; 172: 108631.
5. Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien [abgerufen am 30.06.2021].
6. Maihöfner C, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain* 2014; 18: 671–9.
7. Haanpää M et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016; 20: 316–28.
8. Crucco G et al. Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2018; 22: 700–6.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: Wirkstoff: 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. Sonstige Bestandteile - Pflaster: Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat)- (PET) Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; Abziehbare Schutzfolie: Polyesterfilm, Fluorpolymer beschichtet; sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung - Reinigungsgel: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) sonstige Bestandteile - Reinigungsgel: Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04 **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** Jänner 2021.

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 fibrinogen-bundenes 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 (entwächst), 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 (entwächst), 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 TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und 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 TVT und LE bei Erwachsenen. 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:* 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 – Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten – 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 an 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-Glykoprotein-Hemmern: 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 an 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-Glykoprotein-Hemmern: 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 Straße 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

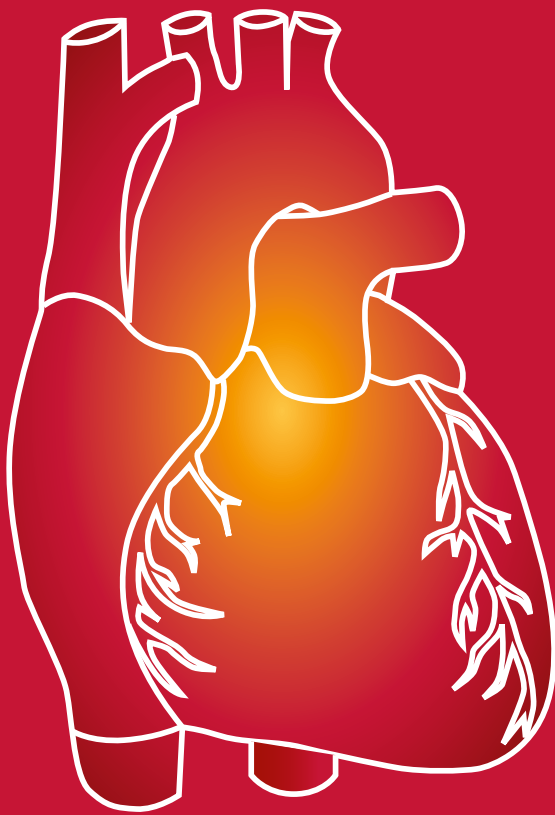
Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen 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), Polysorbitol 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

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 $\times$ 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, Ottilavej 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:** Juli 2021

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Andreas Winter (Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (Universitätsklinikum St. Pölten)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (AKH Wien)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (AKH Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 16. Oktober 2021
Wien, Novotel Hauptbahnhof



med **Congress**

ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

medCongress GmbH, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1

Tel.: 0680 213 61 91

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft



72 €
pro Monat*
Apothekenverkaufspreis
für Ihre Patienten.
Brintellix® 10mg
28 Stk.

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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



1. Brintellix® Fachinformation, Stand: 11/2020.

* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis
Fachkurzinformation siehe Seite 162

Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression