

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

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

Zeitschrift für E



Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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



Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression

1. Brintellix® Fachinformation Stand 09/2021

* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis

Brintellix®

Großpackung (98 Stk)

zum Vorteilspreis



Brintellix®
vortioxetin

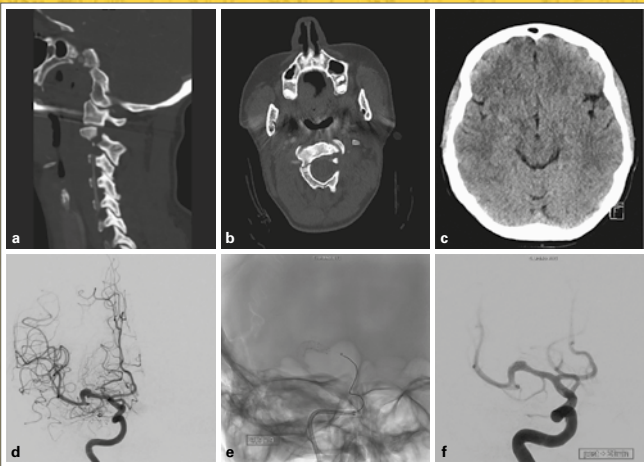
Weiter denken bei Depression

Fachkurzinformation Brintellix: Brintellix® 5 mg Filmtabletten, Brintellix® 10 mg Filmtabletten, Brintellix® 15 mg Filmtabletten, Brintellix® 20 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtlicher Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** September 2021

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



TRENDS & PERSPEKTIVEN IN DER NEUROCHIRURGIE

„Zahlen, Daten, Fakten“

A. Gruber

NEUROLOGIE

**Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-
Demenz: aktuelle Konzepte und Perspek-
tiven**

K. A. Jellinger

NEUROCHIRURGIE

**Endovaskuläre Behandlung von fusiformen
Aneurysmen und Blister-Aneurysmen mit
flusskorrigierenden Stents**

S. R. Felber

PSYCHIATRIE

**Depressionen und Angstzustände im
Klimakterium**

M. Birkhäuser

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Neurochirurgie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS



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 166

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

Trends & Perspektiven in der Neurochirurgie

- 165 „Zahlen, Daten, Fakten“**
A. Gruber

Neurologie

- 167 Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz: aktuelle Konzepte und Perspektiven**
K. A. Jellinger

Neurochirurgie

- 176 Endovaskuläre Behandlung von fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents**
S. R. Felber

Psychiatrie

- 186 Depressionen und Angstzustände im Klimakterium**
M. Birkhäuser

Rubriken

- 192 News-Screen Neurologie**
196 News-Screen Neurochirurgie
198 News-Screen Psychiatrie
202 Aktuelles
210 Pharma-News
219 Impressum
220 Hinweise für Autoren

Titelbild: Die 54-jährige Patientin erlitt bei einem Verkehrsunfall eine HWK-2-Fraktur (a, b) und eine Comotio cerebri. Das zerebrale CT zeigte in der Sylvische Fissur eine kleine umschriebene Hyperdensität (c). Angiographisch fand sich ein fusiformes Dissektionsaneurysma der rechten Arteria cerebri media (d). Das Aneurysma wurde durch zwei flusskorrigierende Stents (e, f) behandelt (p64 3,5 × 21 mm und p64 3,5 × 9 mm, Phenox, Bochum, Deutschland) und bildete sich in der Folge vollständig zurück. Aus S. R. Felber, Endovaskuläre Behandlung von fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents, Abb. 1, S. 177.

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

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:
A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

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

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

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

ELIQUIS®

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

Eliquis®
Apixaban

Alter¹



Nierenfunktion²



Begleiterkrankungen³



Geschlecht⁴



BMI⁵



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

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

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

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

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

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II), Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Stand: 04/2021. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2100011, 02/2021) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-EU-AUT-0682/02.2021)

www.eliquis.at



Bristol Myers Squibb™



„Zahlen, Daten, Fakten“

A. Gruber



Univ.-Prof.
Dr. Andreas Gruber

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden mehrere Studien publiziert, welche die Therapie zerebraler Aneurysmen und Angiome sowie intrazerebraler Blutungen beeinflusst und teilweise grundlegend verändert haben. Die Wirkungskraft dieser multizentrischen randomisierten Studien geht von ihrer wissenschaftlichen Unangreifbarkeit aus, die auf Studiendesign, hoher Fallzahl, statistischer Aussagekraft und hoffentlich korrekter Interpretation der Studiendaten beruht. Bei manchen dieser Studien bestehen tatsächlich Unschärfen in der Kommunikation und Interpretation der Ergebnisse, welche von manchen Gruppen genutzt und von anderen mitunter nicht erkannt werden.

Die Kernaussage der 2002 publizierten **ISAT-Studie** [1] ist, dass nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung die endovaskuläre Therapie hinsichtlich Morbidität und Mortalität der Aneurysmachirurgie signifikant überlegen ist. Eine daraus abgeleitete generelle Aussage, dass alle Aneurysmen präferenziell endovaskulär behandelt werden sollen, ist anhand dieser Studiendaten nicht substantiierbar, da sich keine unrupturierten Aneurysmen in dieser Studienpopulation befunden haben. Auch für rupturierte Aneurysmen ist keine generelle endovaskuläre Behandlungsempfehlung ableitbar. Die Aussage von ISAT ist, dass technisch einfach embolisierbare rupturierte Aneurysmen gecoylt werden sollen. Zusätzlich soll jene Gruppe, in der über die ideale Therapieform Unklarheit besteht („clinical equipoise“, in ISAT rund 20 % der Fälle), besser auch endovaskulär behandelt werden.

Die Daten lassen den Schluss, dass chirurgisch einfach, aber endovaskulär schwierig behandelbare Aneurysmen nicht operiert, sondern mit invasiven endovaskulären Techniken (Stent, Y-Stenting, X-Stenting, Flowdiversion) behandelt werden sollen, nicht zu. Hinsichtlich der statistischen Validität von ISAT muss auf den „intent to treat“-Ansatz hingewiesen werden, demzufolge nach Randomisierung jede Morbidität und Mortalität dem randomisierten Behandlungsarm zugeschrieben wird – unabhängig davon, ob diese Therapie überhaupt stattgefunden hat. In einer diesbezüglichen Analyse haben Bakker et al. [2] dokumentiert, dass in ISAT im chirurgischen Behandlungsarm 23 präoperative Nachblutungen (darunter 16 tödliche) stattgefunden haben und diese alle als chirurgische Mortalität gewertet worden sind. Wenn die Todesfälle vor Behandlungsbeginn in beiden Behandlungsarmen von der Analyse ausgeschlossen werden (es fanden sich mehr präoperative Nachblutungen im chirurgischen Behandlungsarm), verliert die Studie

hinsichtlich der Behandlungsmortalität ihre statistische Signifikanz. Im Langzeit-Follow-up findet sich auch hinsichtlich der Behandlungsmorbidität kein statistisch signifikanter Unterschied [3]. Im Umkehrschluss ist jedoch klar, dass keine ernsthafte Studie eine Überlegenheit der Aneurysmachirurgie zeigen wollte oder konnte. Die Meriten der endovaskulären Therapie zerebraler Aneurysmen sind so evident, dass sie auch bei unzweideutiger Datenpräsentation und -interpretation erkannt worden wären.

Die im Jahr 2014 publizierte **ARUBA-Studie** [4] verglich den natürlichen Verlauf nicht rupturierter zerebraler Angiome mit dem Verlauf bei aktiver Behandlung, d.h. Operation, Embolisation, Radiochirurgie oder multimodale Therapie. Das Ergebnis der Studie war, dass der konservative Arm eine dermaßen signifikant geringere Morbidität und Mortalität aufwies, dass die Studie sogar vorzeitig gestoppt wurde. Das viel zu kurze Follow-up-Intervall wurde ebenso kritisiert wie der Umstand, dass lediglich 5 Patienten operiert wurden und daher keine Aussage über die Angiomchirurgie getroffen werden konnte. In einer Konsensuskonferenz wurden im Jahr 2016 in Mailand die Studiendaten kritisch diskutiert [5]. Der eigentliche Kritikpunkt an ARUBA ist jedoch ein anderer: Kollege Stapf besuchte aufgrund des schleppenden Randomisierungsprozesses der Studie zahlreiche Kongresse, um weitere teilnehmende Zentren gewinnen zu können. In seinen Vorträgen stellte er immer wieder darauf ab, dass in ARUBA nicht jene unrupturierten Angiome eingeschlossen werden sollen, über deren Therapie sich die jeweiligen Behandler ohnehin im Klaren sind, sondern jene Fälle, in denen auch der Experte nicht abschätzen kann, ob eine konservative oder aktive Therapie vorteilhafter sein wird. Das war der immer wieder kommunizierte eigentliche „Aufhänger“ von ARUBA. Da die Studienpopulation aus dieser vorgenannten Subgruppe (letztlich wieder „clinical equipoise“) bestanden hat, dürfen therapeutische Guidelines, die anhand der Studienresultate abgeleitet werden, auch nur für diese Subgruppe (und nicht für alle unrupturierten Angiome) Gültigkeit haben.

Die Aussage der beiden in den Jahren 2005 und 2013 publizierten **STICH-Studien** [6, 7] ist bei oberflächlicher Betrachtung, dass zwischen operativem und konservativem Management intrazerebraler Blutungen hinsichtlich des neurologischen Langzeitergebnisses kein signifikanter Unterschied besteht. Dieses vordergründige Ergebnis ist dem Umstand geschuldet, dass in STICH I 26 % und

in STICH II 21 % der zu konservativem Management randomisierten Patienten sekundär bei drohender Einklemmung in den operativen Arm wechselten und somit operiert wurden. Die Kernaussage der STICH-Studien ist daher nicht, dass intrazerebrale Blutungen nicht mehr operiert werden, sondern dass nicht alle intrazerebralen Blutungen sofort operiert werden müssen, da zahlreiche Patienten (d.h. die zu konservativem Management randomisierten und in diesem Behandlungsarm verbliebenen) ganz ohne Operation auskommen und andere (d.h. die „cross-overs“) nach anfänglich konservativem Management einzelfallabhängig erst nach Tagen operiert werden müssen.

Literatur:

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial [ISAT] Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial [ISAT] of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–74.
2. Bakker NA, Metzemaekers JD, Groen RJ, et al. International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery* 2010; 66: 961–2.
3. Molyneux A, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial [ISAT]. *Lancet* 2015; 385: 691–7.

4. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al; international ARUBA investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations [ARUBA]: a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 614–21.

5. Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment [Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH]. *Acta Neurochir* 2017; 159: 1059–64.

6. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage [STICH]: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387–97.

7. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas [STICH II]: a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Kepler Universitätsklinikum,
Johannes-Kepler-Universität Linz
Neuromed-Campus
A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15
E-Mail: andreas.gruber_1@kepleruniklinikum.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Fertigspritze: 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Fertigpen: Der Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 06/2021.

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.

Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz: aktuelle Konzepte und Perspektiven

K. A. Jellinger

Kurzfassung: Lewy-Körper-Demenz (DLB) und Parkinson-Demenz (PDD) sind zwei verwandte kognitive Störungen ungeklärter Ätiologie aus dem Spektrum der Synukleinopathien, die zahlreiche gemeinsame klinische, genetische, neurochemische, pathophysiologische und morphologische Merkmale aufweisen. Ihre Diagnose beruht nach internationalem Konsens auf dem Zeitintervall zwischen dem Beginn motorischer und kognitiver Symptome: Bei DLB gehen letztere der Parkinsonsymptomatik mindestens 12 Monate voraus, während sich bei PDD die Demenz erst im Verlauf der ausgeprägten Parkinsonsymptome entwickelt (sog. Ein-Jahresregel).

Klinisch zeigen beide Formen kognitive und exekutive Funktionsstörungen bis Demenz, Parkinsonismus, visuelle Halluzinationen und fluktuierende Aufmerksamkeit, wobei REM-Schlafverhaltensstörungen, Parkinsonismus und Merkfähigkeitsstörungen bei PDD stärker ausgeprägt sind. Morphologisch bestehen ausgedehnte kortikale und subkortikale α -Synuklein/Lewy-Körperläsionen sowie β -Amyloid- und Taupathologien mit stärkerer Intensität und Ausdehnung der Alzheimer-Pathologien bei DLB, was zu früherem Einsetzen und größerer Intensität kognitiver Störungen beitragen dürfte. Klinisch-pathologische und tierexperimentelle Studien gaben Einblicke in die Pathophysiologie von DLB/PDD, mit Hinweis auf Unterschiede in Struktur und Ausbreitungsmuster von α -Synuklein als Ursache der Heterogenität beider Syndrome, die entweder als eigenständige Erkrankungen in einem α -Synuklein-assoziierten Spektrum, als Phänotypen eines Krankheitskontinuums oder

als eigenständige neurodegenerative Erkrankungen aufgefasst werden. Trotz validierter Kriterien ist die klinische Diagnose schwierig, könnte aber durch Einsatz biologischer Marker verbessert werden.

Derzeit ist keine kausale oder krankheitsmodifizierende Therapie verfügbar. Die aktuelle Behandlung beider Formen umfasst Cholinesterasehemmer, L-Dopa, atypische Antipsychotika und nicht-pharmakologische Therapien, allerdings mit begrenztem Erfolg. Aktive und passive anti-Synuklein- oder Tau-Immunotherapien könnten neue Behandlungsaspekte bringen.

Schlüsselwörter: Lewy-Körper-Demenz; Parkinson-Demenz; Synukleinopathien; klinische Symptomatik; diagnostische Biomarker; Morphologie; Therapieoptionen

Abstract: Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease-dementia: current concepts and perspectives. Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson disease-dementia (PDD) are two closely related major neurocognitive disorders with Lewy bodies of unknown etiology, showing notable overlap of clinical, genetic, neurochemical, pathophysiological and morphological features. According to international consensus, their diagnosis is based on an arbitrary distinction between the time of onset of motor and cognitive symptoms; in DLB cognitive deterioration precedes parkinsonism for at least 12 months, while in PDD, dementia develops in the course of well-established parkinsonism (the one-year rule).

Clinically, both syndromes show disorders of cognitive and executive functions/dementia, parkinsonism, visual hallucinations and fluctuating attention, REM sleep behavioral disorder, parkinsonism and memory disorders being more severe in PDD. Both are morphologically characterized by widespread α -synuclein/Lewy body lesions associated with β -amyloid and tau pathologies, the latter being responsible for earlier onset and more severe cognitive deficits in DLB. Clinico-pathological and animal model studies have provided some insight into the pathophysiology of both DLB/PDD showing some differences in the molecular biology and spreading pattern of α -synuclein strains leading to the heterogeneity of both syndromes that are currently considered either as the same illness in the spectrum of synucleinopathies, as phenotypes of a continuum of disorders or as two separate neurodegenerative disorders. Despite validated criteria the clinical diagnosis is difficult, but the diagnostic accuracy could be increased by use of biological markers.

To date, no disease-modifying therapies are available. Limited treatment options include cholinesterase inhibitors, levodopa, atypical antipsychotics, and non-pharmacological methods, however with limited success. Active and passive anti-synuclein or tau immunotherapies may open new aspects for future treatments. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2021; 22 (4): 167–74.**

Keywords: dementia with Lewy bodies; Parkinson disease-dementia; synucleinopathies; clinical aspects; diagnostic biomarkers; morphology; treatment options

■ Einleitung

Die Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) und Parkinson-Demenz (PDD) sind nach DSM-5 [1] zwei verwandte neurokognitive Erkrankungen unbekannter Ätiologie mit Lewy-Körpern aus der Krankheitsgruppe der α -Synukleinopathien [2], deren nosologische Beziehungen trotz mannigfaltiger Ähnlichkeiten derzeit ungeklärt sind [3, 4]. Trotz umfassender Kriterien des 4. Konsensusberichts des DLB-Konsortiums [5] ist ihre Diagnose oft schwierig, da DLB, PDD und Alzheimer-Demenz (AD) zahlreiche Überlappungen aufweisen [6, 7].

Ihre Differenzierung beruht auf dem Zeitintervall zwischen dem Auftreten motorischer und kognitiver Symptome: Bei DLB tritt Demenz mindestens 12 Monate vor manifesten Parkinsonsymptomen auf [5], während sich bei PDD die kognitiven Störungen im Verlauf eines manifesten Parkinsonsyndroms entwickeln [8]. Diese willkürlichen Kriterien sind nur

begrenzt gültig, da bis zu 20 % autopsiegesicherter DLB-Fälle keine manifesten extrapyramidalen Symptome entwickeln, während PD-Patienten kognitive Defizite frühzeitig oder bereits vor dem Auftreten motorischer Symptome entwickeln [9].

Klinisch ähneln sich beide Formen mit Störungen exekutiver und kognitiver Funktionen, Parkinsonismus, visuellen Halluzinationen, fluktuierender Aufmerksamkeit sowie autonomen Störungen, doch geht die DLB mit geringerem Parkinsonismus, stärkeren kognitiven Defiziten und häufigeren visuellen Halluzinationen einher, während bei PDD REM-Schlaf-Verhaltensanomalien (RBD) und Merkfähigkeitsstörungen häufiger sind: Die kognitiven Störungen sind oft ähnlich, zeigen aber abweichende Verläufe [10, 11].

Morphologisch sind beide Entitäten durch eine variable Kombination von α -Syn/Lewy- und AD-typischen Pathologien (β -Amyloid- und Tau-Ablagerungen; Amyloidangiopathie etc.) mit höhergradiger und ausgedehnterer AD-Pathologie bei DLB gekennzeichnet, die gemeinsam mit multiplen pathogenen Mechanismen zu früherem Auftreten und stärkeren kognitiven Störungen führen dürften [12]. Klinisch-patho-

Eingelangt am 12.07.2021, angenommen am 29.07.2021

Aus dem Institut für Klinische Neurobiologie Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Kurt Jellinger, Institut für klinische Neurobiologie, A-1150 Wien, Alberichgasse 5/13, E-mail: kurt.jellinger@univie.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle diagnostische Kriterien für DLB und PDD (modifiziert nach [5])

	DLB (fortschreitende Demenz)	PDD (späte Demenz)
Klinische Kernsymptome	Fluktuierende Kognition und Aufmerksamkeit Rezidivierende visuelle Halluzinationen REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) Ein oder mehrere Hauptsymptome von Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Burke-Tremor)	Ein oder mehrere Hauptsymptome von Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Tremor etc.) Kognitive Defizite in mindestens 2 von 4 Domänen (Aufmerksamkeit, verbales Gedächtnis etc.) Vorliegen mindestens eines Verhaltenssymptoms (Depression, Apathie, Angst)
Biomarker	Verminderte DAT-Bindung im Putamen Reduzierte kardiale MIBG-Bindung REM-Schlafstörung (Somnographischer Nachweis) Okzipitale Hypoperfusion im FDG-PET	Idem Idem Keine REM-Schlafstörung Keine okzipitale Hypoperfusion im FDG-PET

Legende: RBD – REM sleep behavior disorder; DAT – Dopamintransporter; MIBG – Metaiodobenzylguanidin (Szintigrafie)

logische, genetische und Tiermodellstudien ergaben wichtige Hinweise auf die Pathophysiologie von DLB/PDD, zeigten trotz mannigfaltiger Überlappungen auch Unterschiede in der biologischen Aktivität der α -Synuklein- (α Syn-) Arten und ihres Ausbreitungsmodus [13]. Darüber hinaus weist DLB ein spezifisches genetisches Profil mit genetischen Risikofaktoren gemeinsam mit PD und AD auf [14, 15].

Daraus ergab sich die Frage, ob es sich bei DLB und PDD um die gleiche Erkrankung [16], um Manifestationen eines α Syn-assoziierten Krankheitskontinuums von inzidenteller Lewy-Körper- (LK-) Krankheit über PD ohne oder mit Demenz zu DLB und DLB/A [3] oder um verschiedene Erkrankungen mit gemeinsamen genetischen Faktoren für PD und AD [17] handelt. Sowohl DSM-5 als auch ICD-11 [18] empfehlen die Trennung von DLB und PDD aufgrund spezifischer Unterschiede in ihrem Pathomechanismus, doch weisen neuere Untersuchungen auf regionale Überlappungen multipler Pathologien und Verwandtschaft mit anderen Proteinopathien hin [19, 20].

■ Klinische Manifestationen und diagnostische Kriterien

Klinisch ist die DLB nach den revidierten Diagnosekriterien durch vier Kernsymptome gekennzeichnet: fluktuierende Aufmerksamkeit, Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Tremor), rezidivierende visuelle Halluzinationen, sowie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD). Das Vorliegen von zumindest zwei oder mehreren dieser Symptome wird als ausreichend für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB angesprochen [5, 21] (Tabelle 1).

Clusteranalysen ergaben drei Gruppen: kognitiv-dominante (längerer Verlauf), neuropsychotische (späterer Krankheitsbeginn) und Parkinson-dominante Störungen (kürzeres Intervall zwischen Parkinsonismus- und Demenzentwicklung) [22]. Kognitive Störungen bei PD-Patienten sind häufiger beim akinetisch/rigiden Phänotyp und ähneln jenen bei DLB [10], doch zeigen sie bei DLB eine raschere Entwicklung mit stärkerer Ausprägung frontal bedingter Störungen [23, 24]. Optische Halluzinationen sind bei DLB häufiger als bei PDD (54–70 % gegenüber 45–60 %); sie treten bei DLB spontan, bei PDD meist als Folgen der L-Dopatherapie auf.

Die klinischen Überlappungen und Unterschiede zwischen DLB und PDD wurden kürzlich zusammengefasst [4, 25].

DLB gilt derzeit als zweithäufigste Demenzursache nach Alzheimer-Demenz; sie umfasst 4–5,2 % aller Demenzen mit einer Inzidenzrate von 3,5/100.000 Personen/Jahr, während PDD bis zu 75–95 % aller PD-Patienten mit einer Inzidenzrate von 3,5/100.000 Personen/Jahr und einer Prävalenz beider Syndrome von etwa 6 % betrifft [26].

Mittleres Alter bei Diagnose ist $68,6 \pm 9,5$ Jahre; die mittlere Krankheitsdauer etwa 5–8 Jahre [27]. Die klinische Diagnose der DLB hat nach einer Meta-Analyse eine Sensibilität von 60,2 %, 93,8 % Spezifität und eine Genauigkeit von 79,7 %, wonach etwa 20 % der DLB-Diagnosen inkorrekt sind [28], während die klinische Diagnose der PD etwa 81 % Genauigkeit zeigt [29]. Die Aufnahme validierter Biomarker in die revidierten DLB-Kriterien könnte die diagnostische Spezifität erhöhen.

■ Genetik

DLB und PDD sind meist sporadische Erkrankungen, doch fanden verfügbare Studien Hinweise auf Beziehungen genetischer Faktoren bei DLB sowie bei PD, etwa zu Varianten von APOE $\epsilon 4$, SNCA, LRRK2, GBA, MAPT, H-1 und CTSC (kodiert Cathepsin B) sowie AD-assoziierten Genen (PSEN1, PSEN2, APP etc.) [7, 30], doch erscheint die DLB genetisch heterogen mit seltenen kausalen Mutationen und gemeinsamen Risikofaktoren, während jüngste Genomsequenzanalysen neue mit DLB assoziierte Genloci fanden [14]. Die genetischen Unterschiede zwischen DLB und PDD sind bisher nicht im Detail abgeklärt.

■ Diagnostische Biomarker

Multimodale bildgebende Verfahren haben die Ante-mortem-Diagnose von DLB und PDD verbessert [31]. PF-CIT-SPECT zeigte eine Reduktion der Bindung des Dopamintransporters bei beiden Entitäten, mit geringerer ^{123}I -FP-CIT-Bindung bei PDD entsprechend der Schwere des Parkinsonismus [32], doch wurde auch bei autopsisch gesicherten DLB-Fällen eine signifikant erniedrigte striäre Bindung erhoben [33], wobei eine inverse Relation zwischen striärer Dopaminverfügbarkeit und relativem Hypermetabolismus in Basalganglien und limbischen Regionen besteht [34]. Kardiale Untersuchung mittels ^{123}I -Metaiodobenzyl-Guanidin- (MIBG-) Szintigrafie als Marker postganglionärer sympathischer Innervation ergab eine reduzierte Aufnahme bei beiden Formen und hat damit

nur begrenzte differentialdiagnostische Bedeutung [35]. Das funktionelle MRI zeigte eine unterschiedliche Unterbrechung kortikaler Verbindungen bei DLB (vorwiegend parietal und okzipital) gegenüber PDD (vorwiegend frontal), wo auch ein Zusammenbruch funktioneller Verbindungen des mediodorsalen Thalamus zur Cingulumrinde besteht [36]. Das PDG-PET zeigte eine okzipitale Hypoperfusion bei DLB und PDD [37] sowie stärkeren Hypometabolismus im vorderen Cingulumkortex bei DLB. Der vesikuläre Acetylcholintransporter (VACHT) zeigt eine stärkere Reduktion in neokortikalen, limbischen und Thalamusarealen bei DLB [38]. PET- und postmortale Studien ergaben bei beiden Formen ähnliche cholinerge Defizite und Neuronenverluste im NBM [39], jedoch Unterschiede in der Netzwerkfunktion zwischen cholinergem Nucleus basalis Meynert (NBM), Pallidum (GP) und kortikalen Regionen bzw. im Kortiko-NBM-Netzwerk [40].

^{11}C -PIB-PET und Tau-PET zeigten stärkere und ausgedehntere Ablagerungen von β -Amyloid (besonders in der Amygdala) und Tau bei DLB, die gemeinsam mit stärkerer Temporalatrophie auf die koexistente AD-Pathologie hinweisen [31, 41]. Das quantitative EEG zeigte Frequenzunterschiede zwischen DLB, PDD und AD [42] und die transkranielle Sonografie stärkere Hypoechogenizität der Substantia nigra bei DLB [43]. Untersuchungen von Biomarkern, etwa von αSyn , in Liquor und Plasma bei DLB und PDD, ergaben unterschiedliche Ergebnisse, sodass sie von der American Academy of Neurology bisher nicht zur Differentialdiagnose empfohlen wurden [44]. αSyn -Oligomere sind bei PDD, aber nicht bei DLB erhöht [45, 46], Neurofilament-Leichtkettenproteine sind bei beiden Formen erhöht. Neuere Liquoruntersuchungen wiesen AD-bezogene Marker ($\text{A}\beta_{42/40}$ -Verhältnis, phosphoryliertes und Gesamt-Tau) häufiger in der DLB-Gruppe gegenüber PDD (40 % gegenüber 29 %) sowie niedrigere $\text{A}\beta_{42/40}$ -Relation bei DLB nach [47]. Daneben sollen unterschiedliche Werte von αSyn -Gen-Transkripten im Blut bei DLB und PD bestehen, indem die Expression von SNCA_{tv3} bei früher DLB erniedrigt, bei früher PD jedoch erhöht war und damit ein Biomarker für frühzeitige DLB-Diagnose vorläge [48]. Neben Biopsien von Haut, Gastrointestinaltrakt, Submandibulardrüse mit Nachweis von neuronalem p- αSyn wird der „Real-time quaking-induced conversion“- (RT-QuIC-) Assay in Biopsiematerial und Liquor zum Nachweis von krankheitsspezifischer αSyn im Nanobereich mit einer Sensibilität von 98 % und Spezifität von 100 % zur In-vivo-Diagnose von Synukleinopathien verwendet [49–51].

■ Neuropathologie

Die Morphologie beider Syndrome ist gekennzeichnet durch eine variable Kombination von Lewy- und Alzheimer-Pathologien mit diffuser Hirnatrophie und Depigmentierung der Substantia nigra (SN). Histologisch besteht eine ausgedehnte Ablagerung von posttranslational veränderten phosphorylierten αSyn in Nervenzellen und Fortsätzen (Lewy-Körper und -Neuriten) mit unterschiedlichem Aufbau in Hirnrinde und Hirnstamm. Hirnstamm-LK haben einen azido- und argyrophilen Kern und einen blassen Hof aus radiären Fasern; kortikale LK sind runde oder nierenförmige Strukturen ohne Hof; beide sind mit αSyn -Immunhistochemie nachweisbar (Abb. 1a, b). Daneben bestehen reichlich β -Amyloidablagerungen (Plaques

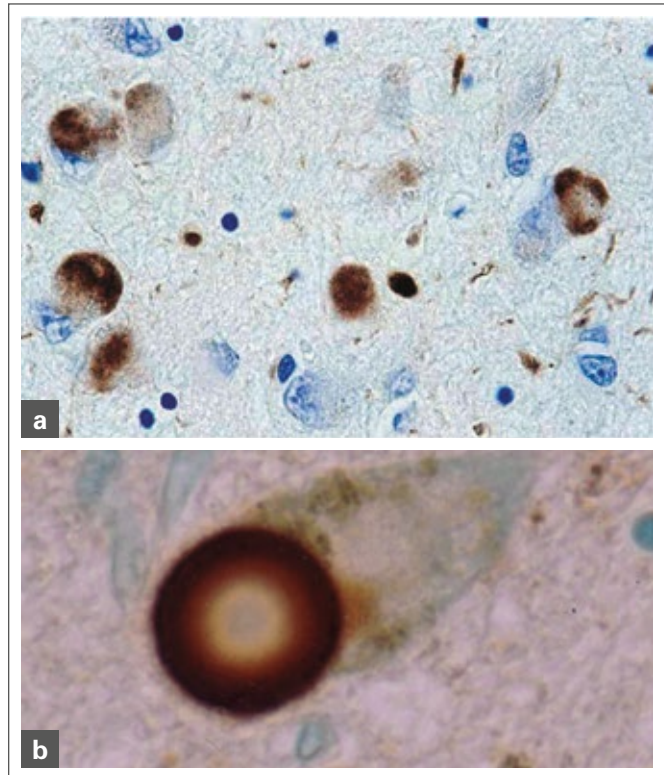


Abbildung 1: (a) α -Synukleinhaltige Lewy-Körper und Lewy-Neuriten in der Frontalrinde. αSyn -Antikörper x 300. (b) Lewy-Körper in Neuron der Substantia nigra mit α -Synuklein-Ring. αSyn -Antikörper x 300.

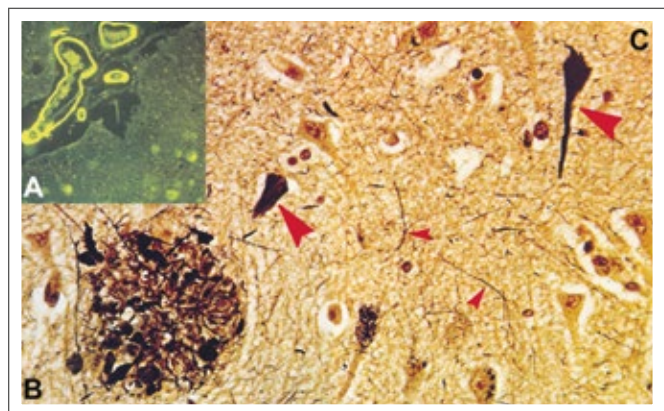


Abbildung 2: Wesentliche histopathologische Veränderungen bei M. Alzheimer. (A) Amyloidplaques in der oberflächlichen Hirnrinde und Amyloidangiopathie in meningealen und oberflächlichen Hirngefäßen (Kongorot). (B) Neuritische Plaques und dystrophe Neurite (Bodian). (C) Neurofibrillenveränderungen (große Pfeile) und Neuropilfäden (kleine Pfeile) in der Hirnrinde (Bodian).

und Amyloidangiopathie /CAA/) sowie Tau-positive Fibrillendegenerationen (NFTs) in weiten Hirngebieten (Abb. 2). Zusätzliche AD-Pathologie findet sich in 66–70 % von DLB und in 52 % der PDD-Fälle [52]. Braak-NFT-Stadien und CAA zeigen eine positive Korrelation zur LB-Pathologie und sind bei DLB im allgemeinen stärker ausgeprägt [53]. Die Amyloidpathologie ist bei DLB häufiger als bei PDD [15], mit stärkerem Befall von Striatum und Amygdala [54, 55], aber auch häufigerem Taubefall des Striatums. Generell bestehen bei DLB höhere $\text{A}\beta$ -Phasen und neuritische Plaquescores im Kortex [29, 56], wobei eine negative Korrelation zwischen Rindendicke und Taupathologie, jedoch weniger mit $\text{A}\beta$ - und αSyn -Läsionen besteht [57].

Tabelle 2: Vorläufige neuropathologische Kriterien für DLB und PDD

Läsionstyp	DLB	PDD
LK/ α Syn-Pathologie	Beide zeigen eine Kombination fortgeschrittener LK (LB-Braak-Stadium 5–6) mit variabler Ausdehnung und Schweregrad von AD-Pathologie (A β -Stadien 3–4 und Braak-NFT-Stadien 5–6)	
A β -Beladung	Stärker und ausgedehnter im Kortex und Striatum (Pallidum)	Weniger schwer und ausgedehnt, selten Befall des Globus pallidus
Tau-Beladung	Stärker und ausgedehnter (vorwiegend medialer Temporalkortex)	Geringer und weniger ausgedehnt in Kortex und Striatum
LK im Kortex	Stärker in Temporal- u. Parietalrinde, Hippokampus	Geringer; diffus oder fokal
α Syn im Hippokampus	CA1 u. CA2 stärker betroffen	CA2 u. CA3 stärker betroffen
SN: Neuronenverlust	Vorwiegend dorsolateral	Schwerer vorwiegend in medioventraler SNc
Pedunculopontines: cholinergischer Zellverlust	Negativ	Bei halluzinierenden Patienten positiv
5-HT ₁ -Rezeptorbindungsichte im Kortex	Höher	Niedriger

Legende: LK – Lewy-Körper; DLB (dementia with Lewy bodies) – Lewy Lewy-Körper-Demenz; PDD (Parkinson disease dementia) – Parkinson-Demenz; SNc – Substantia nigra pars compacta; RBD – REM sleep behavior disorder; DAT – Dopamintransporter; MIBG – Metaiodbenzylguanidin (Szintigrafie); NFT – Neurofibrillendegeneration (neurofibrillary tangles)

Digitale Messungen ergaben bei DLB + AD höhere kortikale Amyloidbelastung als bei DLB – AD und enge Beziehungen zwischen regionaler Tau-Pathologie und kognitiven Störungen. Die A β -Pathologie ging mit kognitiver Beeinträchtigung, Tau-Pathologie mit seltenerem Parkinsonismus einher [58], während beide gemeinsam mit α Syn-Pathologie zum Fortschreiten der Demenz führen. Die gegenseitige Beeinflussung von Phospho- α Syn, Tau und A β , die zur Anhäufung und Ablagerung dieser pathologischen Proteine führt, stellt offenbar die Ursache der überlappenden Pathologien bei PDD, DLB und AD dar [59], doch sind die dazu führenden Mechanismen noch unklar.

Weitere Unterschiede zwischen DLB und PDD sind geringerer Neuronenausfall mit unterschiedlicher Topografie in der SN (stärkere Schädigung posterolateraler Teile bei DLB gegenüber ventrolateralen bei PDD), stärkere und häufigere LK-Beladung von Temporal-, Parietalrinde und Hippokampus-Areal CA2/3 [4], während das Gedächtnis stark mit dem Sektor CA1 korreliert [60]. PDD zeigt erhebliche Schädigung des lateralen dopaminergen Systems in Frontal-, Parietal- und Temporalrinde [61], sowie signifikante Reduktion noradrenerger Marker in weiten Hirnregionen [62].

Die Serotonin-1-Rezeptorbindungsichte im Kortex ist bei DLB signifikant höher als bei PDD [63], während die kompensatorische Hyperinnervation basaler cholinergischer Vorderhirnkerne mit zunehmender AD-Pathologie abnimmt [39]. Daneben finden sich bei DLB intrazelluläre Einschlüsse von TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43), ein Merkmal der Frontotemporalallappendemenz (FTLD), die nicht nur häufig bei AD sowie im alternden Gehirn, sondern auch bei DLB in einer Häufigkeit von 0–56 % auftritt, sich aber durch frühen Befall limbischer Strukturen von der FTLD unterscheidet [64]. Die TDP-43-Pathologie bewirkt stärkere kognitive Einbußen und Hippokampusatrophie gegenüber jenen ohne diese Zusatzpathologie [65].

Neuere Untersuchungen betrafen zerebrovaskuläre Läsionen, insbesondere CAA bei DLB und PDD. Mikrovaskuläre Läsio-

nen fanden sich bei 94 % von PDD-Patienten, CAA in 58 % von DLB ohne AD und in 85 % von DLB + AD, jedoch bei rund 70 % von PDD [66]. Eine rezente Vergleichsuntersuchung von 68 Autopsiefällen ergab eine signifikant häufigere und stärkere CAA bei DLB als bei PDD ($p = 0,003$ bzw. $0,009$) mit schwerstem CAA-Befall von Okzipital- und Parietalrinde [67]. Dies wies auf eine rasche Krankheitsprogression bei DLB sowie die enge Beziehung zwischen CAA und kognitivem Abbau als Ausdruck einer stärker ausgeprägten AD-Kopathologie hin [68]. Eine eigene Untersuchung von 110 PDD- und 60 DLB-Autopsiefällen mit annähernd gleichem Todesalter (80,2 bzw. 83,9 Jahre) und ähnlichen terminalen MMSE-Werten (Mittel 11,2 bzw. 12,5) ergab eine signifikant kürzere Krankheitsdauer bei DLB (Mittel 6,7 bzw. 9,2 Jahre). DLB-Patienten zeigten signifikant höhere Braak-LB-Werte (Mittel 5,1 bzw. 4,2), Thal A β -Phasen (4,1 bzw. 3,0) sowie Braak-NFT-Stadien (5,1 bzw. 4,4) sowie signifikant häufigere (91 gegenüber 50 %) und schwerere Grade von CAA (Mittel 2,3 bzw. 0,72) mit Vorzugsbefall der Okzipitallappen. Darüber hinaus unterschied stärkerer A β -Befall des Striatums DLB von PDD. Braak NFT-Stadien, CAA und niedrigere Thal A β -Phasen korrelierten positiv mit der LK-Pathologie ($p < 0,05$). Die Überlebensanalyse zeigte eine schlechtere Prognose der DLB in direktem Zusammenhang mit erhöhten Tau-Stadien und stärker ausgeprägter CAA [69]. Allerdings ist die CAA bisher nicht in den revidierten Diagnosekriterien der DLB enthalten.

Derzeit ist die neuropathologische Diagnose von PDD und DLB ohne Kenntnis klinischer Daten infolge der Heterogenität beider Entitäten schwierig, doch sind in Tabelle 2 vorläufige morphologische Kriterien enthalten, die eine Validierung durch umfassende klinisch-pathologische Untersuchungen verlangen.

■ Pathogenetische Überlegungen

Die klinisch-pathologischen Merkmale von DLB, PDD und anderen Synukleinopathien sind höchst variabel und heterogen, obwohl bisher eine einheitliche kaudorostrale Ausbrei-

tung der Lewy-Pathologie (LP) mit Beginn in Hirnstamm und Olfaktoriussystem aufgefasst wurde, die allerdings nicht mit der Ausbreitung der α Syn-Pathologie übereinstimmt [70].

Bisher standen fünf Stadiensysteme für Lewy-Syndrome im Gebrauch, die auf einer semiquantitativen Erfassung beruhen: je eines für PD [71] und für DLB [5] sowie revidierte Richtlinien [72–74]. Die McKeith-Kriterien unterscheiden:

1. Hirnstamm-prädominanten Typ entsprechend der klassischen PD mit geringer Demenzentwicklung,
2. limbischen oder Übergangstyp (DLB) kombiniert mit AD-Pathologie,
3. diffuse neokortikale DLB (Braak-Lewy-Stadien 5 & 6) mit schwerer Demenz.

Sie unterscheiden sich von den Braak-Kriterien, indem sie nicht die kaudorostale Progression postulieren, da es Fälle mit schwerer kortikaler LP ohne oder mit nur minimalem Hirnstammbefall gibt [75]. Ferner gibt es DLB-Fälle, bei denen sich das Parkinsonsyndrom erst 2 Jahre nach dem Beginn kognitiver Symptome entwickelt [76]. Eine Vergleichsuntersuchung von je 200 Autopsiefällen von DLB und AD ergab bei Übergangsformen und diffuser DLB ohne Taupathologie eine diagnostische Sensibilität von 87 bzw. 96 %, bei DLB mit Taupathologie von nur 48 %. Die Demenzentwicklung bei DLB ohne Taupathologie war länger (> 6 Jahre), bei DLB mit Taupathologie wesentlich kürzer (2–3,7 Jahre) [77]. Eine rezente Multicenterstudie auf dichotomer Basis („vorhanden“/„fehlend“) unter Einbeziehung der Varianten mit ausschließlichem Befall der Amygdala bzw. des Olfaktoriussystems postuliert neue LP-Konsensuskriterien (LPC), die gute Übereinstimmung und die Klassifizierung aller Fälle in bestimmte Kategorien ergab [78].

Die molekularen Mechanismen der LP sind heute weitgehend aufgeklärt: Die Aggregation des fehlgefalteten α Syn erfolgt in zwei Phasen, beginnend mit der Ansammlung löslicher Monomere über intermediäre Oligomere und Übergang in unlösliche Filamente, wobei sie – ähnlich anderen Proteinen (Tau, A β) – post-translationalen Vorgängen (Azetylierung, Nitrierung, Oxydation, Phosphorylierung usw.) unterliegen [7, 79]. Die Induktion der Fibrillierung der α Syn-Aggregate dürfte durch einen „prionenähnlichen“ Prozess von Neuron zu Neuron erfolgen. Die transzelluläre Propagierung von Proteinaggregaten als Motor der Progression der Neurodegeneration bei Proteinopathien wird heute als wesentlich für die Pathogenese von PDD und DLB angenommen [80, 81]. Es wird vermutet, dass bestimmte Formen („strains“) von α Syn für die Propagierung und unterschiedliche regionale Verteilung der Läsionen verantwortlich sind, wonach verschiedene Typen von α Syn-Aggregaten zu unterschiedlichen Erkrankungen führen [13, 82]. Jüngste Untersuchungen ergaben verschiedene Funktionsveränderungen in zahlreichen Zelltypen bei LB-Erkrankungen, wobei PDD und DLB unterschiedliche Störungen der RNA-Aufspaltungsmechanismen sowie verschiedene molekulare Signaturen im vorderen Cingulum aufwiesen. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den LB-Erkrankungen sind erhebliche Abwärtsregulierungen von Genen und molekularen Verläufen, die auf eine Hierarchie zunehmender Störungen exzitatorischer Neurone und Glia entsprechend PD < PDD < DLB hinweisen [83].

■ Therapieoptionen

Derzeit sind keine kausalen oder krankheitsmodifizierenden Therapien für DLB oder PDD verfügbar; sie beschränken sich auf die Behandlung der wichtigsten Störungen [84]. Cholinesterasehemmer (Rivastigmin, Donepezil) sowie der NDMA-Rezeptorantagonist Memantin zur Behandlung kognitiver Störungen zeigen mäßigen Effekt, der jedoch etwas besser als bei AD ist. Rivastigmin, weniger Donepezil und Memantin, zeigten höheres Risiko von Nebenwirkungen bei DLB. Für motorische Symptome zeigt L-Dopa etwas stärkere Wirkung bei PD gegenüber DLB (65–70 gegenüber 32–50 %); es wird allgemein gut vertragen [85]. Das Antikonvulsivum Zonisamid, ein Benzoxazolderivat, als Adjuvans zu L-Dopa führte zu deutlicher Besserung motorischer Symptome [86], während Dopaminagonisten, wie Pramipexol und Ropinirol, bei DLB zu höheren Risiken neuropsychiatrischer Symptome und Schlafstörungen führen.

Zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome sollen klassische Antipsychotika wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen vermieden werden. Es empfehlen sich atypische Antipsychotika wie Quetiapin sowie Clozapin, das weniger Parkinsonismus auslöst. Zur Behandlung der REM-Schlafverhaltensstörung wird Clozapin/Melatonin verwendet. Häufig auftretende Depressionen werden mit SSRIs behandelt; über Elektroschockbehandlung liegen kaum Erfahrungen vor. Zur Behandlung der orthostatischen Störungen werden Kortisonpräparate, Midodrin, ein α 1-Rezeptoragonist, sowie Doxidopa (das zu Noradrenalin konvertiert) empfohlen. Bei gastrointestinalen Störungen empfiehlt sich Domperidon, ein peripherer Dopaminblocker, für urogenitale Störungen der β 3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron.

Nicht-pharmakologische Interventionen umfassen tiefe Hirnstimulation (THS) bei refraktärem Parkinsonismus, Fluktuationen oder Dyskinesie, während THS des cholinergen NBM keine wesentliche Besserung kognitiver Defizite erbrachte [87]. Daneben wird die direkte transkranielle Elektrostimulation diskutiert [88, 89]. Vorläufige Phase-I-Studien spezifischer aktiver anti- α Syn-Immunotherapie (etwa AFFITOPE, PRX002 u.a.) eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten, sind aber derzeit noch in klinischer Untersuchung [90–92], während α Syn-reduzierende und neuroprotektive Substanzen (Ambroxol, E2027) noch klinischer Erprobung bedürfen [93].

■ Zusammenfassung und Ausblick

DLB und PDD sind zwei neurokognitive Erkrankungen ungeklärter Ätiologie mit ähnlichen genetischen, klinischen, morphologischen und pathogenetischen Merkmalen, für die derzeit keine kausalen Therapien verfügbar sind. Bislang wurde keine eindeutige Abgrenzung beider Syndrome außer dem willkürlichen Zeitpunkt im Auftreten kognitiver und motorischer Störungen (Ein-Jahresregelung) erzielt und das jüngste Movement Disorder Society- (MDS) Panel stufte DLB mit Parkinsonismus als „DLB-Subtyp der PD“ ein [94], was auf Kritik stieß.

Trotz validierter Kriterien für DLB und PDD ist die Diagnose in 20–50 % der Fälle unkorrekt und die Spezifität liegt unter

60 %. Die Abgrenzung beider Formen wurde durch neuere bildgebende Verfahren, Biomarker und postmortale Befunde verbessert, die bei DLB neben der dominanten α Syn-/LK-Pathologie ausgeprägtere AD-typische Läsionen zeigten. Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass sich das topografische Ausbreitungsmuster der LK- sowie der AD-Pathologie bei DLB von dem der PDD unterscheidet, was neben divergierenden α Syn-Formen auf pathogenetische Unterschiede zwischen beiden Phänotypen mit Nähe der DLB (DLB + AD) zur AD hinweist. Somit dürften DLB und PDD zwei Phänotypen entlang des LK-Kontinuums mit pathologischen und genetischen Überlappungen darstellen, das von inzidenteller LK-Krankheit über PD ohne kognitive Störungen > PDD > DLB > DLB + AD bis zur AD reicht, obwohl DLB nicht immer mit Parkinsonismus beginnt oder zu DLB/AD fortschreitet. Innerhalb dieses Spektrums besteht eine hohe Variabilität der klinisch-morphologischen Merkmale wie auch komplexe Interaktionen verschiedener pathogenetischer Faktoren. Darüber hinaus teilen beide genetische Risikofaktoren mit PD sowie AD.

Kausale Therapien sind derzeit nicht verfügbar; symptomatische und Begleitmethoden können vorübergehende Besserung bringen. Eine weitere Abklärung der Beziehungen zwischen DLB und PDD samt besserer Kenntnis gemeinsamer genetischer und pathogenetischer molekularer Abläufe, die zur klinischen Manifestation beider Prozesse führen, ist als Grundlage für sichere Diagnostik, künftige präventive und künftige Behandlungsmöglichkeiten dringend erforderlich.

■ Interessenkonflikt / Ethik

Das Manuskript steht bei keiner anderen Zeitschrift unter Review. Es bestehen im Zusammenhang mit dieser Publikation keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate. Da diese Arbeit auf bereits veröffentlichter Literatur basiert, waren keine neuen Studien am Menschen oder Tier notwendig.

■ Danksagung

Der Autor dankt Herrn Dr. Erich Mitter-Ferstl für administrative und grafische Unterstützung.

Literatur:

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
- Spillantini MG, Goedert M. The α -synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 16–27.
- Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med* 2018; 16: 34.
- Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)* 2018; 125: 615–50.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
- Haider A, Spurling BC, Sánchez-Manso JC. Lewy Body Dementia StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482441/>
- Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener* 2019; 14: 5.
- Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2): S81–92.
- Brown EG, Tanner CM. Impaired cognition and the risk of Parkinson disease: Trouble in mind. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1398–400.
- Aldridge GM, Birnschein A, Denburg NL, Narayanan NS. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies have similar neuropsychological profiles. *Front Neurol* 2018; 9: 123.
- Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94: e2076–e2087.
- García-Esparcia P, López-González I, Grau-Rivera O, García-Garrido MF, Konetti A, Llorens F, et al. Dementia with Lewy bodies: molecular pathology in the frontal cortex in typical and rapidly progressive forms. *Front Neurol* 2017; 8: 89.
- Holec SAM, Woerman AL. Evidence of distinct α -synuclein strains underlying disease heterogeneity. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 73–86.
- Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Reynolds RH, Gustavsson E, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet* 2021; 53: 294–303.
- Hansen D, Ling H, Lashley T, Holton JL, Warner TT. Review: Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45: 635–54.
- Friedman JH. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia become the same disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 (Suppl 1): S6–S9.
- Walton RL, Soto-Ortolaza AI, Murray ME, Lorenzo-Betancor O, Ogaki K, Heckman MG, et al. TREM2 p.R47H substitution is not associated with dementia with Lewy bodies. *Neurol Genet* 2016; 2: e85.
- Fung KW, Xu J, Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27: 738–46.
- Foguem C, Manckoundia P. Lewy body disease: Clinical and pathological „overlap syndrome“ between synucleinopathies (Parkinson disease) and tauopathies (Alzheimer disease). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 24.

■ Funding

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt vom Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiete der experimentellen Neurologie, Wien.

■ Relevanz für die Praxis

- Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz sind zwei neurokognitive Syndrome unklarer Ätiologie aus dem Krankheitsspektrum der α -Synukleinopathien, die genetische, klinische, morphologische und pathogenetische Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede aufweisen.
- Klinisch sind beide durch eine Kombination von Parkinsonismus (Rigor, Hypokinese, Tremor), kognitive Störungen, optische Halluzinationen und Schlafstörungen gekennzeichnet. Ihre Diagnose gründet sich derzeit auf der Zeit zwischen Auftreten motorischer und kognitiver Störungen (Ein-Jahresregel), doch könnte ihre diagnostische Genauigkeit durch moderne Biomarker (bildgebende Verfahren, Liquor- und Plasmamarker) verbessert werden.
- Morphologisch weisen beide Formen eine variable Kombination von LK- und AD-Pathologie mit deren stärkerer Ausprägung bei DLB auf, die zu früherem Auftreten stärkerer kognitiver Störungen und beschleunigtem Krankheitsverlauf führt.
- Eine kausale Therapie beider Formen, die als Phänotypen eines Erkrankungskontinuums (Lewy-Körperprozesse) aufgefasst werden, ist derzeit nicht verfügbar, doch können symptomatische pharmakologische und nicht-medikamentöse Verfahren vorübergehende Besserung bringen.

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt A. Jellinger



Geboren 1931. Medizinstudium in Wien, 1957–1976 Neurologisches Institut der Universität Wien, 1976–1997 Vorstand der Neurologischen Abteilung des KH Wien-Lainz, 1977–2002 Leiter des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Klinische Neurobiologie; 1998–2002 Gastprofessor an den Universitäten Innsbruck und Graz, seit 2002 Leiter des Instituts für Klinische Neurobiologie Wien.

1990–1992 Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie & Psychiatrie, 1981–1984 Vice President der International Society of Neuropathology; 1994–1998 Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neuropathologie; Ehrenmitglied zahlreicher in- und ausländischer wissenschaftlicher Gesellschaften.

Forschungsschwerpunkte: Neuropathologie, neurodegenerative und Altersprozesse des ZNS, Mb. Parkinson, Mb. Alzheimer, vaskuläre Demenzen.

20. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, Cerquera C, Morenas E, Helgueta S, et al. Regional overlap of pathologies in Lewy body disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 216–24.
21. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med* 2019; 49: 396–402.
22. Morenas-Rodriguez E, Sala I, Subirana A, Pascual-Goni E, Sanchez-Saudinos MB, Alcolea D, et al. Clinical subtypes of dementia with Lewy bodies based on the initial clinical presentation. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 505–13.
23. Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Plataek S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, et al. Long-term cognitive decline in dementia with Lewy bodies in a large multicenter, international cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 787–95.
24. Lee JE, Park HJ, Park B, Song SK, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 320–6.
25. Milán-Tomás Á, Fernández-Matarrubia M, Rodríguez-Oroz MC. Lewy body dementias: a coin with two sides? *Behav Sci* 2021; 11: 94.
26. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10: 19.
27. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Boeve BF, Graff-Radford J, Rocca WA, Mielke MM. Survival and causes of death among people with clinically diagnosed synucleinopathies with parkinsonism: a population-based study. *JAMA Neurol* 2017; 74: 839–46.
28. Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, Alesandria M, Savica R, Fontana A, Liguori R, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 358–66.
29. Ruffmann C, Calboli FC, Bravi I, Gveric D, Curry LK, de Smith A, et al. Cortical Lewy bodies and Abeta burden are associated with prevalence and timing of dementia in Lewy body diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 436–50.
30. Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain* 2020; 143: 234–48.
31. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. FALSCH 2018 – Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol* 2019; 266: 1–26.
32. Gomperts SN, Marquie M, Locascio JJ, Bayer S, Johnson KA, Growdon JH. PET radioligands reveal the basis of dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 118–24.
33. Oliveira FPM, Walker Z, Walker RWH, Attems J, Castanheira JC, Silva Á, Oliveira C, Vaz S, Silva M, Costa DC. (123I)-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a new quantitative analysis of autopsy confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021, Feb 4; jnnp-2020-324606. doi: 10.1136/jnnp-2020-324606 [Online ahead of print].
34. Huber M, Beyer L, Prix C, Schönecker S, Palleis C, Rauchmann BS, et al. Metabolic correlates of dopaminergic loss in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2020; 35: 595–605.
35. Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, Arai H, Arai T, Asada T, et al. (123I)-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1167–73.
36. Owens-Walton C, Jakabek D, Power BD, Walterfang M, Hall S, van Westen D, Looi JCL, Shaw M, Hansson O. Structural and functional neuroimaging changes associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2021; 312: 111273.
37. Wolters EE, van de Beek M, Ossen-koppele R, Golla SSV, Verfaillie SCJ, Coomans EM, et al. Tau PET and relative cerebral blood flow in dementia with Lewy bodies: A PET study. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102504.
38. Nejad-Davarani S, Koeppe RA, Albin RL, Frey KA, Muller M, Bohnen NI. Quantification of brain cholinergic denervation in dementia with Lewy bodies using PET imaging with [(18)F]-FE0BV. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 322–7.
39. Alexandris AS, Walker L, Liu AKL, McAleese KE, Johnson M, Pearce RKB, Gentleman SM, Attems J. FALSCH 2019 – Cholinergic deficits and galaninergic hyperinnervation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46: 264–78.
40. Oswal A, Gratwicke J, Akram H, Jahanshahi M, Zaborszky L, Brown P, et al. Cortical connectivity of the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Lewy body dementias. *Brain* 2021; 144: 781–8.
41. Donaghy PC, Firbank MJ, Thomas AJ, Lloyd J, Petrides G, Barnett N, Olsen K, O'Brien JT. Clinical and imaging correlates of amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2018; 33: 1130–8.
42. Garn H, Coronel C, Waser M, Caravias G, Ransmayr G. Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124: 569–81.
43. Favaretto S, Walter U, Baracchini C, Pompanin S, Busse C, Zorzi G, Ermani M, Cagnin A. Accuracy of transcranial brain parenchyma sonography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1322–8.
44. Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, Blennow K, Londos E. The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 100–5.
45. Stuendl A, Kunadt M, Kruse N, Bartels C, Moebius W, Danzer KM, Mollenhauer B, Schneider A. Induction of alpha-synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2016; 139: 481–94.
46. Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OM, Engelborghs S, Herukka SK, Parnetti L, et al. The utility of alpha-synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* 2016; 10: 19–34.
47. Bellomo G, Paolini Paoletti F, Chiari E, Petricciolo M, Simoni S, Tambasco N, Parnetti L. A/T/(N) profile in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease with/without cognitive impairment and dementia with Lewy bodies. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 1015.
48. Marsal-García L, Urbizu A, Arnaldo L, Campdelacreu J, Vilas D, Ispuerto L, et al. Expression levels of an alpha-synuclein transcript in blood may distinguish between early dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 725.
49. Donadio V, Wang Z, Incensi A, Rizzo G, Filecchia E, Vacchiano V, et al. In vivo diagnosis of synucleinopathies: a comparative study of skin biopsy and RT-QulC. *Neurology* 2021; 96: e2513–e2524.
50. Andréasson M, Svenningsson P. Update on alpha-synuclein-based biomarker approaches in the skin, submandibular gland, gastrointestinal tract, and biofluids. *Curr Opin Neurol* 2021; 34: 572–7.
51. Bargac C, Wang W, Gunzler SA, Le-Fevre A, Wang Z, Lerner AJ, et al. Streamlined alpha-synuclein RT-QulC assay for various biospecimens in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 62.
52. Chin KS, Yassi N, Churilov L, Masters CL, Watson R. Prevalence and clinical associations of tau in Lewy body dementias: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: 184–93.
53. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; 72: 587–98.
54. Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112: 253–60.
55. Halliday GM, Song YJ, Harding AJ. Striatal beta-amyloid in dementia with Lewy bodies but not Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011; 118: 713–9.
56. Hepp DH, Vergoossen DL, Huisman E, Lemstra AW, Berendse HW, Rozeemuller AJ, et al. Distribution and load of amyloid-beta pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 936–45.
57. Spoto N, Coughlin DG, Olm CA, Wolk D, Vaishnavi SN, Shaw LM, et al. Tau pathology associates with in vivo cortical thinning in Lewy body disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 2342–55.
58. Ferreira D, Przybelski SA, Lesnick TG, Lemstra AW, Londos E, Blanc F, et al. Beta-amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 95: e3257–e3268.
59. Coughlin D, Xie SX, Liang M, Williams A, Peterson C, Weintraub D, et al. Cognitive and pathological influences of tau pathology in Lewy body disorders. *Ann Neurol* 2019; 85: 259–71.
60. Adamowicz DH, Roy S, Salmon DP, Galasko DR, Hansen LA, Masliah E, Gage FH. Hippocampal alpha-synuclein in dementia with Lewy bodies contributes to memory impairment and is consistent with spread of pathology. *J Neurosci* 2017; 37: 1675–84.
61. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020; 11: 47.
62. Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, Cairns NJ, Campbell MC, Perlmutter JS, et al. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 949–59.
63. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): S351–7.
64. McAleese KE, Walker L, Erskine D, Thomas AJ, McKeith IG, Attems J. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. *Brain Pathol* 2017; 27: 472–9.
65. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N, Liesinger AM, et al. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 811–24.
66. Jellinger KA. The neuropathologic substrate of Parkinson disease dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 151–3.
67. Hansen D, Ling H, Lashley T, Foley JA, Strand C, Eid TM, Holton JL, Warner TT. Novel clinicopathological characteristics differentiate dementia with Lewy bodies from Parkinson's disease dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021; 47: 143–56.
68. Smith C, Malek N, Grosset K, Cullen B, Gentleman S, Grosset DG. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: a systematic review of autopsy studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1234–43.
69. Jellinger KA. Significance of cerebral amyloid angiopathy and other co-morbidities in Lewy body diseases. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128: 687–99.
70. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 635–52.
71. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042–51.
72. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, et al. Arizona Parkinson's Disease Consortium. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 613–34.
73. Zaccari J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology* 2008; 70: 1042–8.
74. Uchiyama T. An order in Lewy body disorders: Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease. *Neuropathology* 2017; 37: 129–49.
75. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126: 423–31.
76. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875–82.
77. Ferman TJ, Aoki N, Boeve BF, Aakre JA, Kantarci K, Graff-Radford J, et al. Subtypes of dementia with Lewy bodies are associated with alpha-synuclein and tau distribution. *Neurology* 2020; 95: e155–e165.
78. Attems J, Toledo JB, Walker L, Gelpi E, Gentleman S, Halliday G, et al. Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. *Acta Neuropathol* 2021; 141: 159–72.
79. de Oliveira FF, Miraldo MC, de Castro Neto EF, de Almeida SS, Matas SLA, Bertolucci PHF, Naffah-Mazzacoratti MDG. Associations of neuropsychiatric features with cerebrospinal fluid biomarkers of amyloidogenesis and neurodegeneration in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease and cognitively healthy people. *J Alzheimers Dis* 2021; 81: 1295–309.
80. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: S73–S87.

81. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: S51–S69.
82. Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, Medellin C, Stieber A, Robinson JL, et al. Cellular milieu imparts distinct pathological alpha-synuclein strains in alpha-synucleinopathies. *Nature* 2018; 557: 558–63.
83. Feleke R, Reynolds RH, Smith AM, Tilley B, Taliun SAG, Hardy J, et al. Cross-platform transcriptional profiling identifies common and distinct molecular pathologies in Lewy body diseases. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 449–74.
84. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol* 2020; 19: 157–69.
85. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1611–24.
86. Panza F, Lozupone M, Watling M, Imbimbo BP. Pharmacological management of dementia with Lewy bodies with a focus on zonisamide for treating parkinsonism. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 325–37.
87. Maltête D, Wallon D, Bourilhon J, Lefaucheur R, Danaila T, Thobois S, et al. Nucleus basalis of Meynert stimulation for Lewy body dementia: a phase I randomized clinical trial. *Neurology* 2021; 96: e684–e697.
88. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 217–31.
89. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol* 2017; 298: 225–35.
90. Poewe W, Volc D, Seppi K, Medori R, Lühns P, Kutzelnigg A, et al. Safety and tolerability of active immunotherapy targeting alpha-synuclein with PD03A in patients with early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled, phase I study. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 1079–89.
91. Teng JS, Ooi YY, Chye SM, Ling APK, Koh RY. Immunotherapies for Parkinson's disease: Progression of Clinical Development. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2021, May 26. doi: 10.2174/1871527320666210526160926 [Online ahead of print].
92. Shin J, Kim HJ, Jeon B. Immunotherapy targeting neurodegenerative proteinopathies: alpha-synucleinopathies and tauopathies. *J Mov Disord* 2020; 13: 11–9.
93. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 47.
94. Postuma RB, Berg D. The new diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 55–78.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 175

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



... das **next generation**
Hypnotikum.

Eine Innovation für Insomnie-Patienten



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

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.

Endovaskuläre Behandlung von fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents

S. R. Felber

Kurzfassung: Die Behandlung fusiformer Aneurysmen und Blister-Aneurysmen stellt eine besondere Herausforderung dar. In der Vergangenheit wurden nichtsakkuläre Aneurysmen häufig durch Verschluss des Trägergefäßes (Trapping) mit oder ohne Bypass-Anlage behandelt. Gefäßerhaltende operative und endovaskuläre Therapieoptionen wie Wrapping, Tunnelclips, Stent-assistiertes Coiling sind nach Einführung flusskorrigierender Stents in den Hintergrund getreten. Bei intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen aufgrund rupturierter nichtsakkulärer Aneurysmen bestehen allerdings Bedenken gegen die – nach Implantation von flusskorrigierenden Stents notwendige – Gerinnungshemmung. Antithrombotische Beschichtungen erlauben die Implantation von flusskorrigierenden Stents

unter reduzierter Thrombozytenfunktionshemmung. Dies wird dazu beitragen, dass flusskorrigierende Stents auch bei rupturierten fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen zur primären Therapiestrategie werden.

Schlüsselwörter: Fusiforme Aneurysmen, Blister-Aneurysmen, Subarachnoidalblutung, intrakraniell, endovaskulär, Flow Diverter

Abstract: Flow Diversion in the Treatment of Intracranial Fusiform Aneurysms and Blister Aneurysms. Fusiform aneurysms and blister-like aneurysms are usually not amenable to microsurgical clip exclusion or selective endovascular coiling procedures. In the past, nonsaccular aneurysms were treated by parent artery occlusion or trapping with or without bypass. Recon-

structive techniques including wrapping, tunnel clips or stent assisted coiling carry considerable intraprocedural risks. Flow diverters enable the reconstructive treatment for most of these aneurysms with lower procedural risks. For patients who present with subarachnoid or intracerebral hemorrhage the necessity for anticoagulation following flow diverter implantation is still a major concern. Antithrombotic coating allows implantation of flow diverters under reduced platelet function inhibition. Surface modified flow diverters may further improve treatment safety and outcome in these patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2021; 22 (4): 176–84.**

Keywords: Fusiform aneurysms, blister aneurysms, subarachnoid hemorrhage, intracranial, endovascular, flow diverter.

■ Einleitung

Aneurysmen sind zumeist fokale Erweiterungen oder Ausstülpungen intrakranieller Arterien, die Prävalenz liegt bei mindestens 3 % [1]. Die Inzidenz aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen pro 100.000 Menschen pro Jahr ist niedriger als die Prävalenz. Allerdings hat die aneurysmatische Subarachnoidalblutung eine hohe Mortalität und Morbidität, nur ca. 30–35 % der Patienten erholen sich ohne bleibende neurologische Ausfälle [2]. Die Mehrzahl der nach Subarachnoidalblutungen und zunehmend auch der inzidentell diagnostizierten Aneurysmen werden heute interdisziplinär durch Neurochirurgen und Neuroradiologen betreut und mikrochirurgisch oder endovaskulär behandelt [3].

Zerebrale Aneurysmen entstehen aus einer umschriebenen Schwäche der arteriellen Gefäßwand, nehmen im Verlauf an Größe zu und entwickeln sich meist zu einem sakkulären Aneurysma. Neben anlagebedingten und erworbenen Strukturveränderungen und primären oder reaktiven entzündlichen Veränderungen in der arteriellen Gefäßwand sind der pulsatile Blutfluss, der arterielle Blutdruck und die besonders an den Teilungsstellen der Arterien auftretenden Scherkräfte an der Entstehung und dem Größenwachstum eines Aneurysmas beteiligt [4].

Sind die Veränderungen der Gefäßwand nicht umschrieben, sondern erfassen die Gefäßwand zirkulär, kommt es zur Aus-

bildung von **fusiformen Aneurysmen**. Fusiforme Aneurysmen können in der Regel weder durch das Aufsetzen eines Clips noch durch das Ausfüllen mit Platinspiralen gefäßerhaltend behandelt werden [5]. **Blister-Aneurysmen** sind meist zu klein, um selektiv mit Platinspiralen behandelt werden zu können. Gleichzeitig ist die Wand der Blister-Aneurysmen fragil und mikrochirurgische Operationstechniken sind mit einem hohen Eingriffsrisiko verbunden [6].

Mit der Einführung von flusskorrigierenden Stents (Flow Diverter, FD) steht für nichtsakkuläre Aneurysmen eine gefäßerhaltende Therapieoption zur Verfügung [7], die zunehmend als Behandlung der ersten Wahl eingesetzt wird. In der Blutungssituation ist aufgrund der notwendigen Thrombozytenfunktionshemmung eine individualisierte Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich [8].

■ Intrakranielle fusiforme Aneurysmen

Fusiforme Aneurysmen sind spindelförmige, oft irreguläre Auftreibungen eines arteriellen Gefäßsegmentes. Es können sowohl die schädelbasennahen großen Gefäße als auch periphere Äste betroffen sein. Die Ätiologie fusiformer Aneurysmen ist nicht einheitlich, ursächlich wurden vorwiegend Dissektionen (Abb. 1) und Arteriosklerose, seltener auch Bindegewbserkrankungen und Vaskulitiden beschrieben. Ausschlaggebend für die Entwicklung und Dynamik fusiformer Aneurysmen sind Ausdehnung und Ursache der zugrunde liegenden Gefäßwandschädigung [5, 9].

Dissektionsbedingte fusiforme Aneurysmen

Traumatische oder spontane Dissektionen der intrakraniellen Arterien sind weniger häufig als zervikale Dissektionen, aber vermutlich nicht so selten wie früher angenommen. Eine europäische Studie geht davon aus, dass 11 % aller symptomatischen

Eingelangt am 25.05.2021, angenommen nach Überarbeitung am 26.07.2021
Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuro-
radiologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Ev. Stift Koblenz, Koblenz,
Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan R. Felber, Institut für
diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Gemein-
schaftsklinikum Mittelrhein, Ev. Stift Koblenz, D-56064 Koblenz, Johannes-
Müller-Straße 6, E-mail stephan.felber@gk.de

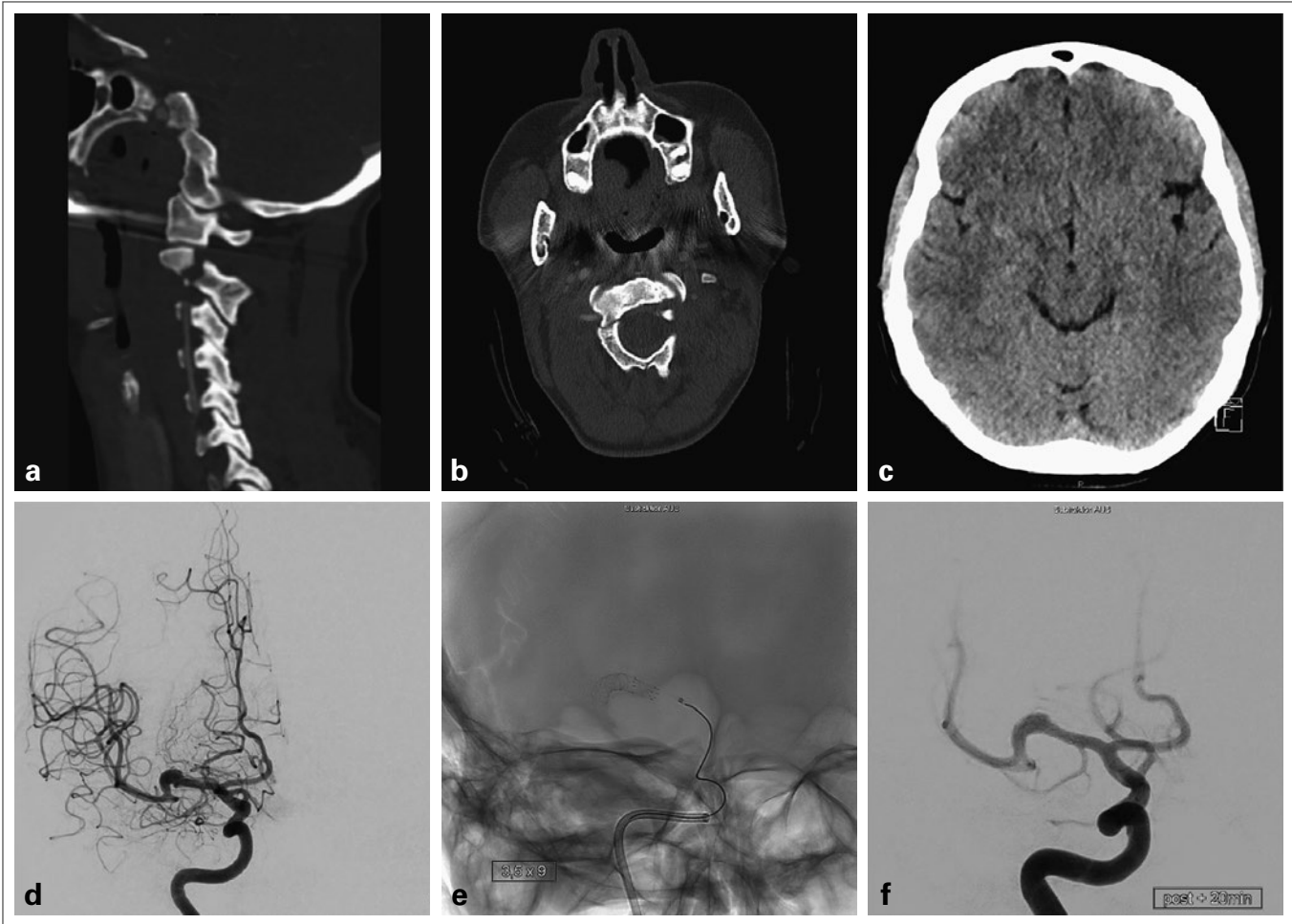


Abbildung 1: Die 54-jährige Patientin erlitt bei einem Verkehrsunfall eine HWK-2-Fraktur (a, b) und eine Commotio cerebri. Das zerebrale CT zeigte in der Sylvianische Fissur eine kleine umschriebene Hyperdensität (c). Angiographisch fand sich ein fusiformes Dissektionsaneurysma der rechten Arteria cerebri media (d). Das Aneurysma wurde durch zwei flusskorrigierende Stents (e, f) behandelt (p64 3,5 × 21 mm und p64 3,5 × 9 mm, Phenox, Bochum, Deutschland) und bildete sich in der Folge vollständig zurück.

zervikozephalen Dissektionen intrakraniell sind, in einer mexikanischen Studie waren es 27 % und in asiatischen Studien sind es bis zu 78 % [10]. Wie bei den extrakraniellen Dissektionen der Halsgefäße kann der Einriss der Intima bei intrakraniellen Arterien zur muralen Einblutung, Stenose, Verschluss und thromboembolischen Ischämien führen.

Intrakranielle Dissektion sind öfter transmural und erreichen oder durchbrechen die Adventitia. Mehr als die Hälfte aller intrakraniellen Dissektionen werden aufgrund einer subarachnoidalen Blutung diagnostiziert. Bis zu 40 % der betroffenen Patienten erleiden eine Reblutung innerhalb der ersten 3 Tage [9, 10]. Intrakranielle Dissektionen mit Subarachnoidalblutung weisen eine Mortalität von 19–50 % auf [11].

Bei intrakraniellen Dissektionen mit Subarachnoidalblutung finden sich in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten fusiforme Aneurysmen mit und ohne assoziierte segmentale Stenosen oder Verschlüsse. Aufgrund der hohen Reblutungsgefahr und Mortalität werden Dissektionsaneurysmen nach einer Subarachnoidalblutung im Akutstadium behandelt [12]. Der operative oder endovaskuläre Verschluss des Aneurysmas mit dem Trägergefäß (Parent artery occlusion und Trapping) ist eine Behandlungsoption mit kalkulierbaren prozeduralen Risiken, wenn das abhängige Versorgungsterritorium geopfert werden kann [13]. Versorgt das aneurysmatragende dissezierte

Gefäß ein funktionskritisches Territorium, ist eine gefäßerhaltende Therapie notwendig. In diesen Fällen ist die Behandlung von fusiformen Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents (Flow Diverter) bereits zur primären Behandlungsstrategie geworden [7, 14] (Abb. 2).

Arteriosklerotische fusiforme Aneurysmen

Arteriosklerotische dolichoektatische teilthrombosierte fusiforme Aneurysmen werden häufiger durch zerebrale Ischämien und lokale Raumforderungszeichen symptomatisch [5]. Flemming [15] unterscheidet drei Subkategorien: fusiforme Aneurysmen (Dilatation eines Segmentes der Art. vertebralis oder Art. basilaris), dolichoektatische Aneurysmen (langstreckige gleichmäßige Dilatation der Art. vertebralis oder Art. basilaris oder von beiden) und transitionelle Aneurysmen (langstreckige Dilatation der A. vertebralis oder A. basilaris oder beider mit zusätzlichen Erweiterungen).

Blutungen sind bei Dolichoektasien mit 1,3 %, bei den fusiformen Aneurysmen mit 6,7 % und mit 12,5 % bei den transitionellen Aneurysmen zu erwarten [16]. Histologische Befunde von dolichoektatischen fusiformen Aneurysmen gleichen denen der Arteriosklerose, als Ursache für die Aneurysmaentwicklung werden Intimahyperplasie und Neovaskularisation der Intima angenommen. Sobald die Neovaskularisation zu intramuralen Einblutungen mit Thrombusformation führt,

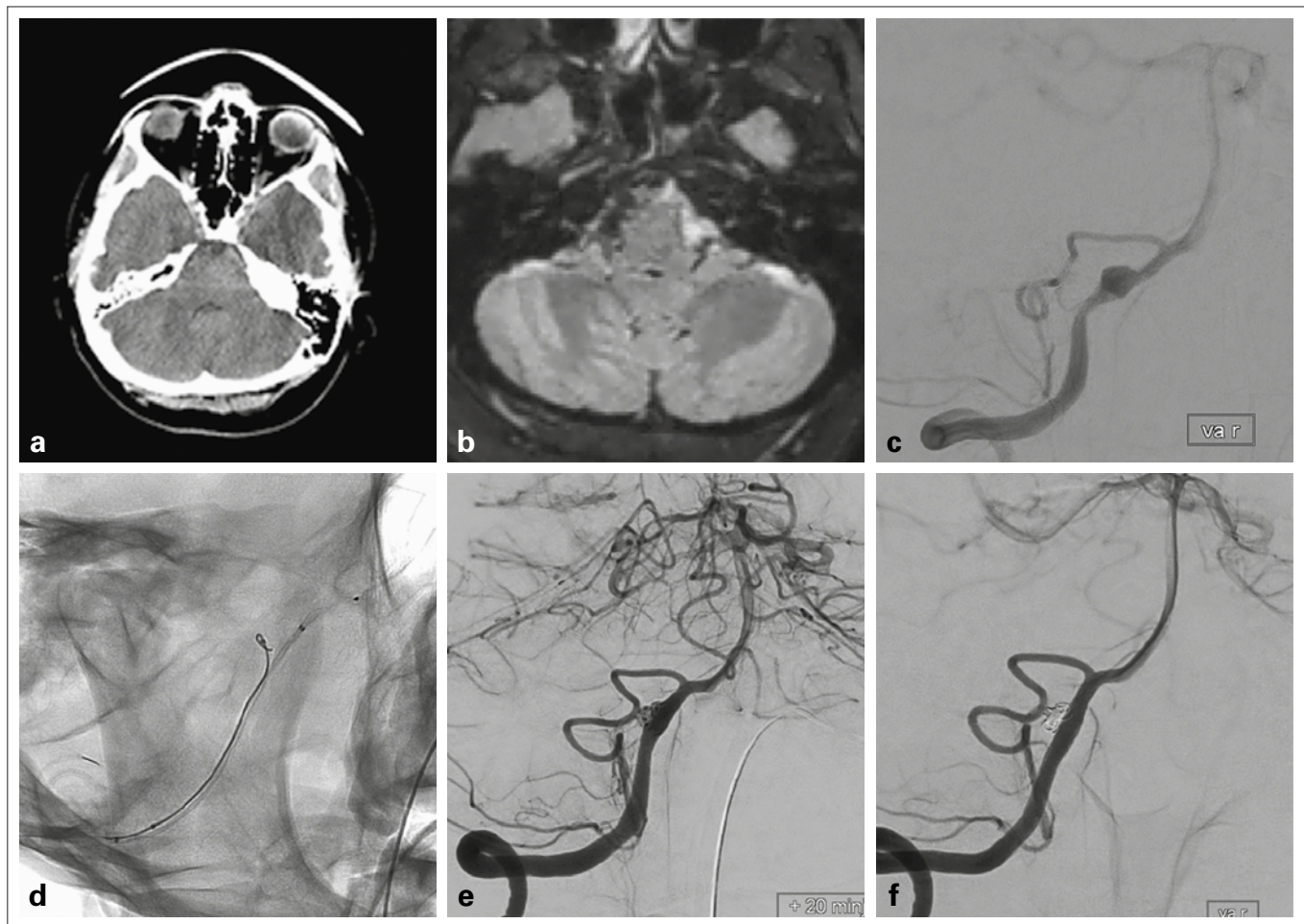


Abbildung 2: Die 45-jährige Patientin hatte über einige Tage Nackenschmerzen, dann Vernichtungskopfschmerz. Im CT (a) zeigte sich eine präponte Blutansammlung. Im MRT (b) waren ältere und frischere Blutabbauprodukte nachweisbar. Die Angiographie (c) bestätigte ein fusiformes Aneurysma des rechten proximalen intraduralen V4-Segmentes mit vorgeschalteter Stenose. Ein Mikrokatheter wurde durch das Aneurysma in das distale V4-Segment eingeführt und darüber ein flusskorrigierender Stent (p64 3,5 × 21 mm, Phenox, Bochum, Deutschland) vorgebracht. Ein zweiter Mikrokatheter wurde im Aneurysma positioniert und darüber eine Coil vorbereitet (d). Während der flusskorrigierende Stent freigesetzt wurde, erhielt die Patientin die gewichtsadaptierte Initialdosis Eptifibatid (Intergrilin®, Glaxo Smith Kline, München, Deutschland) über den Führungskatheter. Gleichzeitig wurden über den zweiten Mikrokatheter Coils in das Aneurysma eingebracht und dann 500 mg Aspirin (Aspirin i.v., Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) intravenös gegeben (e). Die intravenöse Erhaltungsdosis Eptifibatid wurde für 24h weitergeführt. Im Anschluss wurde für 12 Monate eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d durchgeführt. Die Angiographiekontrolle nach einem Jahr (f) zeigte das behandelte V4-Segment mit normalem Kaliber, das Aneurysma war ausgeschaltet, es bestand kein neurologisches Defizit.

vergrößern sich diese Aneurysmen rasch [17]. Größenzunahme ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, die 5-Jahres-Mortalität bei den progredienten Aneurysmen liegt bei 56 % [18]. Die endovaskuläre Behandlung mit flusskorrigierenden Stents ist technisch einfach und hat generell ein akzeptables, bei der A. basilaris ein deutlich erhöhtes Eingriffsrisiko. Auch scheint die Endothelialisierung der flusskorrigierenden Stents langsamer und weniger effektiv als bei anderen Aneurysmen zu sein [19]. Wenn die Vereinigungsstelle der beiden Vertebralarterien Teil des Aneurysmas ist, wird der Verschluss einer der Vertebralarterien notwendig (Abb. 3).

Die Behandlung führt bei ca. 60 % der Patienten zum vollständigen Verschluss oder der vollständigen Rückbildung des Aneurysmas [20]. Die gefäßerhaltende Therapie dieser Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents scheint erfolgreicher zu sein, wenn die Behandlung durchgeführt wird, bevor intramurale Einblutungen zum raschen Wachstum geführt haben [20]. Die Implantation flusskorrigierender Stents im noch nicht progredienten Stadium könnte die erkrankte Gefäßwand effektiver stabilisieren (Abb. 4).

„Mykotische“ fusiforme Aneurysmen

Entzündliche Gefäßwandveränderungen als Ursache von fusiformen Aneurysmen sind vergleichsweise selten (ca. 0,5–6 % aller Aneurysmen) und werden bevorzugt bei jüngeren Patienten und Kindern mit septischen Embolien bei Endokarditis (*Streptococcus viridans* und *Staphylococcus aureus*) beobachtet [21]. Es sind aber auch virale und parainfektiose Ursachen beschrieben [22]. Die meisten Patienten werden durch Kopfschmerzen oder ischämisch bedingte neurologische Defizite symptomatisch [23].

Nichtrupturierte „mykotische“ Aneurysmen können sich unter adäquater Antibiotikatherapie rückbilden. Rupturierte mykotischen Aneurysmen haben ein hohes Risiko der Reblutung. In der Vergangenheit war die häufigste Behandlungsstrategie für periphere mykotische Aneurysmen der Verschluss des Aneurysmas mit dem Trägergefäß [21]. Flow Diverter wurden bislang nur in Einzelfällen eingesetzt [24]. Wir konnten bei einem Patienten mit septischen Embolien und infektiösem Aneurysma durch die Implantation eines Flow Diverters zwar die Reblutung verhindern, aber den letztendlich fatalen Krankheitsverlauf nicht

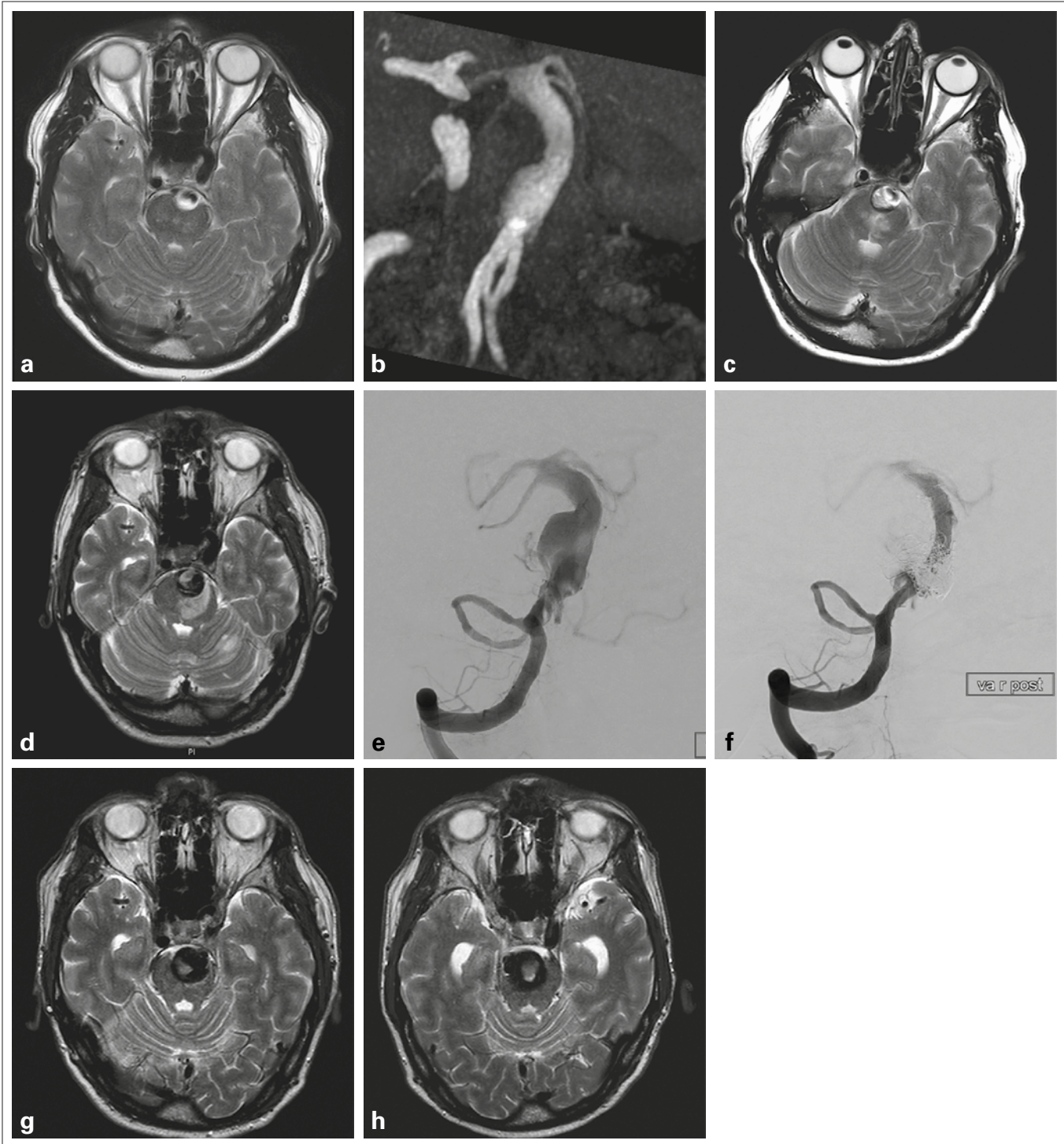


Abbildung 3: Der 68-jährige Patient erlitt im Mai 2019 eine erstmalige Hirnstammischämie mit reversiblen neurologischem Defizit. Das MRT (a) zeigte ein teilthromboses fusiformes Aneurysma der A. basilaris (b). Im Oktober 2019 erneute Hirnstammischämie mit bleibender Hemiparese, das Aneurysma hatte sich vergrößert, der thrombosierte Anteil hatte zugenommen (c). Bis November 2019 hatte die Hemiparese deutlich zugenommen, das Aneurysma hatte sich weiter vergrößert; es bestand nun ein ausgeprägtes Perifokalödem in der Brücke links (d). Es folgten Stentimplantationen (Leo 5,5 × 70 mm, Balt Germany, Düsseldorf, Deutschland; p64 5 × 24 mm, Phenox, Bochum, Deutschland), teilweise Ausfüllung der Einstromzone des Aneurysmas mit Coils und Verschluss des linken Schenkels der fenestrierten linken Arteria vertebralis in mehreren Sitzungen (e, f). Im Juni 2020 war angiographisch der Einstrom weitgehend unterbunden (f) und die MRT-Kontrolle zeigte das Hirnstammödem rückgebildet (g). Klinisch war der Patient stabil, aber die MRT-Kontrolle zeigte eine weitere Größenzunahme des Aneurysmas (h).

ändern (Abb. 5). Die Mortalität rupturierter mykotischer Aneurysmen wird in der Literatur mit bis zu 80 % angegeben.

Blister-Aneurysmen

Blister-Aneurysmen (auch Blood Blister-like Aneurysmen) wurden zuerst an der intrakraniellen A. carotis interna, später auch an anderen intrakraniellen Arterien beschrieben [6, 25].

Blister-Aneurysmen sind selten und repräsentieren nur 1 % aller zerebralen Aneurysmen [6], aber bis zu 2 % der rupturierten Aneurysmen. Charakteristisch für Blister-Aneurysmen ist, dass sie klein und nicht an Teilungsstellen lokalisiert sind. Einige Autoren hatten Blister-Aneurysmen mit Dissektionen assoziiert, andere mit ulzerierender Arteriosklerose und ein Fallbericht beschrieb eine infektiöse Vaskulitis [26].

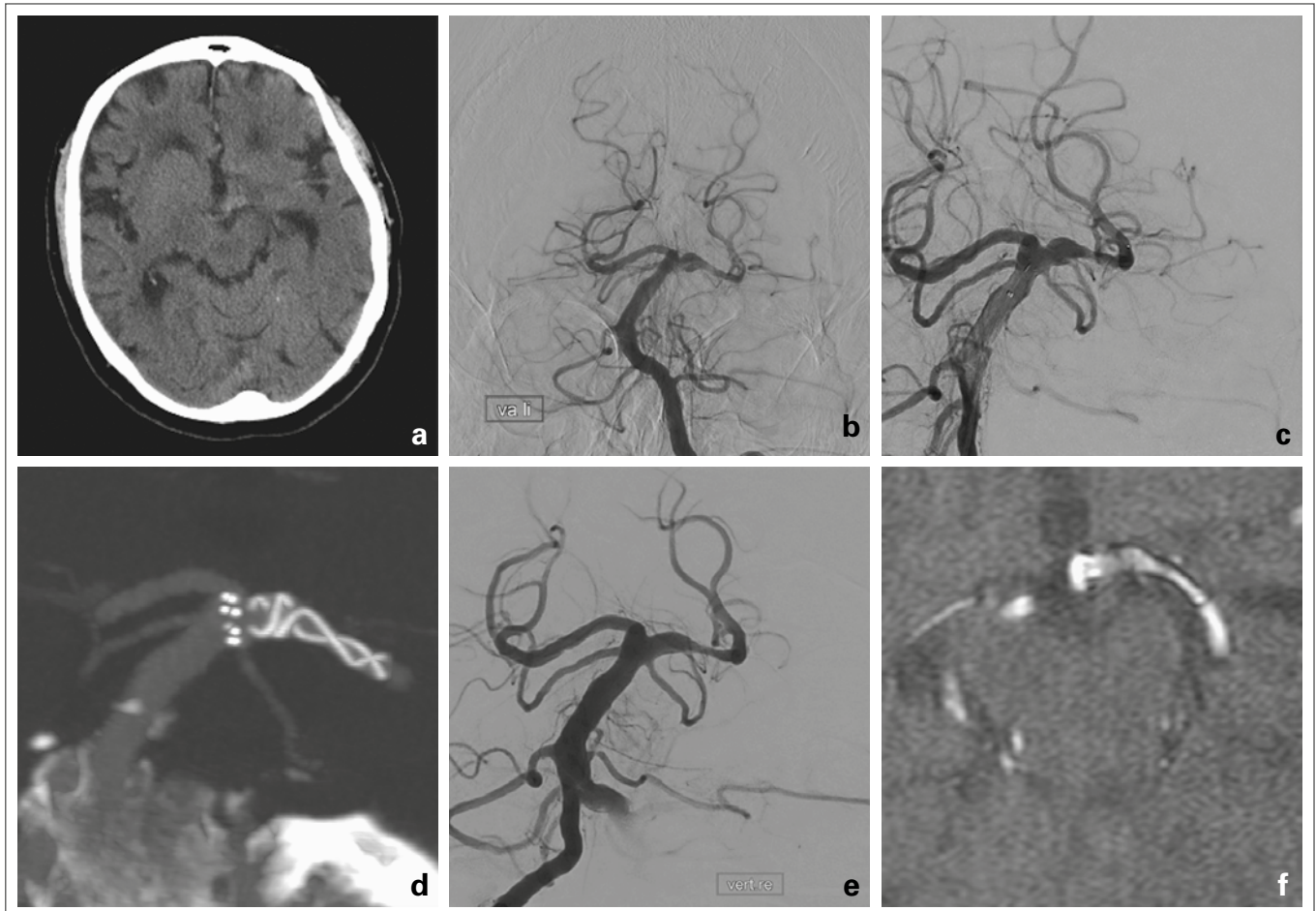


Abbildung 4: Der 82-jährige Patient kam mit Kopfschmerzen zur Aufnahme. Im CT zeigte sich eine kleine Hyperdensität an der Basilarisspitze nach links (a). Eine Lumbalpunktion erbrachte xanthochromen Liquor. Die Angiographie zeigte eine dolichoektatische Erweiterung der linken A. vertebralis und der A. basilaris mit einem fusiformen Aneurysma des linken P1-Segments (b). Es wurde ein flusskorrigierender Stent implantiert (c, d). In der Jahreskontrolle (e) ist das Aneurysma rückgebildet und die MR-Angiographie 5 Jahre nach der Behandlung (f) ergibt keinen Anhaltspunkt für ein Rezidivaneurysma. Auch die dolichoektatische A. basilaris zeigte einen stabilen Verlauf.

Histologisch wurden Defekte in der Gefäßwand beschrieben, welche wie bei Pseudoaneurysmen nur von einer dünnen Schicht fibrösen Gewebes überdeckt waren, ohne direkten Nachweis einer Dissektion oder Inflammation [27]. Die pathophysiologischen Ursachen für Blister-Aneurysmen sind bislang nicht geklärt, vermutlich können unterschiedliche Mechanismen zu der Entstehung beitragen.

Blister-Aneurysmen wurden vorwiegend bei Patienten nach einer Subarachnoidalblutung beschrieben. Bislang wurden nur wenige inzidentelle Blister-Aneurysmen mitgeteilt [28]. Blister-Aneurysmen wird ein hohes Blutungsrisiko zugeschrieben und auch das Reblutungsrisiko und Risiko einer periprozeduralen Blutung scheint wesentlich größer als bei sakkulären Aneurysmen zu sein (Abb. 6). Blister-Aneurysmen sind fragil und ihre Größe und Form kann sich innerhalb von Stunden und Tagen ändern [6]. Mikrochirurgische Behandlungsstrategien, unabhängig ob Clipping, Wrapping, Tunnelclips und Trapping mit und ohne Bypass, haben ein erhebliches periprozedurales Risiko mit einer hohen Morbidität und Mortalität [6, 28, 29].

Endovaskuläre Therapiestrategien weisen bei den Blister-Aneurysmen ein vergleichsweise niedrigeres Eingriffsrisiko auf [6, 26, 29]. Dabei kamen sowohl endovaskuläres Trapping, gefäßerhaltende selektive Coilbehandlung und Stent-assistiertes Coiling, gecoverte Stents und zuletzt flusskorrigierende Stents

zum Einsatz (Abb. 7). Das Behandlungsrisiko ist bei der selektiven Coilbehandlung aufgrund der fragilen Wand und der Form der Blisteraneurysmen höher als bei der Behandlung mit flusskorrigierenden Stents [26]. Flusskorrigierende Stents [30] werden bereits von vielen Zentren als primäre Therapiestrategie für Blister-Aneurysmen eingesetzt.

■ Diskussion

Die Behandlung von fusiformen Aneurysmen und von Blister-Aneurysmen erfolgte in der Vergangenheit – wenn möglich – durch Verschluss des Aneurysmas mit dem Trägergefäß. Der Erhalt des Versorgungsterritoriums durch eine vorangegangene Bypassoperation wurde in spezialisierten Zentren erfolgreich durchgeführt [13].

In den letzten 20 Jahren wurden nichtsakkuläre Aneurysmen zunehmend endovaskulär behandelt [6, 7, 14, 21, 29]. Anfänglich war die primäre endovaskuläre Strategie der elektive Verschluss des Trägergefäßes mit dem Aneurysma. Für die gefäßerhaltende endovaskuläre Behandlung fusiformer Aneurysmen wurden zunächst intrakranielle Stents in Kombination mit ablösbaren Platinspiralen eingesetzt. Aufgrund des niedrigeren prozeduralen Risikos werden flusskorrigierende Stents zunehmend für die gefäßerhaltende Behandlung von fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen eingesetzt.

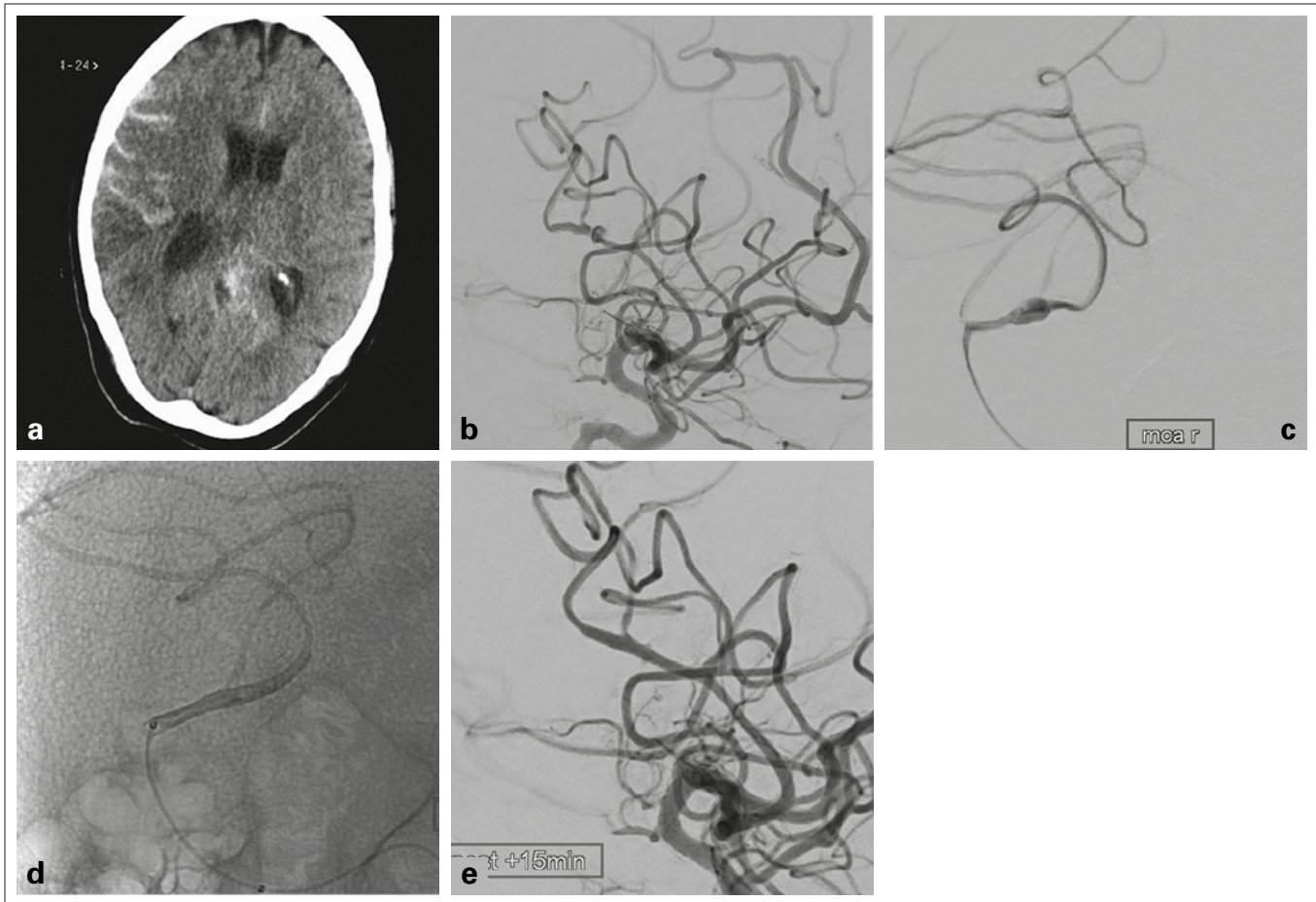


Abbildung 5: 51-jähriger Patient mit infizierter künstlicher Herzklappe und plötzlich aufgetretenen Kopfschmerzen und Hemiparese links. Die CT ergab eine akute Subarachnoidalblutung und Ischämie im Mediaterritorium rechts (a). Die DSA wies ein „mykotisches“ fusiformes Aneurysma des hinteren parietalen Mediahauptastes als Blutungsquelle nach (b). Die lokale Darstellung über den Mikrokatheter zeigte den Mediaast vor (c) und nach (d) der Implantation eines Flow Diverters (p48-HPC, Phenox, Bochum, Deutschland). Im Abschlußbild (e) war das Aneurysma aus der Zirkulation ausgeschaltet. Nach der Freisetzung des Flow Diverters wurde die gewichtsadaptierte Loading Dose Eptifibatid (Integrilin®, Glaxo Smith Kline, München, Deutschland) intraarteriell und Erhaltungsdosis intravenös über 24h gegeben, danach erhielt der Patient Ticagrelor 2 × 90 mg/d als Monotherapie.

Bei kleinen fusiformen Aneurysmen scheint der gefäßwandverstärkende Effekt die Reblutung bereits unmittelbar nach der Implantation zu verhindern. Bei den Riesenaneurysmen und vor allem den „arteriosklerotischen“ fusiformen Aneurysmen der A. basilaris sind Blutungen auch nach der Implantation flusskorrigierender Stents beschrieben [31]. Insgesamt liegen mittlerweile mehr als 600 Publikationen über den Einsatz von flusskorrigierenden Stents bei zerebralen Aneurysmen vor, wobei die Effizienz der Flow Diverters über 90 % beträgt. Die Morbidität wird in großen Studien mit unter 5 % und die Mortalität kleiner 3 % angegeben [32]. Mit Ausnahme der dolichoektatischen arteriosklerotischen vertebrobasilären Aneurysmen treffen diese Zahlen auch für fusiforme Aneurysmen und Blister-Aneurysmen zu.

In der Blutungssituation ist die Reblutung nach Einsetzen der Thrombagggregationshemmung die am meisten gefürchtete Komplikation bei der Behandlung von rupturierten Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents. Diese Befürchtung basiert auf experimentellen Beobachtungen an Flussmodellen. Es wurde gezeigt, dass nach der Implantation eines Flow Diverters zwar der Einstrom in das Aneurysma abnimmt, der statische Druck im Aneurysma aber zunächst konstant bleibt [33]. Schneiders et al. [34] hatten den Druck in einem Riesenaneurysma mit einem im Aneurysma platzierten Drucksensor gemessen. Nach Entfal-

tung eines Flow Diverters wurde kein Druckabfall im Aneurysma beobachtet. Allerdings war durch den zwischen Gefäßwand und Flow Diverters liegenden Draht mit dem Drucksensor die Wandapposition des Flow Diverters nicht optimal.

Trotz des fehlenden Druckabfalles im Aneurysma sind in der Blutungssituation Reblutungen nach Flow Diverters-Implantation seltener als ursprünglich befürchtet. Cagnazzo [35] fand in einer Metaanalyse 5 Reblutungen (4 %) aus dem behandelten Aneurysma bei insgesamt 223 mit Flow Diverters behandelten rupturierten fusiformen oder dissektionsbedingten Aneurysmen. Eine Studie mit 45 Patienten nach akuter Subarachnoidalblutung beschrieb nur eine Reblutung nach Beginn der Thrombagggregationshemmung noch vor der Behandlung [14]. In einer weiteren Metaanalyse [36] fanden sich nach Flow Diverters-Behandlung von 126 rupturierten Aneurysmen 6 Reblutungen (5 %), 4 davon bei großen Aneurysmen (> 2 cm). Bereits 2012 wurde anhand von Flusssimulationen angenommen, dass der intraaneurysmatische Druck bei Reblutungen weniger Bedeutung aufweist als die Aneurysmagröße und die Aneurysmaform und die damit verbundenen hämodynamischen Faktoren (darunter insbesondere die Scherkräfte an der Aneurysmawand) [31]. Zuletzt wurde gezeigt, dass auch bei Stent-assistierter Coilbehandlung der statische Druck im Aneurysma durch die Coils nicht verändert wird [37].

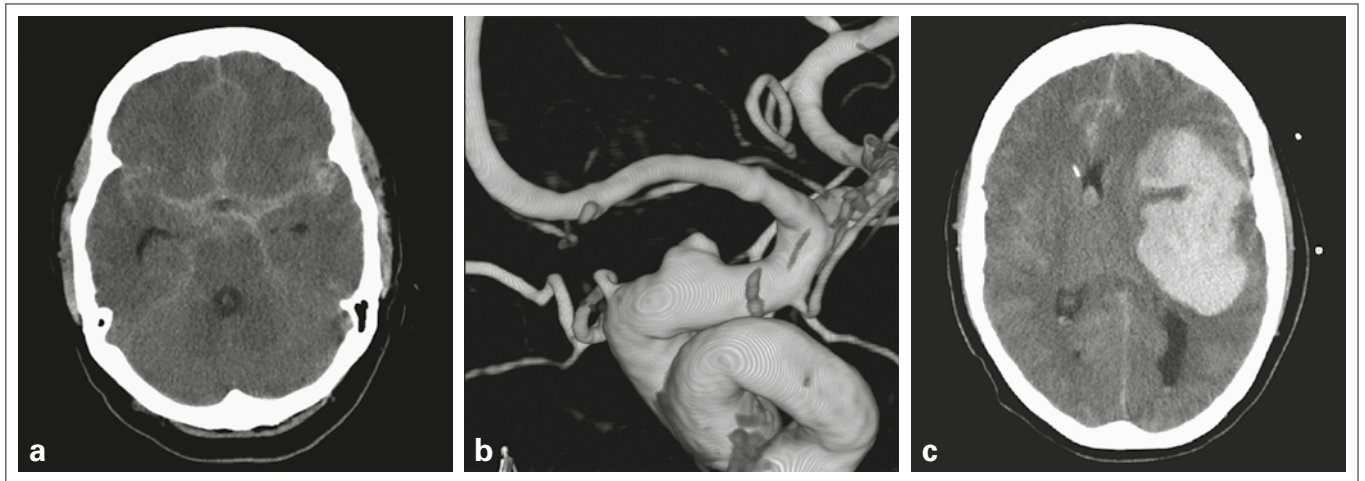


Abbildung 6: Die 73-jährige Patientin stürzte zuhause, bei Eintreffen des Notarztes war die Patientin somnolent. Das CT (a) zeigte eine basale Subarachnoidalblutung und die Angiographie bestätigte ein kleines halbkugelförmiges Aneurysma (b). Innerhalb weniger Stunden, unmittelbar vor der geplanten Implantation eines flusskorrigierenden Stents, verstarb die Patientin an einer ausgeprägten Reblutung (c).

Bei den großen Aneurysmen wird, insbesondere nach Subarachnoidalblutung, zusätzlich zur Implantation des Flow Diverters die Einbringung von Coils ins Aneurysma angestrebt. Die Coils sollen einerseits die Thrombosierung des Aneurysmas beschleunigen, andererseits soll durch die Platinspiralen eine überschießende Freisetzung proteolytischer Enzyme ver-

hindert werden. Kontrollierte Studien, die Flow Diverters mit und ohne zusätzliche Platinspiralen verglichen, sind noch ausstehend. In Metaanalysen fanden sich auch Nachblutungen aus Aneurysmen, die mittels Stent und Platinspiralen behandelt worden waren [38].

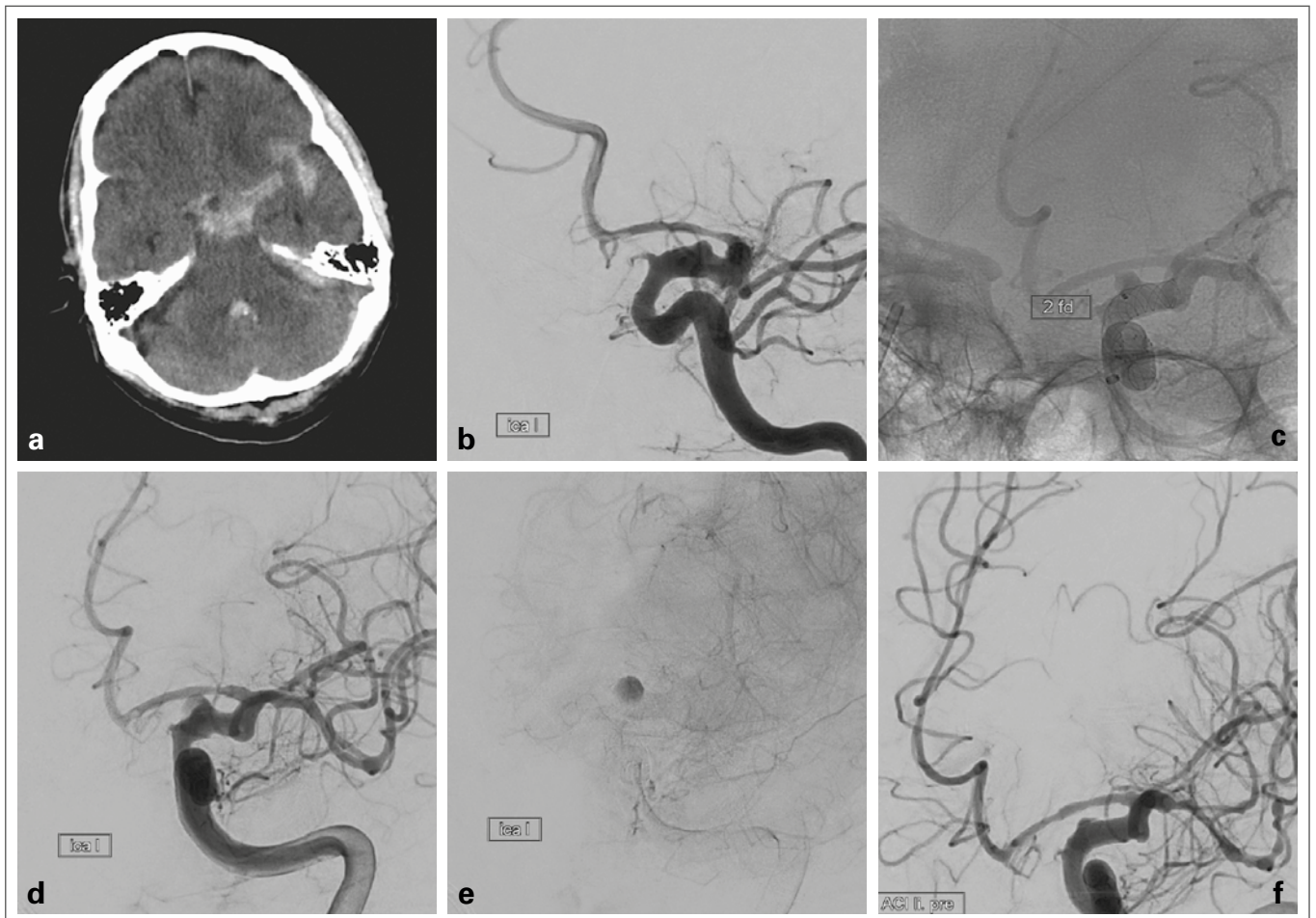


Abbildung 7: Der 72-jährige Patient wurde nach einem Sturz mit nachfolgender Vigilanzminderung auswärts intubiert. Die CT bei Aufnahme (a) zeigte eine Subarachnoidalblutung links bis in die insuläre Zisterne reichend. Die Angiographie ergab ein 3 mm großes Blister-Aneurysma der intraduralen A. carotis interna links (b). Das Blister-Aneurysma wurde mit zwei Flow Divertern überdeckt (p64 4,5 × 24 mm und 4,5 × 21 mm, Phenox, Bochum, Deutschland) (c), danach zeigte sich Kontrastmittelstase im Aneurysma (d, e). Aufgrund zunehmender Vasospasmen wurde nach 3 Tagen eine intraarterielle Spasmodolyse (Nimotop S, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) durchgeführt. Dabei zeigte sich das Aneurysma bereits fast vollständig rückgebildet (f).

In den meisten Publikationen wurde nach Flow Diverter-Implantation die Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel durchgeführt. Die Testung der Effektivität einer Thrombozytenaggregationshemmung ist mittlerweile Standard. Bei Patienten mit unzureichender Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel kommen alternativ Ticagrelor oder Prasugrel zum Einsatz [39–43].

Zur Thrombozytenaggregationshemmung bei der Behandlung rupturierter Aneurysmen mit flusskorrigierenden Stents gibt es bislang keine einheitlichen Empfehlungen. In den meisten Mitteilungen wurden die Patienten kurz vor oder während der Behandlung mit Aspirin intravenös und Clopidogrel oral aufgesättigt. Der Wirkungseintritt von Clopidogrel kann besonders bei atonem Magen während einer Narkose deutlich verzögert sein. Auch der Wirkungseintritt von Tirofiban und Prasugrel kann – periprozedural gegeben – einige Zeit in Anspruch nehmen. Einige Studien berichten den Einsatz von Tirofiban, Eptifibatid und Abciximab unmittelbar nach der Stententfaltung. Überraschenderweise waren Reblutungen aus dem behandelten Aneurysma sowohl bei der oralen Aufsättigung (3 %) als auch bei der intraprozeduralen intravenösen Gabe von Tirofiban, Eptifibatid und Abciximab (2 %) selten [39–43].

Einige Autoren empfehlen, mit dem Einsatz von Flow Divertern nach einer Subarachnoidalblutung eher zuzuwarten und im Subakutstadium (Tag 2–14) zu behandeln, andere favorisieren die sofortige Behandlung im Akutstadium (Tag 1 und 2). Eine Metaanalyse erbrachte keinen Unterschied zwischen früher und späterer Behandlung [44]. Die Reblutungsrate und Komplikationsraten waren niedrig für Blister-Aneurysmen, fusiforme Aneurysmen und Dissektionsaneurysmen und höher für rupturierte sakkuläre Aneurysmen und Riesenaneurysmen [39–44].

Seit kurzem stehen antithrombogen beschichtete Flow Diverters (Pipeline Shield und p64-HPC und p48-HPC) zur Verfügung. Beim Pipeline™ Shield (Medtronic, Dublin, Ireland) werden die Mikrodrähte des geflochtenen Stents mit einem synthetischen Phosphorylcholin- (PC-) Polymer überzogen, welches sich chemisch kovalent an die Mikrodrähte bindet. Die flusskorrigierenden Stents p48 HPC und p64 HPC (Phenox, Bochum, Deutschland) sind mit einem Glykan-basierten hydrophilen Multilayer-Polymer beschichtet, welches Eigenschaften der Glykokalix der Endothelien imitiert und so den Stent hydrophil und weniger thrombogen macht. Eine Reduktion der Thrombogenität ist für beide Produkte im Labor ausführlich bewiesen worden [45–48].

Es existieren bereits Fallserien, die den Einsatz dieser beschichteten Stents bei Patienten im Akutstadium einer Subarachnoidalblutung unter singulärer Thrombozytenaggregationshemmung untersuchten [24, 49–53]. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, zeigen ein geringes Eingriffsrisiko und keine Zunahme thrombembolischer Komplikationen. Unsere ersten Erfahrungen mit antithrombogen beschichteten Flow Divertern in der Akutphase entsprechen diesen Ergebnissen. Aufgrund der bisher noch limitierten Studienlage bleibt die Entscheidung, ob eine duale oder singuläre Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt wird, eine individualisierte, an die klinische Situation angepasste Vorgehensweise [14].

In der Literatur werden flusskorrigierende Stents für die Behandlung von fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen zunehmend als Behandlung der ersten Wahl betrachtet. Die bisherigen Erfahrungen mit antithrombogen beschichteten flusskorrigierenden Stents bei rupturierten fusiformen Aneurysmen und Blister-Aneurysmen deuten darauf hin, dass sich flusskorrigierende Stents auch in der Blutungssituation als primäre Behandlungsstrategie durchsetzen werden.

■ Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Univ.-Prof. Dr. med. Stephan R. Felber



Medizinstudium an der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck, Promotion 1984. Facharzt für Neurologie und Psychiatrie (1991) und Facharzt für diagnostische Radiologie (1997) mit Schwerpunkt Neuroradiologie.

Forschungsaufenthalte am Baylor College in Houston, Texas (1986) und an der Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio (1987), MR-Forschungsabteilung der Fa. Siemens AG (1987) und der Universität Mons in Belgien (1990).

Die neuroradiologische Weiterbildung erfuhr Dr. Felber am Institut für Neuroradiologie Homburg,

Universität des Saarlandes (1992–1993). Zur Weiterbildung auf dem Gebiet der interventionellen Neuroradiologie war Dr. Felber 1998 und von 2000 bis 2002, zuletzt als Oberarzt, an der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Krankenhauses tätig. Vom Oktober 2002 bis Juli 2005 war Dr. Felber ärztlicher Leiter der Arbeitsgruppe Neuroradiologie an der klinischen Abteilung für Radiologie II der Universitätskliniken in Innsbruck. Seit August 2005 ist Dr. Felber Chefarzt des Institutes für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie am Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein in Koblenz.

Die Venia legendi wurde Dr. Felber 1994 für seine Habilitationsschrift zur Magnetresonanztomographie des Hirnstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung der zerebralen Ischämie erteilt. Der Berufstitel Universitätsprofessor wurde Dr. Felber 2008 verliehen.

Seine Publikationsliste umfasst mehr als 50 Buchbeiträge und mehr als 200 wissenschaftliche Beiträge in nationalen und internationalen Fachzeitschriften.

Literatur:

1. Ertman N, Doerfler A, Steinmetz H. Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen – Pathogenese und individualisierte Behandlung. Deutsches Ärzteblatt 2020; 14: 235–42.
2. Van Gijn J, Kerr R, Rinkel G. Subarachnoid hemorrhage. Lancet 2007; 369: 306–18.
3. Steiner T, Juvela S, Unterberg A et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 93–112.
4. Jung KH. New pathophysiological considerations on cerebral aneurysms. Neurointervention 2018; 13: 73–83.
5. Barletta E, Ricci R, Di Guglielmi Silva R et al. Fusiform aneurysms: a review from its pathogenesis to treatment options. Surg Neurol Int 2018; 9: 189.
6. Gonzales A, Narata A, Yilmaz H et al. Blood Blister like aneurysms: Single center experience and systematic literature review. Eur J Radiol 2014; 83: 197–205.
7. Awad A, Mascitelli J, Haroun R et al. Endovascular management of fusiform aneurysms in the posterior circulation: the era of flow diversion. Neurosurg Focus 2017; 42: E14.
8. Natarajan S, Shallwani H, Fennel V et al. Flow diversion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Clin N Am 2017; 28: 375–88.
9. Park S, Yim M, Lee C et al. Intracranial fusiform aneurysms: it's pathogenesis, clinical characteristics and managements. J Korean Neurosurg Soc 2008; 44: 116–23.
10. Debetto S, Compter A, Labeyrie et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of intracranial artery dissection. Lancet Neurol 2015; 14: 640–54.
11. Sacho R, Saliou G, Kostynskyy A et al. Natural history and outcome after treatment of unruptured intradural fusiform aneurysms. Stroke 2014; 45: 3251–6.
12. Mizutani T, Aruga T, Kirino T et al. Recurrent subarachnoid hemorrhage from untreated ruptured vertebralbasilar dissecting aneurysms. Neurosurgery 1995; 46: 905–11.
13. Safavi-Abasi S, Kalani M, Frock B et al. Techniques and outcome of microsurgical management of ruptured and unruptured fusiform cerebral aneurysms. J Neurosurg 2017; 127: 1353–60.

14. Al Matter M, Aguiar Perez M, Hellstern V et al. Flow diversion for treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms. *Clin Neuroradiol* 2020; 30: 835–42.
15. Flemming K, Wiebers D, Brown R et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 207–9.
16. Nasr D, Brinjikji W, Rouchaud A et al. Imaging characteristics of growing and ruptured vertebrobasilar non-saccular and dolichoectatic aneurysms. *Stroke* 2016; 47: 106–12.
17. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: Insight on the mechanism of growth. *Stroke* 2000; 31: 896–900.
18. Mangrum WL, Huston J, Link MJ, et al. Enlarging vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms: frequency, predictors, and clinical outcome of growth. *J Neurosurg* 2005; 102: 72–9.
19. Szikora I, Turany E, Marosfoi M. Evolution of flow diverter endothelialization and thrombus organization in giant fusiform aneurysms after flow diversion: a histopathologic study. *AJNR* 2015; 36: 1716–20.
20. Bhogal P, Aguilar Perez M, Ganslandt O et al. Treatment of posterior circulation non-saccular aneurysms with flow diverters: a single-center experience and review of 56 patients. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 471–81.
21. Desai B, Soldozy S, Desai H et al. Evaluating the safety and efficacy of various endovascular approaches for treatment of infectious intracranial aneurysms: a systematic review. *World Neurosurgery* 2020; 144: 293–8.
22. Dubrovski T, Curless R, Scott G et al. Cerebral aneurysmal arteriopathy in childhood AIDS. *Neurology* 1998; 51: 560–5.
23. Zanaty M, Chalouhi N, Starke R et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysm: A review of the literature and single center experience. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 151643.
24. Manning N, Cheung A, Phillips T, Wenderoth J. Pipeline shield with single antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter experience. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 694–8.
25. Yasargil M. Internal carotid aneurysms, distal medial wall aneurysms and aneurysms of superior wall of internal carotid artery. In: *Microneurosurgery* Vol 2. Thieme, Stuttgart, 1984; 58–89.
26. Peitz G, Sy C, Grandhi R. Endovascular treatment of blister aneurysms. *Neurosurg Focus* 2017; 42: E12.
27. Ishikawa T, Nakamura N, Houkin K, Nomura M. Pathological consideration of a “blister-like” aneurysm at the superior wall of the internal carotid artery: Case report. *Neurosurgery* 1997; 40: 403–6.
28. Meling T. What are treatment options for blister-like aneurysms. *Neurosurg Rev* 2017; 40: 587–93.
29. Peschillo S, Cannirazzo D, Caporlingua A, Missori P. Systematic review and meta-analysis of treatment and outcome of blister-like aneurysms. *AJNR* 2016; 37: 856–61.
30. Chalouhi N, Zanaty M, Tjokmakaris S, et al. Treatment of blister-like aneurysms with the Pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2014; 74: 527–32.
31. Larrabide I, Aguilar M, Morales H, Geers A et al. Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: Relation to aneurysm size and shape. *AJNR* 2013; 34: 816–22.
32. Chancellor B, Nelson P. Cerebral flow diverters and disruptors in 2021: Where do we stand? *Endovasc Today* 2021; 20: 57–64.
33. Kerl H, Boll H, Fiebig T, Figueiredo G et al. Implantation of pipeline flow-diverting stents reduces aneurysm inflow without relevantly affecting static intra-aneurysmal pressure. *Neurosurgery* 2014; 74: 321–34.
34. Schneiders J, Vanbavel E, Majoie C, Ferns S, van den Berg R. A flow diverter stent is not a pressure diverting stent. *AJNR* 2013; 34: E1–E4.
35. Cagnazzo F, DiCarlo D, Capucci M et al. Acutely ruptured intracranial aneurysms treated with flow-diverter stents: a systematic review and meta-analysis. *AJNR* 2018; 39: 1669–75.
36. Madaeli T, Moran C, Cross III D, Kansagra A. Flow diversion in ruptured intracranial aneurysms: A meta-analysis. *AJNR* 2017; 38: 590–5.
37. Piasecki P, Zieciana P, Brzozowski K, Wierzbicki M, Narloch J. Intra-aneurysmal pressure changes during stent-assisted coiling. *PLOS One* 2020; 15: e0233981.
38. Rouchaud A, Brinjikji W, Lanzino G et al. Delayed hemorrhagic complications after flow diversion for intracranial aneurysms: A literature overview. *Neuroradiology* 2016; 58: 171–7.
39. Duman E, Coven I, Yildirim E, Yilmaz C, Pinar HU. Endovascular treatment of wide necked ruptured saccular aneurysms with flow-diverter stent. *Turk Neurosurg* 2017; 27: 362–7.
40. Aydin K, Arat A, Sencer S, et al. Treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with flow diverter SILK stents. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 202–9.
41. Guerrero WR, Ortega-Gutierrez S, Hayakawa M, et al. Endovascular treatment of ruptured vertebrobasilar dissecting aneurysms using flow diversion embolization devices: single-institution experience. *World Neurosurg* 2018; 109: e164–e169.
42. Maus V, Mpotsaris A, Dorn F, et al. The use of flow diverter in ruptured, dissecting intracranial aneurysms of the posterior circulation. *World Neurosurg* 2018; 111: e424–e433.
43. Lin N, Brouillard AM, Keigher KM, et al. Utilization of Pipeline embolization device for treatment of ruptured intracranial aneurysms: US multi-center experience. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 808–15.
44. Dossani R, Patra D, Kosty J et al. Early versus delayed flow diversion for ruptured intracranial aneurysms: A meta-analysis. *World Neurosurg* 2019; 126: 41–52.
45. Marosfoi M, Clarencon F, Langan ET, et al. Acute thrombus formation on phosphorylcholine surface modified flow diverters. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 406–11.
46. Hagen MW, Girdhar G, Wainwright J, et al. Thrombogenicity of flow diverters in an ex vivo shunt model: effect of phosphorylcholine surface modification. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1006–11.
47. Lenz-Habijan T, Bhogal P, Peters M, et al. Hydrophilic stent coating inhibits platelet adhesion on stent surfaces: initial results in vitro. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 1779–85.
48. Martínez Moreno R, Bhogal P, Lenz-Habijan T et al. In vivo canine study of three different coatings applied to p4 flow-diverter stents: initial biocompatibility study. *Eur Radiol Exp* 2019; 3: 3.
49. Lobsien D, Clajus C, Behme D et al. Aneurysm treatment in acute SAH with hydrophilic-coated Flow Diverters under single-antiplatelet therapy: A 3-center experience. *AJNR* 2021; 42: 508–15.
50. Bender M, Zarrin D, Jiang B et al. Aspirin monotherapy in flow diversion of selected internal carotid artery aneurysms. *World Neurosurgery* 2020; 134: 580–3.
51. Bhogal P, Bleise C, Chudyk J et al. The p48_HPC antithrombotic flow diverter: initial human experience using single antiplatelet therapy. *J Int Med Res* 2020; 48: 30060519875805.
52. Guzzardi G, Galbiati A, Stanca C et al. Flow diverter stents with hydrophilic polymer coating for the treatment of acutely ruptured aneurysms using single antiplatelet therapy: Preliminary experience. *Inter Neuroradiol* 2020; 26: 525–31.
53. Aguilar-Perez M, Hellstern V, Al Matter M et al. The p48 flow modulation device with hydrophilic polymer coating (HPC) for the treatment of acutely ruptured aneurysms: early clinical experience using single antiplatelet therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 740–8.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 185 (Teil)

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:** 02/2021.

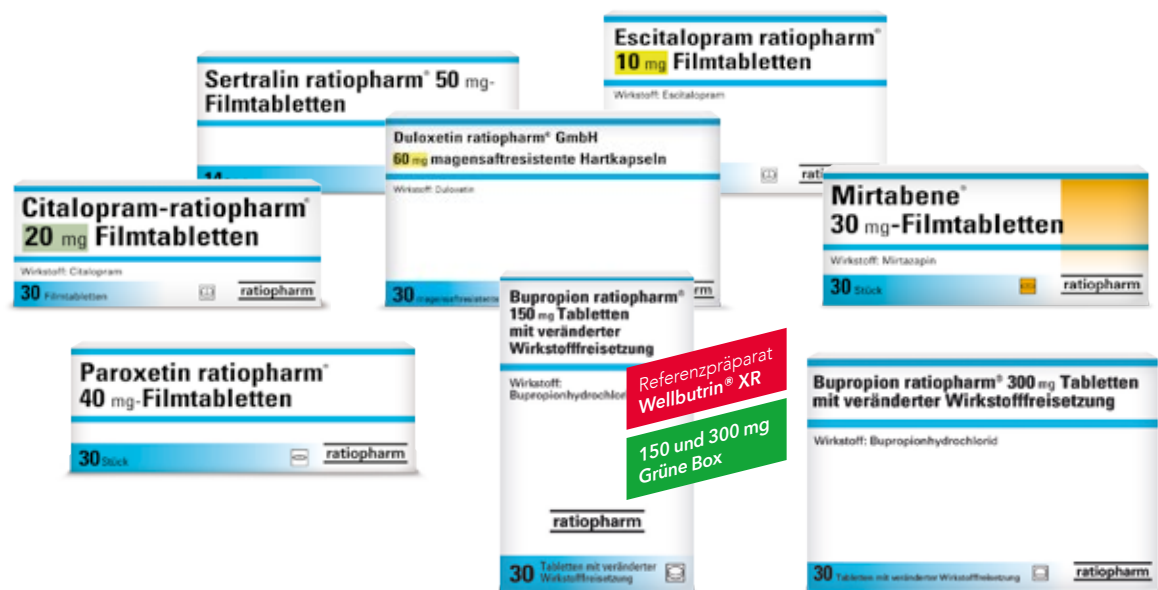
Bupropion ratiopharm 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 300 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert 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 100 mPas, Povidon, Macrogol. Zweiter Überzug: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (enthält Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol, Triethylcitrat. **Druckmittel (schwarz):** Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blister: OPA/Alu/PVC-Alu Blister enthält 7, 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:** 07/2021. **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 Seite 191



Vielfältig wie Ihre PatientInnen

Antidepressiva von ratiopharm



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

ratiopharm

eine Marke von
teva

Depressionen und Angstzustände im Klimakterium*

M. Birkhäuser

Kurzfassung: Frauen besitzen in jedem Alter eine höhere Inzidenz für Depressionen als Männer. Die lebenslängliche Prävalenz von depressiven Störungen ist bei Frauen doppelt so hoch und erreicht 18–21 %. Die menopausale Übergangszeit ist ein „Fenster mit erhöhter Verletzlichkeit“ und kann eine depressive Verstimmung auslösen. Deren Wahrscheinlichkeit ist in der menopausalen Übergangszeit 1,5–4-mal höher als in der Prämenopause, vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen und zusätzlichen Risikofaktoren für Stimmungsveränderungen und Depression. Dies wird bei klimakterischen Frauen immer noch unterschätzt. Von Hausärzten und Gynäkologen sollte aktiv danach gesucht werden.

Östrogene modulieren wie SSRI/SNRI und Antidepressiva den Stoffwechsel von Serotonin und Noradrenalin und beeinflussen Stimmungslage, mentale Funktionen und Kognition. In der menopausalen Übergangszeit kann eine Östrogen- oder Antidepressiva-Therapie Stimmungslage, Angstzustände und depressive Symptome verbessern. Bei peri- und früh-postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen kön-

nen Östrogene als Therapie der ersten Wahl für depressive Störungen eingestuft werden. Dagegen verbessern Östrogene Depressionen in der späten Postmenopause nicht mehr. Bei depressiven älteren postmenopausalen Frauen ohne Wallungen bleiben SSRI/SNRI und Antidepressiva das Mittel der ersten Wahl.

Jede pharmakologische Behandlung muss immer in ein globales therapeutisches Konzept eingebettet werden. Oft gehören dazu neben anderen Maßnahmen eine Psychotherapie und soziale Korrekturen.

Abstract: Climacteric depression and anxiety.

Women of all ages have a higher incidence of depression than men. The lifetime prevalence of depressive disorders in women is twice the prevalence in males and amounts to 18–21 %. The menopausal transition is a “window of increased vulnerability” and might trigger a depressive disorder. In this period, the risk to get depressive is 1.5–4 times higher than in the premenopause, particularly in women suffering from vasomotor symptoms and presenting

additional risk factors for mood disorders and depression. Depression in climacteric women is still underestimated and has to be actively looked for by family doctors and gynaecologists.

Estrogens modulate the metabolism of serotonin and noradrenalin, as do SSRI / SNRI and anti-depressants, and influence therefore mood, mental function and cognition. In the menopausal transition, there is suggestive evidence that estrogen therapy can improve mood, anxiety and depression. In peri- and early postmenopausal women with climacteric vasomotor symptoms, estrogens might be considered as a first-line treatment for depressive symptoms. However, estrogens do not improve depression in the late postmenopause. In depressed elderly postmenopausal women without hot flushes, SSRI/SNRI and antidepressants remain the first-line treatment.

Each pharmacological treatment should always be embedded in a global therapeutic concept including among others frequently psychotherapy and social measures. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (4): 186–91.**

■ Einführung

Depressive Störungen sind der zweithäufigste Grund, einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen. Die lebenslängliche Prävalenz von Depressionen beträgt bei Frauen 18–21 %. Ihre Inzidenz ist in allen Altersstufen um 1,5–4-mal höher als bei Männern (Tab. 1) [1–5]. In der Peri- und frühen Postmenopause besitzen Frauen ein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen [6–8]. Ein Drittel erlebt ihre erste depressive Episode in der menopausalen Übergangszeit [9–11]. Trotzdem wird die Häufigkeit einer Depression bei klimakterischen Frauen immer noch unterschätzt. Ein Routine-Screening für depressive Störungen und unbegründete Angstzustände ist in dieser Risikogruppe daher bei hausärztlichen Kontrollen und bei der gynäkologischen Jahreskontrolle angezeigt und für eine rechtzeitige und effektive Behandlung entscheidend.

Emil Kraepelin [12], Paul Julius Möbius und Eugen Bleuler hatten seit dem Ende des 19. Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen Endokrinium und Psyche postuliert. Mitte des 20. Jahrhunderts ging Manfred Bleuler von einer kausalen Beziehung zwischen dem Endokrinium und bestimmten psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen aus [13, 14]. Die Begriffe „Involutionen-Melancholie“ und „endokrine Depression“ wurden geprägt. Dennoch kam es zum Thema „Psychiatrie und Endokrinologie“ lange zu keinem Konsens.

Klimakterische Frauen mit depressiven Symptomen geben in ihrer Anamnese häufig frühere depressive Episoden, ein prämenstruelles Syndrom oder eine Wochenbettdepression an [6, 15–17]. Außer im Klimakterium treten Depressionen bei Frauen gehäuft auch in anderen endokrin instabilen Lebensphasen auf, wozu vor allem Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum gehören. Bei Frauen spielen bestimmte psycho-soziale Risikofaktoren (Tab. 2) und körperliche Gesundheitsprobleme eine größere Rolle als bei Männern. Depressive Frauen leiden mehr an Angstzuständen und Somatisierungserscheinungen und sind häufiger hospitalisiert als depressive Männer.

Im Folgenden werden schwere depressive Störungen („major depressive disorder“, MDD) und andere depressive Verstimmungen nicht getrennt behandelt, da diese Definitionen auch in der diesem Übersichtsartikel zugrunde liegenden Literatur zur Rolle der Östrogene bei depressiven Störungen nicht konsequent berücksichtigt werden.

■ Wirkung der Östrogene auf die Stimmungslage

Östrogenen kommt eine wichtige Rolle in der zentralnervösen Regulation zu [23–26]. Sie besitzen eine neuroprotektive Wirkung, fördern Synapsenbildung und Vernetzung und modulieren die Expression und Sekretion von Neurotransmittern. Ihre Wirkung erfolgt genomisch und nicht-genomisch [23]. Östrogene sind über Neurotransmitter nicht nur bei der Thermoregulation und an vasomotorischen Symptomen beteiligt, sondern beeinflussen auch maßgeblich Gedächtnis, Kognition und Stimmungslage. In den Gehirnregionen, die dafür entscheidend sind, vermehren Östrogene die Dichte der Serotonin-Rezeptoren und modulieren die dopaminergen, serotonergen, cholinergen und glutaminergen Systeme.

*Zweitabdruck aus Therapeutische Umschau 2021; 78 (8): 427–34. © 2021. Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe Verlags, Bern.

Aus der Universität Bern

Korrespondenzadresse: Prof. em. Dr. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@bluewin.ch

Tabelle 1: Unterschiedliche Häufigkeit und Manifestation von Depression bei Männern und Frauen (n = 557 unipolare und bipolare II Depressionen)(nach [13]).

	f : m
Verhältnis Frauen zu Männern global = Life-time Inzidenz endogener Depressionen bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern (n = 557 unipolare und bipolare II Depressionen [1])	2 : 1
Vorkommen der verschiedenen klinischen Formen der Depression bei Frauen	
– Nach der Korrektur für Partnerschaft und für den Beschäftigungsgrad ergeben sich für die verschiedenen Typen der Depression folgende Unterschiede (n = 557 Personen [2])	
○ Unipolare Depressionen	4 : 1
○ 1. depress. Episode bipolar I	2 : 1
○ 1. depress. Episode bipolar II	1 : 1
○ Kein Unterschied bei: Alter bei Beginn, psychotische Symptome, Suizidversuche, Chronizität	1 : 1
– Mehr Frauen als Männer leiden dabei unter Ängstlichkeit und Somatisierungen.	
– Hospitalisierungen sind bei Frauen häufiger als bei Männern	

Beobachtungen bei der Ratte und beim Primaten [27–32] sprechen für die Annahme, dass ein Mangel von Sexualsteroiden an der Entstehung von psychischen Erkrankungen beteiligt sein könnte. Bei Ratten löst eine Kastration depressions- und angstähnliche Symptome aus, umgekehrt hat eine Östrogen-gabe eine kognitiv günstige Wirkung [27–29]. Mit Östrogenen substituierte Primaten, deren Alter demjenigen von Frauen in der Peri- und der frühen Postmenopause entsprach, zeigten ein besseres neuropsychologisches Verhalten als Kontrolltiere unter Placebo. Sie wiesen weniger depressionsähnliche Symptome auf und hatten eine bessere Gedächtnisfunktion [31, 32].

■ Das klimakterische Fenster der erhöhten emotionalen Verletzlichkeit („window of increased vulnerability“)

Aus den obigen experimentellen Beobachtungen und soliden neueren Longitudinalstudien bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause [20, 33–48] kann geschlossen werden, dass die endokrin instabile Lebensphase der menopausalen Übergangszeit zu psychischen Veränderungen bis hin zu depressiven Störungen und Angstzuständen führen kann. Vor allem fünf neuere prospektive longitudinale Studien aus den USA [36, 41, 43–45] und Australien [20, 47, 48] bestätigen den Zusammenhang zwischen depressiven Störungen, Angstzuständen und Menopause. Diese Studien wurden mit standardisierter interviewbasierter Beurteilung der Depressivität durchgeführt. Durch regelmäßige Hormonbestimmungen konnten die verschiedenen Phasen der menopausalen Übergangszeit endokrin klar definiert werden. Die Studienresultate belegen übereinstimmend, dass depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit gehäuft auftreten. Ihre Wahrscheinlichkeit ist in dieser Lebensphase 1,5–4-mal (im Mittel um ca. 30 %; Tab. 3) höher als in der Prämenopause. Im „Melbourne Women’s Mid-Life Health Project“ [48] ist eine Abnahme der Östradiol-Spiegel über zwei Jahre der stärkste Risiko-Faktor für depressive

Tabelle 2: Risikofaktoren für depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit. Nach [1, 5, 18–22].

Persönliche Risikofaktoren:

- Alter
- Depressionen oder prämenstruelles Syndrom in der Anamnese
- Geringes Selbstwertgefühl
- Schwierigkeiten in der eigenen Ehe/Partnerschaft
- Schlechte sozio-ökonomische Situation
- Beruf
- Beschäftigungsgrad
- Kürzliche Stressperioden
- Sexueller Missbrauch während Kindheit
- Nicht-Akzeptieren des eigenen Älterwerdens

Äußere nicht-hormonelle Risikofaktoren für eine depressive Störung in der menopausalen Übergangszeit:

- Älterwerden der Eltern mit zunehmender Abhängigkeit
- Tod eines Elternteiles, einer anderen nahe stehenden Person
- Verlust des Partners durch Tod, Trennung oder Scheidung
- Fehlen eines sozialen Netzes und des sozialen Getragen-Seins
- Schwierigkeiten erwachsener Kinder mit ihrer Ausbildung oder in ihrer Partnerschaft/Ehe
- Krankheit
- Hohe Arbeitslast, Bedrohung oder Verlust des Arbeitsplatzes
- Leistungsabfall bei Übermüdung als Folge vasomotorischer Instabilität und von Schlafproblemen
- Ökonomische Schwierigkeiten

Partnerschafts-spezifische Faktoren

Unter Einbezug der Partnerschaft und des Beschäftigungsgrades ergibt sich folgende unterschiedliche Inzidenz (n = 2599) [16]:

– Unverheiratet : verheiratet	2 : 1
– Weiblich : männlich (w : m)	1,7 : 1
– Arbeitslos mit geregelter Arbeit	1,7 : 1
– Verwitwet mit geregelter Arbeit:	1 : 1,2

Symptome (Odds Ratio [OR]: 3,41; 95%-CI: 1,24–9,36; p = 0,02; korrigiert für Depression bei Studieneinschluss, Alter und BMI). Das im Klimakterium erhöhte Risiko für depressive Verstimmungen korreliert mit den Östradiol-Spiegeln.

Peri- und frühe Postmenopause sind somit ein „Fenster der erhöhten (emotionalen) Verletzlichkeit“ („window of increased vulnerability“) für depressive Störungen, grundlose Angstzustände und Stimmungsveränderungen. Solche „Fenster erhöhter Verletzlichkeit“ bilden auch andere endokrin instabile Phasen wie Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum. In der menopausalen Übergangszeit treten depressive Symptome und Angstzustände gehäuft bei Frauen auf, die an vasomotorischen Symptomen und Schlafstörungen leiden [49–54]. Von depressiven Stimmungsveränderungen sind vermehrt Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren betroffen. Wallungen fördern zusammen mit depressiven Symptomen wiederum das Auftreten von Schlafstörungen [55, 56]. Das „Melbourne Women’s Mid-Life Health Project“ [21, 48] und andere Studien zeigen, dass die negativen Folgen äußerer Ereignisse wie Krankheit oder Todesfall in der nahen Familie oder psychosoziale Stressoren (insbesondere Partner- oder Familienprobleme) den ungünstigen Einfluss der menopausalen Übergangszeit auf die Stimmungslage potenzieren (Tab. 2).

Tabelle 3: „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“: Erhöhtes Risiko für depressive Störungen in der menopausalen Übergangszeit (prospektive endokrin kontrollierte Longitudinalstudien).

	Odds Ratio (95% Vertrauensintervall)
Penn Ovarian Aging Study (2004) [45] (alle Probanden)	2,89 (1,29–0,45)
Penn Ovarian Aging Study (2006) [33] (keine Anamnese für Depression bei Studieneinschluss)	
– hohe CES-D* Scores (> 16)	4,29 (2,39–7,72)
– Diagnose von depress. Störung	2,50 (1,25–5,02)
Harvard Study of Moods and Cycles (2002) [34–36] (alle Probanden)	1,77 (1,22–2,57)
Harvard Study of Moods and Cycles (2006) [36] (keine Anamnese für Depression bei Studieneinschluss)	1,8 (1,03–3,20)
Study of Women Across the Nation (2007) [37–40] (späte Perimenopause)	1,71 (1,27–2,30)

*Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)

Eine depressive Erkrankung wird im Klimakterium vermehrt bei Frauen ausgelöst, bei denen anamnestisch ein prämenstruelles Syndrom, eine Wochenbettdepression, eine Depression nicht-endokriner Ursache, eine vorbestehende Dysphorie oder affektive Störungen vorliegen. Zu den Risikofaktoren gehören zudem ein geringes Selbstwertgefühl, eine negative Einstellung zur Menopause, Verlust einer nahestehenden Person außerhalb der Familie, Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, ökonomische Engpässe oder Stellenlosigkeit (Tab. 2). Eine anhaltende Depressivität steigert die allgemeine Morbidität und die kardiovaskuläre und totale Mortalität. Vor allem dank dieser Studien wurde die menopausale Übergangszeit mit ihrem fluktuierenden progressiven Abfall von Östradiol als unabhängiger Risikofaktor für depressive Störungen bei Frauen im mittleren Lebensalter anerkannt [24, 43, 57–59]. Untersuchungen bei Frauen nach bilateraler Oophorektomie bestätigen die im Klimakterium erhobenen Beobachtungen, indem beidseits ovariektomierte Frauen signifikant häufiger unter Depressionen und Angstzuständen leiden als gleichaltrige nicht operierte Frauen [60].

■ Behandlung klimakterischer depressiver Störungen und Angstzustände

Die Hauptsäulen der medikamentösen antidepressiven Therapie sind bei der peri- und postmenopausalen Frau die Gabe von Östrogenen und die Behandlung mit Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRIs), selektivem Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRIs) und Antidepressiva. Die Korrelation zwischen peri- und früher Postmenopause einerseits und Depressionen andererseits hat praktische Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen: Fenster mit erhöhter Verletzlichkeit sind beim Auftreten von Verstimmungszuständen, Angststörungen und Depressionen gleichzeitig auch günstige Fenster für eine Östrogengabe. In der Regel sollte in der Peri- und der frühen Postmenopause bei Frauen mit depressiver Verstimmung und gleichzeitigen vasomotorischen Symptomen zunächst mit der

Gabe von Östradiol begonnen werden. In die Erwägungen zum Behandlungsplan sind immer auch psychotherapeutische und soziale Maßnahmen mit einzubeziehen. Dazu gehören Einzel- und Paartherapie, Berücksichtigung von sozialem Umfeld und Arbeitsplatz, Sexualtherapie etc.

■ Gabe von Östradiol in der Peri- und der frühen Postmenopause

Behandlung von Depressionen

Experimentelle, epidemiologische und klinische Daten weisen auf die therapeutische Möglichkeit hin, mit Östradiol das endokrine Milieu zu stabilisieren und damit depressive Symptome zu behandeln oder zu verhindern. Vor 25 Jahren bestätigte eine erste Metaanalyse [61], dass eine Östrogengabe eine depressive Verstimmung signifikant verbessert (Mittelwert $d = 0,69$; $p = 0,0001$) und dass eine Östrogen-Androgen-Kombination eine stärkere Wirkung auf Depressionen besitzt als Östrogene allein (Mittelwert $d = 1,37$; $p = 0,003$) (d -Wert = 0,00: keine Wirkung; je höher der d -Wert, desto besser die Wirkung). Im gleichen Jahr zeigte John Studd, dass eine Östrogenbehandlung depressive Symptome bei klimakterischen Frauen erfolgreich behandelt [62]. Ein RCT [63] und mehrere andere Studien [63–69] bestätigten diese Beobachtungen. Sie stimmten darin überein, dass eine Östrogentherapie vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden im „Fenster der erhöhten Vulnerabilität“ der Peri- und frühen Postmenopause aggressives Verhalten senkt und affektive Störungen, Verstimmungszustände, depressive Symptome und Angstzustände verbessert.

Die vom National Institute for Aging (NIA) 2010 organisierte „Conference on Depressive Symptoms and Cognitive Complaints in the Menopausal Transition“ [67] kommt zum Schluss, dass eine Östradiol-Gabe in der Peri- und der frühen Postmenopause eine antidepressive Wirkung besitzen kann, vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden. Es setzte sich die Meinung durch, dass im Klimakterium bei depressiven Symptomen auf Grund der pathophysiologischen Mechanismen vor der Gabe von Psychopharmaka eine gezielte Behandlung mit Östrogenen einzuleiten ist. Östrogene senken wiederum gleichzeitig mit den depressiven Symptomen typische klimakterische Beschwerden, insbesondere Wallungen und Schlafprobleme. Die Östradiol-Dosierung entspricht zur Behandlung von depressiver Verstimmung derjenigen bei vasomotorischen Beschwerden.

Eine Östrogengabe muss bei depressiven Symptomen und Angststörungen wegen deren meist multifaktoriellen Ursachen immer in ein ganzheitliches Behandlungskonzept integriert sein [70], zu dem auch die Psychotherapie gehört. Ein brusker Abbruch der Östrogengabe kann bei zuvor depressiven Frauen zu einem Rückfall führen, deren Wiederaufnahme zu einer erneuten Besserung.

Fälle mit Suizidalität sind immer sofort einem Psychiater zu überweisen.

Prävention von Depressionen

Umgekehrt wurde gezeigt, dass Frauen unter regelmäßiger Östrogeneinnahme ein signifikant niedrigeres Risiko besitzen, an depressiven Symptomen zu erkranken als gleichaltrige Frauen ohne Östrogenbehandlung (OR: 0,7; CI 0,5–0,9; $p = 0,01$) [71].

Peroral oder transdermal?

Die ersten Arbeiten waren mit peroralem Östrogen durchgeführt worden, aber schon früh erwiesen sich auch transdermale Östrogen-Präparate als wirksam [72, 73]. Eine Ausnahme bildet der KEEPS-Trial, ein neuerer RCT über 4 Jahre, wo nur der perorale Arm signifikant wirksamer als Placebo war, nicht aber der transdermale [74]. Alle anderen Beobachtungen [63, 65, 69, 72, 73, 75, 76] stimmen darin überein, dass transdermales Östradiol der peroralen Gabe überlegen oder zumindest gleich wirksam ist wie diese.

Die Bedeutung der Gestagenkomponente

Im Gegensatz zur Gabe von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) allein zeigte eine Pilotstudie (ein RCT über vier Monate) unter der kombinierten Verabreichung von CEE (0,6 mg/Tag) und MPA bei Frauen zwischen 45–55 Jahren keine Wirkung auf die Stimmungslage [77]. Diese Daten stimmen mit anderen Beobachtungen [77–79] und einer prospektiven placebokontrollierten Studie [80] überein, die gezeigt hatten, dass MPA und zum Teil auch perorales Norethisteronacetat (NETA) bei postmenopausalen Frauen den mental-tonisch günstigen Effekt einer alleinigen Östrogen-Gabe auf die Stimmungslage neutralisieren kann. Für mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron oder transdermales NETA sind keine negativen Auswirkungen auf den günstigen Östrogeneffekt bei depressiven Symptomen bekannt.

Potenzierender Effekt von Östrogenen auf Antidepressiva

Östrogene können die Wirkung von Antidepressiva potenzieren [81–83]. Sie modulieren den Stoffwechsel von Noradrenalin und Serotonin ähnlich wie manche Antidepressiva und führen zu einer Zunahme der adrenergen und serotonergen Aktivität. In einem doppelblinden RCT bei 358 depressiven postmenopausalen Frauen [82] resultierte die Kombination von Östrogen und Fluoxetin in einer signifikant stärkeren Besserung des eingesetzten Depressions-Scores (HAM-D) als die Kombination von Östrogen und Placebo ($p = 0,015$) oder von Fluoxetin allein. Je höher die Serum-Östradiolwerte, desto besser ist die klinische Antwort auf SSRIs und SNRIs. SSRI/ SNRI reduzieren gleichzeitig vasomotorische Symptome.

Kombination von Östrogenen mit einem Androgen

Wie bereits oben erwähnt, besitzt eine Östrogen-Androgen-Kombination eine signifikant stärkere Wirkung auf depressive Symptome als eine alleinige Östrogengabe [61, 84, 85]. Eine Östrogen-Androgen-Kombination mag bei depressiven Frauen mit hormonell bedingtem Libido-Verlust eine günstige Wirkung besitzen, doch muss mit einer unerwünschten Androgenisierung gerechnet werden.

Gabe von DHEA

DHEA ist eine Vorstufe von Östradiol und Testosteron. DHEA sinkt mit zunehmendem Alter langsam-progressiv ab. Es besitzt eine neuroendokrine Aktivität auf die Stimmungslage und die Kognition [25]. DHEA könnte daher bei der Behandlung depressiver Symptome im Klimakterium eine Rolle spielen. Leider liegen dazu erst wenige Daten vor. In einer placebokontrollierten Studie [86] wurde 22 Personen (davon zehn Frauen) über sechs Wochen DHEA (30–90 mg/Tag) oder Pla-

cebo verabreicht. Im Gegensatz zur Placebo-Gruppe zeigte die DHEA-Gruppe unabhängig vom Geschlecht eine signifikante Verbesserung der Stimmungslage. Zurzeit ist noch keine Behandlungsempfehlung möglich.

■ Gabe von Östradiol in der späteren Postmenopause

Studien mit Östrogenen bei depressiven Frauen ohne Wallungen in der späteren Postmenopause zeigen keine Wirkung auf die depressive Symptomatik [87–89]. Somit sind Östrogene bei Frauen ohne vasomotorische Symptome jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ nicht mehr auf depressive Symptome wirksam. Diese Patientinnen müssen mit Psychopharmaka behandelt werden.

■ Schlussfolgerungen

Frauen haben über das ganze Leben gesehen ein rund doppelt so hohes Risiko für Depressionen als Männer (Tab. 1). Das Klimakterium ist heute als unabhängiger Risikofaktor für depressive Störungen bei Frauen im mittleren Lebensalter anerkannt. Die Peri- und die frühe Postmenopause stellt durch ihre endokrine Instabilität wie Pubertät, Schwangerschaft und Postpartum ein „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“ („window of vulnerability“) für depressive Störungen dar. In diesem Fenster kann der Östrogenabfall vor allem bei klimakterischen Frauen mit entsprechender familiärer Veranlagung oder mit Risikofaktoren (Tab. 2), wozu auch Wochenbettdepressionen oder ein prämenstruelles Syndrom gehören, depressive Störungen und Angstsymptome auslösen. Betroffen sind vor allem Frauen mit vasomotorischen Symptomen und Schlafstörungen. In der menopausalen Übergangszeit ist das Risiko für depressive Störungen im Mittel rund 30 % höher als in der Prämenopause (Tab. 3).

Dieses „Fenster der erhöhten Vulnerabilität“ ist im Klimakterium gleichzeitig ein „window of opportunity“ für den Einsatz von Östradiol. Östrogene modulieren wie SSRIs und SNRIs über ihre Rezeptoren im Zentralnervensystem den Stoffwechsel von Serotonin und Noradrenalin und können somit Stimmungslage, Kognition und mentale Funktionen beeinflussen. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass eine Östrogengabe Stimmungslage, Angstzustände und Depressionen vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen signifikant bessern kann. Deshalb kann bei klimakterischen Frauen mit depressiven Symptomen und Wallungen gleich wie bei jüngeren Frauen nach bilateraler Oophorektomie eine Östrogenbehandlung als Therapie der ersten Wahl angesehen werden. Umgekehrt leiden klimakterische Frauen unter kontinuierlicher Östradioleinnahme (ERT) signifikant weniger unter depressiven Symptomen als Frauen ohne ERT.

Die antidepressive Wirkung von Östradiol scheint transdermal größer zu sein als peroral. Gestagene wie MPA können die erwünschte antidepressive Wirkung von Östrogenen hemmen oder blockieren. Für mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron und transdermales NETA ist dies nicht bekannt. Bei Frauen mit Wallungen potenzieren Östrogene durch eine Steigerung der Serotonin-Aktivität synergistisch die Wirkung von SSRI/SNRI.

Wird von Frauen mit Wallungen eine Hormonbehandlung abgelehnt oder bestehen Kontraindikationen für eine Östrogengabe, so empfiehlt sich bei depressiven Störungen als Alternative der Einsatz von SSRIs/SNRIs, da diese zugleich die vasomotorischen Symptome reduzieren. Eine Therapie von Schlafstörungen führt unabhängig vom Menopausenstatus auch zu einer Besserung der depressiven Symptomatik.

Bei postmenopausalen Frauen ohne Wallungen jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ besitzen Östrogene auf depressive Symptome keine präventive oder therapeutische Wirkung mehr. Als Faustregel sollten deshalb depressive Störungen bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen in der Peri- und frühen Postmenopause primär mit Östrogenen, bei Frauen ohne Wallungen in der späteren Postmenopause mit SSRIs, SNRIs oder Antidepressiva behandelt werden.

Bei klimakterischen Frauen ist ein aktives Screening für depressive Störungen und unbegründete Angstzustände bei hausärztlichen und gynäkologischen Kontrollen schon deshalb indiziert, weil psychische Erkrankungen und damit depressive Symptome auch heute noch bei vielen Menschen „tabu“ sind und von ihnen oft nicht spontan angesprochen werden. Eine frühe Diagnosestellung ist für eine rechtzeitige und effektive Behandlung entscheidend. Schwere Depressionen und depressive Störungen, die auf Östrogene nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sollten außer bei entsprechender Zusatzausbildung einem Psychiater überwiesen werden. Depressive Störungen mit Suizidalität gehören immer in die Hände eines Psychiaters.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur

- Benazzi F. Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 280–3.
- Benazzi F. Gender differences in bipolar II and unipolar depressed outpatients: a 557-case study. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 55–9.
- Garcia-Alvarez R. Epidemiology of depression in Latin America. *Psychopathology* 1986; 19 (Suppl 2): 22–5.
- Weissman MM, Bland R, Joyce RP et al. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 1993; 29: 77–84.
- Desai HD, Jann MW. Major Depression in women: a review of the literature. *J Arm Pharm Assoc* 2000; 40: 525–37.
- Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 3: 243–9.
- Clayton AH, Ninan PT. Depression or Menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2010; 12: PCC.08r00747.
- Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007; 10: 448–65.
- Ayubi-Moak I, Parry BL. Psychiatric aspects of menopause. In: Kornstein SG, Clayton AH (eds). *Women's mental health: a comprehensive textbook*. Guilford, New York, 2002; 132–43.
- Tam LW, Stucky V, Hanson RE, Parry BL. Prevalence of depression in menopause: a pilot study. *Arch Women's Ment Health* 1999; 2: 175–81.
- Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 23–7.
- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6. Auflage. Barth; Leipzig, 1899.
- Bleuler M. *Psychiatrie und Endokrinologie. Geschichte ihrer Beziehung in den letzten 30 Jahren*. Acta Psychiatr Scand 1965; 41: 411–8.
- Bleuler M. *Endokrinologie und Psychiatrie*. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1953; 71: 360–71.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 960–6.
- Studd J. Severe premenstrual syndrome and bipolar disorder: a tragic confusion. *Menopause Int* 2012; 18: 82–6.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223–32.
- Gutiérrez-Lobos K, Wölfl G, Scherer M, Anderer P, Schmidl-Mohl B. The gender gap in depression reconsidered: the influence of marital and employment status on the female / male ratio of treated incidence rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 202–10.
- Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynaecol* 1999; 180: 319–24.
- Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Leher P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563–8.
- Dennerstein L, Leher P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685–91.
- Orth U, Robins RW, Trzesniewski KH, Maes J, Schmitt M. Low self-esteem is a risk factor for depressive symptoms from young adulthood to old age. *J Abnorm Psychol* 2009; 118: 472–8.
- McEwen BS. Invited review: Estrogen effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2785–801.
- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *J Womens Health (Larchmt)* 2019; 28: 117–34.
- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215.
- Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 97–104.
- Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 909–16.
- Walf AA, Frye CA. Effects of two estradiol regimens on anxiety and depressive behaviors and trophic effects in peripheral tissues in a rodent model. *Gen Med* 2009; 6: 300–11.
- Romano-Torres M, Fernandez-Guasti A. Estradiol valerate elicits antidepressant-like effects in middle-aged female rats under chronic mild stress. *Behav Pharmacol* 2010; 21: 104–11.
- Récamier-Carballo S, Estrada-Camarena E, Reyes R, Fernandez-Guasti A. Synergistic effect of estradiol and fluoxetine in young adult and middle-aged female rats in two models of experimental depression. *Behav Brain Res* 2012; 233: 351–8.
- Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Symposium: estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 2006; 26: 10332–48.
- Sanchez RL, Reddy AP, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of the midbrain CRF and UCN systems in Macaques. *Neuroscience* 2010; 171: 893–909.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 29–36.
- Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Prevalence and pre-dictors of depressive symptoms in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 418–24.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267–72.
- Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 609–25.
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 598–607.
- Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011; 41: 1879–88.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 223–32.
- Ryan J, Burger H, Szeoke C. A prospective study of the association between endogenous hormones, and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509–17.
- Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatr* 2014; 71: 36–43.
- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238–44.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62–70.
- Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002; 42: 195–200.
- Dennerstein L, Leher P, Koochaki PE, Graziottin A, Leiblum S, Alexander JL. A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20–70 years. *Menopause* 2007; 14: 688–96.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351–8.
- Zeleke B, Bell RJ, Billah B, Davis S. Vasomotor symptoms are associated with depressive symptoms in community-dwelling older women. *Menopause* 2017; 24: 1365–71.
- Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014; 77: 111–7.
- Birkhaeuser M. Depression, anxiety and somatic symptoms in peri- and postmenopausal women. *Menopause Live* (22 April, 2013), verfügbar unter: <https://www.imsociety.org/2013/04/22/depression-anxiety-and-somatic-symptoms-in-peri-and-postmenopausal-women/>.

52. Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, et al. Associations among depression, anxiety and somatic symptoms in peri- and postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 1007–13.
53. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
54. Freeman EW, Sammel MD, Hui Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009; 16: 728–34.
55. Zervas IM, Lambrinouaki I, Spyropoulou AC, Koundi KL, Voussoura E, Tzavara C, et al. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia. *Menopause* 2009; 16: 837–42.
56. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JC. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009; 62: 184–9.
57. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1842–6.
58. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 90–8.
59. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 3–17.
60. Rocca WR, Grossardt BR, Geda YE. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15: 1050–9.
61. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood (published erratum appears in *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 655). *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212.
62. Studd J. Depression and the menopause. Oestrogens improve symptoms in some middle aged women. *BMJ* 1997; 314: 977–8.
63. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414–20.
64. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529–34.
65. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1519–22.
66. Dennerstein L, Soares CN. The unique challenges of managing depression in mid-life women. *World Psychiatry* 2008; 7: 137–42.
67. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, et al. Summary of the NIA-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010; 17: 815–22.
68. Soares CN, Prouty J, Born L, Steiner M. Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectr* 2005; 10: 489–97.
69. Schmidt PJ, Rubinow DR. Sex hormones and mood in the perimenopause. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 70–85.
70. Dennerstein L, Leher P, Guthrie JR, Burger HG. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause* 2007; 14: 53–62.
71. Whooley MA, Deborah Grady D, Caule JA. Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 535–41.
72. de Lignières B, Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4: 67–72.
73. Birkhauser M. Long-term substitution with combined transdermal hormone therapy: efficacy in the control of postmenopausal somatic and psychological symptoms. In: Abstract Volume 6th International Congress on the Menopause, Bangkok, 1990; 29: 10–2.
74. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001833206.
75. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging* 2003; 20: 85–100.
76. Birkhäuser M. Depression und Östrogene. Besteht eine kausale Beziehung? *Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 8: 82–8.
77. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.
78. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299–314.
79. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; 15: 848–56.
80. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336–43.
81. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774–80.
82. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 97–106.
83. Morgan ML, Rapkin AJ, Biggio G, Serra M, Pisu MG, Rasgon N. Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 91–8.
84. Amsterdam J, Garcia-España F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999; 55: 11–7.
85. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 177–87.
86. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 311–8.
87. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–7.
88. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
89. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406–12.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 185 (Fortsetzung von Seite 184)

Citalopram ratiopharm 10 mg und 20 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Citalopram-ratiopharm 10 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Citalopram (als Hydrobromid). *Citalopram-ratiopharm 20 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Hydrobromid).

Anwendungsgebiete: Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). In einigen Fällen ähneln die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram ratiopharm darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram ratiopharm begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder vererbten langem QT-Intervall-Syndrom kontraindiziert. Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva; Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. ATC-Code: N06A B04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Mannitol; Mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose; Macrogol 6000; Titandioxid (E 171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Die Filmtabletten sind in PVC/PVDC/Al-Blistern in Packungsgrößen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Stück verfügbar, 100 x 1 Einzeldosis-Bliester, HPDE - Tablettenbehältnisse mit einem wider verschließbaren LDPE-Deckel mit 250 und 500 Filmtabletten. HPDE - Tablettenbehältnisse mit einem wider verschließbaren PP-Deckel mit 100 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, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **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.**

Fortsetzung Seite 194

■ Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase-3, electrical dose-controlled trial

Wilbrink LA et al. *Lancet Neurology* 2021; 20: 515–25.

Abstract

Background: Occipital nerve stimulation (ONS) has shown promising results in small uncontrolled trials in patients with medically intractable chronic cluster headache (MICCH). We aimed to establish whether ONS could serve as an effective treatment for patients with MICCH.

Methods: The ONS in MICCH (ICON) study is an investigator-initiated, international, multicentre, randomised, double-blind, phase-3, electrical dose-controlled clinical trial. The study took place at four hospitals in the Netherlands, one hospital in Belgium, one in Germany, and one in Hungary. After 12 weeks' baseline observation, patients with MICCH, at least four attacks per week, and history of being non-responsive to at least three standard preventive drugs, were randomly allocated (at a 1:1 ratio using a computer-generated permuted block) to 24 weeks of occipital nerve stimulation at either 100% or 30% of the individually determined range between paraesthesia threshold and near discomfort (double-blind study phase). Because ONS causes paraesthesia, preventing masked comparison versus placebo, we compared high-intensity versus low-intensity ONS, which are hypothesised to cause similar paraesthesia, but with different efficacy.

In weeks 25–48, participants received individually optimised open-label ONS. The primary outcome was the weekly mean attack frequency in weeks 21–24 compared with baseline across all patients and, if a decrease was shown, to show a group-wise difference. The trial is closed to recruitment (ClinicalTrials.gov NCT01151631).

Findings: Patients were enrolled between Oct 12, 2010, and Dec 3, 2017. We enrolled 150 patients and randomly assigned 131 (87%) to treatment; 65 (50%) patients to 100% ONS and 66 (50%) to 30% ONS. One of the 66 patients assigned to 30% ONS was not implanted and was therefore excluded from the intention-to-treat analysis. Because the weekly mean attack frequencies at baseline were skewed (median 15.75; IQR 9.44 to 24.75) we used log transformation to analyse the data and medians to present the results. Median weekly mean attack frequencies in the total population decreased from baseline to 7.38 (2.50 to 18.50; $p < 0.0001$) in weeks 21–24, a median change of -5.21 (-11.18 to -0.19 ; $p < 0.0001$) attacks per week. In the 100% ONS stimulation group, mean attack frequency decreased from 17.58 (9.83 to 29.33) at baseline to 9.50 (3.00 to 21.25) at 21–24 weeks (median change from

baseline -4.08 , -11.92 to -0.25), and for the 30% ONS stimulation group, mean attack frequency decreased from 15.00 (9.25 to 22.33) to 6.75 (1.50 to 16.50; -6.50 , -10.83 to -0.08). The difference in median weekly mean attack frequency between groups at the end of the masked phase in weeks 21–24 was -2.42 (95% CI -5.17 to 3.33). In the masked study phase, 129 adverse events occurred with 100% ONS and 95 occurred with 30% ONS. None of the adverse events was unexpected but 17 with 100% ONS and eight with 30% ONS were labelled as serious, given they required brief hospital admission for minor hardware-related issues. The most common adverse events were local pain, impaired wound healing, neck stiffness, and hardware damage.

Interpretation: In patients with MICCH, both 100% ONS intensity and 30% ONS intensity substantially reduced attack frequency and were safe and well tolerated. Future research should focus on optimising stimulation protocols and disentangling the underlying mechanism of action.

Funding: The Netherlands Organisation for Scientific Research, the Dutch Ministry of Health, the NutsOhra Foundation from the Dutch Health Insurance Companies, and Medtronic.

Sicherheit und Wirksamkeit der Nervus-occipitalis-Stimulation zur Attackenprophylaxe beim chronischen medikamentös therapierefraktären Clusterkopfschmerz – eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studie

Hintergrund: Kleine unkontrollierte Studien hatten Hinweise auf eine gute Wirksamkeit der Nervus-occipitalis-Stimulation zur Prophylaxe des medikamentös therapierefraktären chronischen Clusterkopfschmerzes gezeigt.

Methoden: Es handelt sich um eine multizentrische Studie der Phase 3, welche in Deutschland, den Niederlanden und Ungarn durchgeführt wurde. Nach einer 12-wöchigen Baselinephase wurden Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz mit mindestens 4 Attacken pro Woche, die auf mindestens 3 prophylaktische Medikamente nicht angesprochen hatten, eingeschlossen. Beidseits okzipital wurden Elektroden

implantiert und mit einem subkutanen Pulsgenerator, welcher abdominell oder gluteal implantiert wurde, konnektiert. Die Patienten wurde für die 24-wöchige doppelt verblindete Behandlungsphase in 2 Gruppen mit unterschiedlichen Stimulationsintensitäten randomisiert, nämlich eine 100 %-Stimulation und eine 30 %-Stimulation. Stimulationsfrequenz und Pulsweite waren in beiden Gruppen identisch und wurden konstant bei 60 Hz und 450 μ s gehalten. Die Stimulationsintensität, ab der die Teilnehmer Parästhesien verspürten, wurde als Perzeptionsschwelle (0 %) definiert. Die individuell noch tolerable Intensität wurde um 10 % reduziert. Diese Intensität wurde als 100 %-Stimulation festgelegt. Die 30 %-Stimulation

lag entsprechend zwischen der Perzeptionsschwelle (0 %) und der noch nicht schmerzhaften Intensität (100 %). Beide Intensitäten (30 und 100 %) verursachten ähnliche Parästhesien und wurden schrittweise nach einer 10-tägigen 10 %-Stimulation erreicht. Von Woche 25–28 wurde eine offene Behandlungsphase mit individuell optimierter Intensität angeschlossen. Primärer Endpunkt war die mittlere wöchentliche Attackenfrequenz in Woche 21–24 im Vergleich zur Baseline sowie etwaige Gruppenunterschiede. Eine Sham-Stimulation wurde nicht gewählt, da eine Verblindung durch die unter Verum-Stimulation auftretenden Parästhesien nicht möglich ist.

Ergebnisse: Es konnten insgesamt 130 Patienten randomisiert werden. Die wöchentliche Attackenfrequenz reduzierte sich in der Gesamtgruppe signifikant von 15,75 (Interquartilsabstand 9,44 bis 24,75) Attacken pro Woche auf 7,38 (IQR 2,50–18,50). In der 100 %-Stimulationsgruppe nahm die mittlere wöchentliche Attackenfrequenz von 17,58 (IQR 9,83–29,33) auf 9,5 (IQR 3,00–21,5) ab, in der 30 %-Stimulationsgruppe von 15,00 (IQR 9,25–22,30) auf 6,75 (IQR 1,50–16,50). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. In der 100 %-Stimulationsgruppe kam es zu 129 unerwünschten Ereignissen, in der 30 %-Stimulationsgruppe zu 95. Schwere unerwünschte Ereignisse inkludierten Kabeldislokation bei 3 Patienten in jeder Gruppe. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren lokaler Schmerz, gestörte Wundheilung, Nackensteifigkeit und Hardwareprobleme. Der Behandlungseffekt blieb über die offene Behandlungsphase erhalten.

Interpretation: Die Autoren schlussfolgern, dass sowohl die 30 %- als auch die 100 %-Occipitalis-Stimulation zu einer bedeutsamen Reduktion der wöchentlichen Attacken führen.

Kommentar und Fazit für die Praxis:

In beiden Stimulationsgruppen kam es zu einer raschen und anhaltenden Verbesserung mit Halbierung der wöchentlichen Attacken und Reduktion der Intensität um ein Drittel. Bei etwa der Hälfte der Patienten kam es zu einer mehr als 50 %igen Reduktion der Attackenfrequenz um Woche 24. Aufgrund der langen Baselineperiode halten die Autoren nicht interventionsbezogene Effekte wie „Regression to the mean“ (eine fluktuierende Erkrankung verbessert sich spontan, wenn sie zu Beginn der Beobachtung sehr aktiv war) und Hawthorne-Effekt (die Beobachtung an sich erbringt eine Verbesserung) für unwahrscheinlich. Dennoch muss festgehalten werden, dass die vorliegende Studie die Wirksamkeit der Occipitalis-Stimulation nicht eindeutig beweisen kann, da der Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden kann, der bei Interventionen mitunter hoch ist. Es darf auch angemerkt werden, dass bei einer Studie zur nicht invasiven Vagusnerv-Stimulation bei chronischer Migräne jenes Stimulationsprotokoll eine signifikante Verbesserung erbrachte, welches als Scheinstimulation konzipiert worden war [2].

Es sollte aber auch betont werden, dass der chronische Clusterkopfschmerz eine sehr große Belastung für die Betroffenen darstellt. Somit kann die Occipitalis-Stimulation an Zentren als Behandlungsoption bei Therapieresistenz in Betracht gezogen werden, zumal es sich um ein relativ wenig invasives Verfahren handelt.

■ Postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCov-19

Zuhorn F et al. *Ann Neurol* 2021; 90: 506–11.

Abstract

The global SARS-CoV-2 pandemic has contributed to more than 163 million confirmed infections and 3.3 million deaths worldwide. The severity of the pandemic has led to an unprecedented effort to develop multiple effective vaccines. Due to excellent safety and efficacy data from clinical trials, several vaccines were approved.

We report a case series of postvaccinal encephalitis in temporal correlation to vaccination with ChAdOx1 nCov19. The diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis were fulfilled. Our patients responded well to immunosuppressive therapy with corticosteroids. The incidence has been esti-

mated to be approximately 8 per 10 million vaccine doses.

Complication of postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination still appear to be very rare, but need to be diagnosed and treated adequately. Large pooled data from observational epidemiologic studies are necessary to verify causality.

Postvakzinal-Enzephalitis nach ChAdOx1 nCov-19

Zusammenfassung

Es handelt sich um eine Fallserie von Autoimmunenzephalopathien, welche nach COVID-Impfung mit dem Astra-Zeneca-Impfstoff, basierend auf einem Adenovirus-Vektor beobachtet wurden, wobei die Kausalität freilich noch offen bleiben muss.

Die erste Patientin war 21 Jahre alt und entwickelte am Tag 5 nach der Impfung Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen. Die LP ergab eine Pleozytose von 46 Zellen/ μ l, das MRT war normal, während das EEG eine Verlangsamung zeigte. Die Patientin wurde im Verlauf stuporös, unter Dexamethason 10 mg/d kam es zu einer deutlichen Besserung. Bei der nächsten Patientin handelt es um eine 63-jährige Frau, welche post-vakzinal nach 6 Tagen eine Vigilanzstörung und ein

Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom entwickelte. Das MRT war normal, das EEG zeigte eine Theta-Delta-Verlangsamung, während die LP eine Pleozytose von 115 Leukozyten/ μ l ergab. Nach 1 g Methylprednisolon über 5 Tage kam es zu einer deutlichen Besserung. Der dritte Patient entwickelte eine isolierte Aphasie und Fieber 8 Tage nach der Impfung und zeigte im Liquor eine leichte Pleozytose von 8 Leukozyten/ μ l. Es kam zu einer spontanen Verbesserung, das Schädel-MRT blieb unauffällig.

Bei allen Fällen waren die Kriterien für eine möglichen Autoimmunenzephalitis waren erfüllt [4]:

1. subakuter Beginn mit Gedächtnisstörung, Wesensänderung oder psychiatrischen Auffälligkeiten;
2. Liquorpleozytose und in einem Fall neu aufgetretene epileptische Anfälle;
3. Ausschluss alternativer Ursachen.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorliegende Fallserie gibt Hinweise auf mögliche seltene Komplikationen nach Adenovirus-Vektor-basierten Impfungen, welche behandelbar scheinen. Bemerkenswert ist das Auftreten eines Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms nach COVID-Impfung, wobei dieses sehr seltene Syndrom, das parainfektiös oder als

paraneoplastisches Syndrom auftritt, auch nach Influenza- oder HPV-Impfung beschrieben wurde.

Weitere epidemiologische Studien sind notwendig. Die berichteten Fälle sollen in keiner Weise den Nutzen von COVID-Impfungen infrage stellen.

Literatur:

1. Wilbrink LA, de Coe IF, Doesborg PGG, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurology* 2021; 20: 515–25.
2. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015; 16: 543.
3. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schabitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Ann Neurol* 2021; 90: 506–11.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 2016; 15: 391–404.

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 185 (Fortsetzung von Seite 191)

Duloxetine ratiopharm GmbH 30 und 60 mg magensaftresistente Hartkapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Duloxetine ratiopharm GmbH 30 mg magensaftresistente Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 30 mg Duloxetine (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel mit 30 mg enthält 101 mg Sucrose. Duloxetine ratiopharm GmbH 60 mg magensaftresistente Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 60 mg Duloxetine (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel mit 60 mg enthält 201 mg Sucrose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression); Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie; Zur Behandlung der generalisierten Angststörung; Duloxetine ratiopharm GmbH wird angewendet bei Erwachsenen; Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetine ratiopharm GmbH mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation); Duloxetine ratiopharm GmbH darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetine führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Der Beginn einer Behandlung mit Duloxetine ratiopharm GmbH ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika; Andere Antidepressiva. ATC-Code: N06AX21. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke), Hypromellose, Triethylcitrat, Hypromellose, Talkum; Kapselhülle: 30 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Brillantblau FCF (E 133), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. 60 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. Die Drucktinte enthält: Schellack, Propylenglycol, Ammoniaklösung 1-2 %, Eisenoxid, schwarz (E 172), Kaliumhydroxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** HDPE-Behältnisse mit Schraubdeckel aus PP und integriertem Kieselgel-Trockenmittel: 100 Hartkapseln. OPA/Al/PVC/Al-Bliesterpackung: 30 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. 60 mg: 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. 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, wiederholte Abgabe verboten. **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 Seite 214

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 195

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation

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

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

■ Comparison of robotic and manual implantation of intracerebral electrodes: a single-centre, single-blinded, randomised controlled trial

Vakharia VN et al. *Sci Rep* 2021; 11: 17127.

Abstract

There has been a significant rise in robotic trajectory guidance devices that have been utilised for stereotactic neurosurgical procedures. These devices have significant costs and associated learning curves. Previous studies reporting devices usage have not undertaken prospective parallel-group comparisons before their introduction, so the comparative differences are unknown. We study the difference in stereoelectroencephalography electrode implantation time between a robotic

trajectory guidance device (iSYS1) and manual frameless implantation (PAD) in patients with drug-refractory focal epilepsy through a single-blinded randomised control parallel-group investigation of SEEG electrode implantation, concordant with CONSORT statement. Thirty-two patients (18 male) completed the trial. The iSYS1 returned significantly shorter median operative time for intracranial bolt insertion, 6.36 min (95% CI 5.72–7.07) versus 9.06 min (95% CI 8.16–10.06), $p = 0.0001$. The

PAD group had a better median target point accuracy 1.58 mm (95% CI 1.38–1.82) versus 1.16 mm (95% CI 1.01–1.33), $p = 0.004$. The mean electrode implantation angle error was 2.13° for the iSYS1 group and 1.71° for the PAD groups ($p = 0.023$). There was no statistically significant difference for any other outcome. Health policy and hospital commissioners should consider these differences in the context of the opportunity cost of introducing robotic devices.

Vergleich von roboterassistierter und manueller Implantation von intrazerebralen Elektroden: eine einfach verblindete, randomisiert kontrollierte Single-center-Studie

Abstract: Die Anzahl der am Markt verfügbaren chirurgischen Roboter, die bei der Trajekteinstellung für stereotaktische neurochirurgische Prozeduren unterstützen können, steigt stetig. Diese Geräte sind teuer und ihre Bedienung unterliegt naturgemäß einer Lernkurve. Zuvor durchgeführte Untersuchungen haben keine prospektiven Parallelgruppen verglichen, weshalb die Unterschiede zwischen den Methoden unklar sind.

In dieser Arbeit wird die für eine Elektrode benötigte Implantationszeit bei Stereo-EEG-Elektrodenimplantationen zwischen einem Roboter, der die Trajektorie einstellt (iSYS1), und der manuellen rahmenlosen Implantation (PAD) in Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie mittels eines einfach geblindeten randomisierten Parallelgruppen-Studiendesigns, welches dem CONSORT-Statement entspricht, verglichen.

32 Patienten (18 männlich) haben die Studie abgeschlossen. Mit Hilfe des iSYS1 konnten deutlich kürzere mediane Operationszeiten für die intrakranielle Bolt-Implantation erzielt werden: 6,36 min (95 % CI 5,72–7,07) versus 9,06 min (95 % CI 8,16–10,06), $p = 0,0001$. Die PAD-Gruppe wies eine bessere mediane Genauigkeit am Zielpunkt auf: 1,58 mm (95 % CI 1,38–1,82) versus 1,16 mm (95 % CI 1,01–1,33), $p = 0,004$. Der durchschnittliche Fehler beim Implantationswinkel betrug $2,13^\circ$ in der iSYS1-Gruppe und $1,71^\circ$ in der PAD-Gruppe ($p = 0,023$). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei allen anderen Outcome-Parametern.

Gesundheitsstrategen sollten diese Unterschiede in die Überlegung einer Anschaffung von chirurgischen Robotern mit einbeziehen.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Nicht alles, was randomisiert-kontrolliert ist, bringt einen Mehrwert. Die vorliegende Studie repliziert letztlich nur mit elaborierter Statistik, was zuvor schon – z.B. von der Arbeitsgruppe an der Medizinischen Universität Wien – gut untersucht und publiziert wurde, nämlich, dass man bei der Implantation von Tiefenelektroden für die invasive Diagnostik bei therapieresistenter Epilepsie mit dem Roboter pro Elektrode zwar etwas schneller, aber durchaus nicht genauer ist als mit der manuellen Implantationstechnik. Die gesparte Zeit während der Operation wird in der Praxis durch aufwendigere Vorbereitung (Lagerung, Montage des Robotersystems am OP-Tisch, aufwendigere Registrierung der Navigation) egalisiert.

Kleine Robotersysteme wie der zitierte iSYS1 sind meiner Erfahrung nach nicht stabil genug, um damit auch Implantationen von Elektroden für die Tiefenhirnstimulation durchführen zu können, bei denen eine submillimetrische Genauigkeit angestrebt werden muss – dafür braucht es große Standgeräte, die ein Vielfaches kosten. Auch ist der Einsatz für die spinale Neurochirurgie durch die Montage am Mayfield-System nicht vorgesehen. Diese Faktoren limitieren somit die praktischen Einsatzmöglichkeiten. Letztlich bewegt sich schon der iSYS1 (bzw. dessen kommerziell erhältliches Pendant) preislich im sechsstelligen Bereich – eine Summe, die sich, auch wenn man die potenziell gesparte OP-Zeit einberechnet, für kleine

und mittelgroße Kliniken mit Fallzahlen um die 15–20 pro Jahr vermutlich in der Lebenszeit des Roboters nicht amortisiert. Roboter in der Neurochirurgie sind aus meiner Sicht für die meisten Kliniken und in den meisten Anwendungsbereichen derzeit noch nicht breit im Routinebetrieb einsetzbar, haben aber mit Sicherheit das Potenzial, in einigen Jahren eine wichtige Rolle als Assistenten des Chirurgen einzunehmen (z. B. in der automatisierten Führung von Endo- und Exoskopen, Einstellung von Trajektorien und automatisiertes Fräsen/Bohren bei kranialen und spinalen Eingriffen). Voraussetzung dafür ist, dass die Navigationssysteme präziser und die Roboter stabiler in der Montage, flexibler in der Anwendung und günstiger in der Anschaffung werden.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Harald Stefanits
 Universitätsklinik für Neurochirurgie
 Kepler Universitätsklinikum Linz
 Neuromed Campus
 A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15
 E-Mail:
 Harald.Stefanits@kepleruniklinikum.at

**DGfE 2022**

60. Jahrestagung der DGfE
 27.–30. APRIL 2022 | Leipzig
www.epilepsie-tagung.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

© Jakob Fischer | Shutterstock

ABSTRACT DEADLINE 09. DEZEMBER 2021conventus
CONGRESSMANAGEMENT**73. JAHRESTAGUNG**

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Abstract Deadline: 04. Januar 2022

Joint Meeting mit der Griechischen Gesellschaft für Neurochirurgie

www.dgnc-kongress.de**D G N C**

2022
 29.05.–01.06.
KÖLN

■ Global prevalence of gaming disorder: A systematic review and meta-analysis

Stevens MW et al. Aust NZ J Psychiatry 2021; 55: 553–68.

Abstract

Background: Gaming disorder was included in the latest revision of the International Classification of Diseases (11th ed.). Worldwide, prevalence estimates of gaming disorder are considerably heterogeneous and often appear to be exceedingly high. However, few studies have examined the methodological, cultural and/or demographic factors that might explain this phenomenon. This review employed meta-analytic techniques to compute the worldwide-pooled prevalence of gaming disorder and evaluate the potential contributing factors for varied prevalence estimates.

Method: Prevalence estimates were extracted from 53 studies conducted between 2009 and 2019, which included 226,247 participants across 17 different

countries. Study findings were meta-analyzed using a random-effects model. Subgroup and moderator analyses examined potential sources of heterogeneity, including assessment tool and cut-off, participant age and gender, sample size and type, study region, and year of data collection.

Results: The worldwide prevalence of gaming disorder was 3.05 % (confidence interval: [2.38, 3.91]); this figure was adjusted to 1.96 % [0.19, 17.12] when considering only studies that met more stringent sampling criteria (e.g. stratified random sampling). However, these estimates were associated with significant variability. The choice of screening tool accounted for 77 % of the variance, with the Lemmens Internet gaming disorder-9, Gaming Addic-

tion Identification Test and Problematic Videogame Playing scales associated with the highest estimates. Adolescent samples, lower cut-off scores and smaller sample size were significant predictors of higher prevalence. Gaming disorder rates were approximately 2.5:1 in favour of males compared to females.

Conclusion: The worldwide prevalence of gaming disorder appears to be comparable to obsessive-compulsive disorder and some substance-related addictions, but lower than compulsive buying and higher than problem gambling. Gaming disorder prevalence rates appear to be inflated by methodological characteristics, particularly measurement and sampling issues.

Globale Prävalenz von Spielstörungen: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse

Hintergrund: Die Spielstörung wurde in die neueste Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-11) aufgenommen. Die Schätzungen zur Prävalenz von Spielstörungen sind weltweit sehr heterogen und erscheinen oft sehr hoch. Allerdings haben nur wenige Studien die methodischen, kulturellen und/oder demografischen Faktoren untersucht, die dieses Phänomen erklären könnten. In diesem Review wurden metaanalytische Techniken verwendet, um die weltweit gepoolte Prävalenz von Spielstörungen zu berechnen und die potenziell beitragenden Faktoren für unterschiedliche Prävalenzschätzungen zu bewerten.

Methode: Prävalenzschätzungen wurden aus 53 Studien extrahiert, die zwischen 2009 und 2019 durchgeführt wurden und an denen 226.247 Teilnehmer aus 17 verschiedenen Ländern teilnahmen. Die Studienergebnisse wurden mit einem Random-Effects-Modell meta-analysiert. Untergruppen- und Moderatoranalysen untersuchten potenzielle Quellen der Heterogenität, einschließlich Bewertungsinstrument und Cut-off, Alter und Geschlecht der Teilnehmer, Stichprobengröße und -typ, Studienregion und Jahr der Datenerhebung.

Ergebnisse: Die weltweite Prävalenz von Spielstörungen betrug 3,05 % (Konfidenzintervall: [2,38, 3,91]); dieser Wert wurde auf 1,96 % [0,19, 17,12] angepasst, wenn nur Studien berücksichtigt wurden, die strengere Stichprobenkriterien erfüllten (z. B. geschichtete Zufallsstichprobe). Diese Schätzungen waren jedoch mit erheblichen Schwankungen verbunden. Die

Wahl des Screening-Tools machte 77 % der Varianz aus, wobei die Lemmens Internet Gaming Disorder-9-, Gaming Addiction Identification-Test und Problematic Videogame Playing-Skalen mit den höchsten Schätzungen verbunden waren. Jugendliche Stichproben, niedrigere Cut-off-Scores und eine kleinere Stichprobengröße waren signifikante Prädiktoren für eine höhere Prävalenz. Die Raten von Spielstörungen lagen bei etwa 2,5:1 zugunsten von Männern im Vergleich zu Frauen.

Schlussfolgerung: Die weltweite Prävalenz von Spielstörungen scheint mit der von Zwangsstörungen und einigen substanzbezogenen Süchten vergleichbar zu sein, liegt jedoch niedriger als bei Kaufzwang und höher als bei Spielsucht. Die Prävalenzraten von Spielstörungen scheinen durch methodische Merkmale, insbesondere Mess- und Stichprobenfragen, überhöht zu sein.

■ Prevalence of social media addiction across 32 nations: Meta-analysis with subgroup analysis of classification schemes and cultural values

Cheng C et al. *Addict Behav* 2021; 117: 106845.

Abstract

In the cyber era, people interact with others not only face-to-face but also through social media platforms such as Facebook and Instagram. Social media addiction has emerged as a problem of global concern, with researchers all over the world conducting studies to evaluate how pervasive the problem is. However, the prevalence rates of social media addiction reported in the literature vary dramatically.

The present meta-analysis aimed to systematically synthesize the extant research on social media addiction prevalence. Subgroup analysis and meta-regression were conducted to investigate

whether the prevalence rates would differ by classification schemes, cultural values, and demographic factors.

The meta-analysis involved 63 independent samples with 34,798 respondents from 32 nations spanning seven world regions. The random-effects meta-analytic findings revealed variations in prevalence among studies adopting distinct classification schemes. The pooled prevalence estimate was 5 % (95 % CI: 3–7 %) for studies adopting monothetic or strict monothetic classifications. A higher pooled prevalence estimate (13 %; 95 % CI: 8–19 %) was found for studies adopting a cut-off for

severe level or strict polythetic classifications, and that estimate was even higher (25 %; 95 % CI: 21–29 %) for studies adopting a cut-off for moderate level or polythetic classifications. Moreover, cross-cultural comparisons revealed the pooled prevalence estimate obtained in collectivist nations (31 %; 95 % CI: 26–36 %) to be two-fold higher than that obtained in individualist nations (14 %; 95 % CI: 9–19 %).

This meta-analysis indicates that both the classification scheme used and cultural factors should be considered when interpreting the prevalence findings on social media addiction.

Prävalenz von Sozialmedien-Sucht bei 32 Nationen: Metaanalyse mit Subgruppenanalyse der Klassifikationsschemata und kulturellen Werten

Zusammenfassung: In der Cyber-Ära interagieren Menschen nicht nur von Angesicht zu Angesicht, sondern auch über Soziale-Medien-Plattformen wie Facebook und Instagram. Die Abhängigkeit von sozialen Medien hat sich zu einem Problem von globaler Bedeutung entwickelt, wobei Forscher auf der ganzen Welt Studien durchführen, um zu bewerten, wie weit verbreitet das Problem ist. Die in der Literatur berichteten Prävalenzraten von Sozialmedien-Sucht variieren jedoch dramatisch.

Die vorliegende Meta-Analyse zielte darauf ab, die vorhandene Forschung zur Prävalenz von Sozialmedien-Sucht systematisch zusammenzufassen. Subgruppenanalyse und Meta-Regression wurden durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Prävalenzraten durch Klassifikationsschemata, kulturelle Werte und demografische Faktoren unterscheiden würden.

Die Meta-Analyse umfasste 63 unabhängige Stichproben mit 34.798 Befragten aus 32 Nationen in 7 Weltregionen. Die meta-

analytischen Random-Effects-Ergebnisse zeigten Variationen in der Prävalenz zwischen Studien mit unterschiedlichen Klassifikationsschemata. Die gepoolte Prävalenzschätzung betrug 5 % (95 %-KI: 3–7 %) für Studien mit monothetischen oder strikt monothetischen Klassifikationen. Eine höhere gepoolte Prävalenzschätzung (13 %; 95 %-KI: 8–19 %) wurde für Studien gefunden, die einen Cut-off für schwere oder strenge polythetische Klassifikationen annahmen und diese Schätzung war noch höher (25 %; 95 %-KI: 21–29 %) für Studien, die einen Cut-off für mittelschwere oder polythetische Klassifikationen verwendeten. Darüber hinaus ergaben interkulturelle Vergleiche, dass die gepoolte Prävalenzschätzung in kollektivistischen Nationen (31 %; 95 %-KI: 26–36 %) doppelt so hoch ist wie in individualistischen Nationen (14 %; 95 %-KI: 9–19 %).

Diese Meta-Analyse zeigt, dass sowohl das verwendete Klassifikationsschema als auch kulturelle Faktoren bei der Interpretation der Prävalenzergebnisse zur Sozialmedien-Sucht berücksichtigt werden sollten.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die „Verhaltenssüchte“ sind mit den „Stofflichen Süchten“ im ICD-11 in einem Kapitel zusammengefasst worden (Tabelle 1) [1]: Störungen aufgrund von Substanzkonsum oder Suchtverhalten (Disorders due to substance use [6C4] or addictive behaviours [6C5]). Dieses neue „Suchtkapitel“ betont die Gemeinsamkeiten der abhängigkeitserzeugenden Mechanismen und entspricht einem Versorgungsmodell, in dem „Suchtkliniken“ zusätzlich zur allgemeinen psychiatrischen Versorgung eingerichtet sind. Diese „Verhaltenssüchte“ sind gekennzeichnet durch eine eingeschränkte Kontrolle über das Suchtverhalten, wobei das Verhalten eine zentrale Rolle im Leben der jeweiligen Person einnimmt. Dazu kommt eine fortgesetzte Beteiligung an dem Verhalten trotz negativer Folgen, mit damit verbundener Be-

lastung oder erheblichen Beeinträchtigungen in persönlichen, familiären, sozialen und anderen wichtigen Funktionsbereichen. In der ICD-11 ist die Kategorie „Störungen durch abhängiges Verhalten“ vorgesehen, mit zwei spezifischen Kapiteln: „gambling disorder“ und „gaming disorder“. Beide können in analoger oder digitaler Form vorliegen. Ein weiteres Krankheitsbild, das in der Literatur mit dem Begriff Verhaltenssucht assoziiert wird, ist das „pathologische Kaufen (Kaufsucht)“ [2]. Die „Kaufsucht“ kann ebenso auf der „analogen“ Ebene ausgelebt werden, aber auch über „digitale Medien“.

Der Mensch ist ein soziales Wesen, der soziale Kontakte braucht. Sozialkontakte über digitale Medien zu konsumieren, kann offensichtlich auch leichter süchtig machen. Die Gefahr der Sucht-

entwicklung scheint kulturabhängig zu sein. Individualistische Kulturen scheinen einen besseren Schutz vor Sozialmediensucht zu bieten als kollektivistische Kulturen. Letztere weisen eine gut doppelt so hohe Prävalenz von Sozialmediensucht auf (14 % vs. 31 %).

Nicht überraschend ist, dass die Prävalenz stark von der Definition des Störungsbildes abhängt: Je enger die Kriterien gefasst sind, desto geringer ist natürlich die Prävalenz.

Tabelle 1: Störungen aufgrund von Substanzkonsum oder Suchtverhalten (Disorders due to substance use [6C4] or addictive behaviours [6C5]) (nach [1])

06 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders

Neurodevelopmental disorders
Schizophrenia or other primary psychotic disorders
Catatonia
Mood disorders
Anxiety or fear-related disorders
Obsessive-compulsive or related disorders
Disorders specifically associated with stress
Dissociative disorders
Feeding or eating disorders
Elimination disorders
Disorders of bodily distress or bodily experience
Disorders due to substance use or addictive behaviours
Impulse control disorders
Disruptive behaviour or dissocial disorders
Personality disorders and related traits
Paraphilic disorders
Factitious disorders
Neurocognitive disorders
Mental or behavioural disorders associated with pregnancy, childbirth or the puerperium
6E40 Psychological or behavioural factors affecting disorders or diseases classified elsewhere
Secondary mental or behavioural syndromes associated with disorders or diseases classified elsewhere
07 Sleep-wake disorders
Sexual dysfunctions
Gender incongruence
6E8Y Other specified mental, behavioural or neurodevelopmental disorders
6E8Z Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders, unspecified

06 Psychische, Verhaltens- oder Neuroentwicklungsstörungen

Neuroentwicklungsstörungen
Schizophrenie oder andere primäre psychotische Störungen
Katatonie
Affektive Störungen
Angst oder Phobie
Zwangsstörungen oder verwandte Störungen
Erkrankungen, die speziell mit Stress verbunden sind
Dissoziative Störungen
Fütter- oder Essstörungen
Ausscheidungsstörungen
Störungen der körperlichen Not oder körperlichen Erfahrung
Störungen aufgrund von Substanzkonsum oder Suchtverhalten
Impulskontrollstörungen
Störendes Verhalten oder dissoziale Störungen
Persönlichkeitsstörungen und verwandte Merkmale
Paraphile Störungen
Artefizielle Störungen
Neurokognitive Störungen
Psychische oder Verhaltensstörungen im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Geburt oder Wochenbett
6E40 Psychologische oder Verhaltensfaktoren, die anderenorts klassifizierte Störungen oder Krankheiten beeinflussen
Sekundäre psychische oder Verhaltenssyndrome im Zusammenhang mit anderenorts klassifizierte Störungen oder Krankheiten
07 Schlaf-Wach-Störungen
Sexuelle Dysfunktionen
Geschlechtsinkongruenz
6E8Y Sonstige näher bezeichnete psychische, Verhaltens- oder neurologische Entwicklungsstörungen
6E8Z Psychische, Verhaltens- oder neurologische Entwicklungsstörungen, nicht näher bezeichnet

Literatur:

1. ICD-11: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f334423054> (abgerufen: 07.10.2021).
2. Müller A, Wölfling K, Müller KW. Störung durch Glücksspielen, Störung durch Spielen von Internetspielen und pathologisches Kaufen. Psychotherapeut 2020; 65: 53–66.

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



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 07.05.2020

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.

Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach SARS-CoV-2-Impfung können verhindert werden!

Vor kurzem erschien im „*New England Journal of Medicine*“ eine wegweisende Arbeit [1] der Charité-Universitätsmedizin, der Universitätsmedizin Greifswald und des IGNITE-Netzwerks*. Darin wird eine Fallserie berichtet, in der sich Betroffene nach Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin wegen heftiger Kopfschmerzen vorstellten und alle Laborkriterien einer Vakzin-induzierten thrombotischen Thrombopenie (VITT) erfüllten, ohne dass jedoch die gefürchteten Hirn- oder Sinusvenenthrombosen vorlagen. Durch eine frühzeitige konsequente Behandlung konnten bei der Mehrzahl thrombotische Ereignisse verhindert werden. Offensichtlich bietet das „Prä-VITT-Syndrom“ ein therapeutisches Fenster, um den gefürchteten Impffolgen wie Sinus- und Hirnvenenthrombosen effektiv entgegenzuwirken.

Im März 2021 waren dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mehrere Fälle von Sinusvenenthrombosen nach Impfungen mit dem AstraZeneca-Wirkstoff gemeldet worden, woraufhin kurzzeitig in Deutschland die Impfkampagne mit dem Vakzin unterbrochen wurde. Ende März gab das RKI dann die Empfehlung heraus, den AstraZeneca-Impfstoff nur noch für Personen im Alter ab 60 Jahren zu verwenden, da diese Nebenwirkung überwiegend bei jüngeren Menschen aufgetreten war. Zwar war die Häufigkeit dieser Impfkomplication sehr selten, aber einige Menschen verloren ihr Leben, was durchaus zu einer Verunsicherung und allgemeinen Impfskepsis beitrug.

Die dieser Impfkomplication zugrunde liegende Ursache wurde schnell aufgedeckt. Bereits Anfang April [2] beschrieben Prof. Dr. Andreas Greinacher, Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, und Kollegen einen Mechanismus, der an eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie mit Antikörperbildung gegen Plättchenfaktor-4 (PF4) erinnert, aber mit dieser nicht identisch ist, denn es war bei den berichteten Fällen nach Impfung mit Vektorimpfstoffen zu einer PF4-Antikörperbildung ohne vorherige Heparinexposition gekommen. Entsprechend wurde das Krankheitsbild als Vakzine-induzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet. Zu den Labortests zur Diagnose gehören vordringlich die Bestimmung der Thrombozytenzahl, zusätzlich Gerinnungstests mit INR, PTT, Fibrinogen und D-Dimeren und gezielte Suche nach Antikörpern gegen Plättchenfaktor-4 (PF4) mittels ELISA (kein andersartiger HIT-Suchtest!), mit einem Plättchenaktivierungstest zur Bestätigung.

*IGNITE! Ist eine Gruppe von klinisch und wissenschaftlich aktiven Neurologen und Neurochirurgen, die im Bereich NeuroIntensivmedizin – vielfach in verantwortlicher Funktion – arbeiten. Die Gruppe hat sich zur Durchführung gemeinsamer oligo- und multizentrischer Studienprojekte innerhalb der DGNI zusammengefunden mit dem Ziel, gemeinsam aktiv im Verbund zu forschen. So soll die deutsche neurointensivmedizinische Forschung auf einem hohen Niveau mit belastbaren Fallzahlen weitergeführt werden. Weitere Informationen unter: <https://www.dgni.de/forschung/ignite-initiative-klinischer-multizenter-studien/ueber-ignite.html>

„Die meisten Betroffenen waren mit starken Kopfschmerzen vorstellig geworden, von denen wir seinerzeit dachten, dass sie eine Folge- bzw. Begleiterscheinung der zerebralen thrombotischen Ereignisse seien“, erklärt Prof. Greinacher, korrespondierender Autor der aktuellen Studie.

Die aktuelle Arbeit [1] zeigt nun, dass die starken Kopfschmerzen auch ein Vorbote und somit Warnhinweis gefährlicher postvakzinaler Thrombosen sein können. Die Charité-Universitätsmedizin, die Universitätsmedizin Greifswald und weitere IGNITE-Zentren (Mannheim, Leipzig, Augsburg, Erlangen) beschreiben eine Fallserie von 11 Patienten, die sich 5–18 Tage nach Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff mit heftigen Kopfschmerzen in Kombination mit einer Thrombozytopenie ärztlich vorstellten. Alle wiesen auch hohe D-Dimere und hohe anti-PF4-Antikörperspiegel auf. Bei Erstvorstellung konnte aber in keinem Fall eine zerebrale Sinus- und Venenthrombose (CSVT) diagnostiziert werden. Nur zwei wiesen zum Aufnahmezeitpunkt ein anderes thrombotisches Ereignis auf und erfüllten die VITT-Kriterien vollständig (bei beiden wurde eine Lungenembolie diagnostiziert). „Insgesamt lässt sich konstatieren, dass es offensichtlich ein Prä-VITT-Syndrom gibt, eine VITT ohne thrombotische Manifestationen – bei dem die schweren Kopfschmerzen somit kein Begleitsymptom, sondern ein Warnsymptom für die spätere Entwicklung eines VITT sein können, was einen Handlungsspielraum für frühzeitige therapeutische Interventionen eröffnet“, erklärt Erstautor Dr. Farid Salih von der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Denn mit einer Ausnahme hatten alle Patienten, die auch im Verlauf keine Thrombosen entwickelten, binnen fünf Tage nach Beginn der Kopfschmerzen eine VITT-spezifische Therapie mit therapeutischer Antikoagulation, hochdosierten Immunglobulinen oder Kortikoiden erhalten. Die vier übrigen Patienten entwickelten Thrombosen und damit das Vollbild einer VITT; drei Betroffene zeigten intrakranielle Blutungen, zwei davon eine CSVT. Auffällig war, dass diese vier Patienten erst verzögert eine Therapie erhalten hatten – eine Erkenntnis mit hoher Relevanz für den klinischen Alltag. Professor Matthias Endres, Direktor der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie und Letztautor der aktuellen Studie, leitet daraus folgende Handlungsempfehlung ab: „Werden Patienten in der typischen Latenzzeit von 5–30 Tagen nach Impfung mit schweren Kopfschmerzen vorstellig, sollte unbedingt eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Weisen sie eine Thrombozytopenie und erhöhte D-Dimere auf, muss gezielt auf anti-PF4/Heparin-IgG-Antikörper getestet und frühzeitig und konsequent therapiert werden. Dann können wir schwere thrombotische Ereignisse in Folge womöglich ganz verhindern“.

Wie Prof. Dr. Julian Bösel, Kassel, Präsident der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin e.V. (DGNI), ausführt, sei diese Erkenntnis von erheblicher medizinischer Bedeutung und könne die Rate der gefürchteten Impfkomplicationen senken.



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

kationen deutlich senken. Auch Prof. Dr. Peter Berlit, DGN-Generalsekretär, unterstreicht den Sicherheitsaspekt: „Wir lernen im Umgang mit den Vakzinen kontinuierlich dazu. Wenn wir auf diese Art und Weise schwere Impfschäden verhindern können, sollte dies auch dazu beitragen, mehr Menschen zur Impfung zu bewegen. Der Nutzen liegt auf der Hand, die ohnehin sehr seltenen Risiken werden durch eine rasche Diagnostik und Therapie besser beherrschbar.“

Weitere Information:

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
c/o Dr. Bettina Albers, albersconcept, Jakobstraße 38, D-99423 Weimar
Tel. +49 (0)36 43 77 64 23
Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
E-Mail: presse@dgn.org

Literatur:

1. Salih F, Schönborn L, Kohler S et al. Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache. N Engl J Med 2021. September 15, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2112974 [online ahead of print].
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2092–101.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 203 und zum Text auf Seite 217

▼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: Tablettkern: 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: Tablettkern: 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. **Anwendungsgebiete:** Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung 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, Merriem 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

Positionspapier: Triptane sicher anwenden

K. Zebenholzer¹, G. Brössner², S. Leis³, F. Riederer^{4, 5}, S. Tesar^{5, 6}

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; ²Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck; ³Universitätsklinik für Neurologie, neurologische Intensivmedizin und Neurorehabilitation der PMU, Christian-Doppler-Klinik Salzburg; ⁴Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Wien; ⁵Universität Zürich, Medizinische Fakultät; ⁶Neurologische Abteilung, Klinikum Klagenfurt

■ Einleitung

Bei akuten Migräneattacken sind Triptane die Substanzen mit der besten Wirksamkeit [1]. Sie sollten leitliniengemäß bei akuten Migräneattacken mit mittelstarken bis starken Kopfschmerzen eingesetzt werden, wenn frühere Attacken nicht auf Analgetika oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben [1]. Eine 2018 publizierte Erhebung der Verschreibung und des Gebrauchs von Triptanen in Österreich [2] lässt vermuten, dass das Potenzial der Triptane hierzulande nicht ausgeschöpft wird. Viele Migränepatienten dürften nur eine unzureichende Akuttherapie anwenden. Einem relevanten Teil von ihnen könnte durch indikationsgemäße Verordnung von Triptanen zu einer besseren Kontrolle ihrer Migräne und damit zu mehr Lebensqualität verholfen werden.

Dieses Experten-Statement soll dazu beitragen, das Management der Migräne in Österreich zu verbessern. Es bietet einen kurzen Leitfaden zur Akuttherapie der Migräne mit Triptanen unter besonderer Berücksichtigung der kardio- und zerebrovaskulären Sicherheit.

■ Migräneprävalenz versus Triptangebrauch

Mit einer 1-Jahres-Prävalenz von 10–18 % ist Migräne eine der häufigsten Kopfschmerzformen [3–9]. Der Prävalenzgipfel liegt zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr, Frauen sind bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer [10]. Der hohen Prävalenz der Migräne steht ein nur geringer Gebrauch von Triptanen gegenüber. In verschiedenen pharmako-epidemiologischen Studien aus Dänemark, Italien und den Niederlanden lag der Anteil der Triptananwender in der Allgemeinbevölkerung bei lediglich 0,7–2,3 %. Umgekehrt fand sich bei 3,3–10,0 % der Triptananwender ein Triptanübergebrauch [11–13]. Ähn-

lich stellt sich die Situation in Österreich dar. Basierend auf Verschreibungsdaten österreichischer Sozialversicherungsträger und der Migräneprävalenz in Österreich erhielten 2007 etwa 6 % der Personen mit Migräne ein Triptan [2].

■ Welche Migränepatienten sollten mit einem Triptan behandelt werden?

Triptane sind indiziert bei Patienten mit akuten Migräneattacken mittlerer bis starker Intensität, die nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen [2]. Die Ersteinstellung erfolgt durch Fachärzte für Neurologie, die Weiterverordnung kann durch den Hausarzt erfolgen.

Therapieziel: Ziel der Attackentherapie ist eine rasche Schmerzbesichtigung möglichst innerhalb von zwei Stunden. Eine Wirklatenz einer NSAR-Therapie von mehreren Stunden sollte nicht akzeptiert werden. Patienten, die NSAR zur Attackentherapie einsetzen, sollten daher nicht nur nach der prinzipiellen Wirksamkeit des NSAR gegen den Schmerz gefragt werden, sondern auch nach der Geschwindigkeit des Wirkeintritts. Manche Patienten finden sich damit ab, dass die Schmerzen erst nach einigen Stunden nachlassen. Sie sollten

darüber informiert werden, dass eine gute Chance besteht, mit einem Triptan anstelle eines NSAR die Dauer der Migräneattacke deutlich zu verkürzen und somit an Lebensqualität zu gewinnen.

Handlungsempfehlung: Bei der Beurteilung von NSAR und Triptanen sollten auch die Sicherheitsprofile der beiden Substanzgruppen abgewogen werden.

■ Wie ist die Sicherheit von NSAR zu bewerten?

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) haben ein nicht unerhebliches Nebenwirkungspotenzial. In jeder Altersgruppe sind NSAR mit einem relevanten gastrointestinalen Risiko verbunden, wobei Frauen unter NSAR-Therapie ein größeres Risiko für das Auftreten von Blutungen bzw. Perforationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts haben als Männer [14]. Schädigungen der Magen- und Darmmukosa können bereits bei kurzzeitiger Anwendung von NSAR auftreten [15].

Zu beachten ist auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von NSAR, das nicht auf die Langzeiteinnahme beschränkt ist. Bereits bei kurzzeitiger Einnahme von NSAR (< 7 Tage) kann das Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse erhöht sein [16]. Daher sollten NSAR bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nach Möglichkeit vermieden werden [16]. Nach Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) ist das Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko unter Diclofenac höher als unter Naproxen und Ibuprofen, unter hoch dosiertem Ibuprofen vergleichbar hoch wie unter COX-2-Hemmern und unter niedrig dosiertem Ibuprofen nicht erhöht [17, 18].

Unter NSAR kann auch ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien nicht ausgeschlossen werden [16, 19].

■ Fazit:

Migräneattacken, die nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen, sollten mit einem Triptan behandelt werden (Ersteinstellung durch einen Neurologen). Patienten sollten nicht nur danach gefragt werden, OB – sondern auch – WIE RASCH mit der Akutmedikation Schmerzlinderung erreicht wird. Bei einer Wirklatenz von NSAR von mehreren Stunden sollte der Wechsel zu einem Triptan besprochen werden. Bei der Therapieentscheidung sollte das Sicherheitsprofil von NSAR und das Sicherheitsprofil von Triptanen abgewogen werden.

Fazit:

NSAR sind in jeder Altersgruppe mit einem relevanten gastrointestinalen Risiko verbunden.

Bereits bei kurzzeitiger Einnahme von NSAR (< 7 Tage) kann das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöht sein. NSAR sollten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nach Möglichkeit vermieden werden.

Wie ist die Sicherheit von Triptanen zu bewerten?

Längere Zeit war befürchtet worden, dass Triptane aufgrund potenzieller ungünstiger vasokonstriktiver Effekte das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko erhöhen könnten. Die mittlerweile sehr umfassende Datenlage spricht gegen ein erhöhtes kardio- und zerebrovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit Triptanen. Mit MRT-Angiografie wurde gezeigt, dass die Vasokonstriktion unter Sumatriptan die extrazerebralen Gefäße wesentlich mehr betrifft als die intrazerebralen Gefäße [20].

Kardiovaskuläre Sicherheit: Eine retrospektive Analyse von über 130.000 Patienten mit Migräne aus den USA ergab bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkt, Angina pectoris oder Arrhythmien keinen Unterschied zwischen Triptanen und der Kontrollgruppe [21]. Auch in einer in den Niederlanden durchgeführten Analyse der Daten von 17.500 Patienten fand sich keine Assoziation zwischen Triptangebrauch und kardiovaskulären Ereignissen [22].

Ein damit übereinstimmendes Ergebnis erbrachte eine retrospektive Analyse aus UK mit über 63.000 Patienten mit Migräne aus dem niedergelassenen Bereich, darunter über 13.500 Triptananwender. Auch in diesem Kollektiv war das Risiko der Triptananwender für Myokardinfarkt, kardiovaskulären Tod, ischämische Herzerkrankung, Schlaganfall und Tod gegenüber den Migräne-Betroffenen ohne Triptantherapie nicht erhöht. Triptane wurden vorwiegend Patienten mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko verordnet [23].

Und auch ein weiterer Vergleich von über 130.000 Triptanynwendern mit einer Kontrollgruppe von Migränapatienten, die keine Triptane anwendeten,

nach der Propensity-Score-Matching-Methode ergab kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kein erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko bei Triptangebrauch [24].

Zerebrovaskuläre Sicherheit: Patienten mit Migräne mit Aura haben *per se* ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, dies vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren und im jüngeren Lebensalter [25]. Die Datenlage zu Schlaganfällen unter Triptantherapie ist spärlich. Nachanalysen mancher Fallberichte zu Schlaganfällen bei Patienten mit Migräne ergaben, dass die Diagnose Migräne fälschlich gestellt worden war. Publiziert sind auch Fallberichte, bei denen kein ätiologischer Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Migräne bestand (z. B. Dissektion). Aneurysmen scheinen das Risiko für einen Schlaganfall unter Therapie mit einem Triptan nicht zu erhöhen. Die Daten zur arteriovenösen Malformation (AVM) sind nicht konsistent [26].

Triptane sind bei Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, bei ischämischer Herzkrankheit, koronaren Vasospasmen (Prinzmetal-Angina), peripheren vaskulären Erkrankungen, Symptomen oder Anzeichen einer ischämischen Herzkrankheit, bei Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke in der Anamnese sowie bei mittelschwerem bis schwerem Bluthochdruck und leichtem unkontrolliertem Bluthochdruck kontraindiziert. Bezüglich der Details zu Kontraindikationen der unterschiedlichen Triptane sind die jeweiligen Fachinformationen zu beachten.

Fazit:

Triptane sind bei verschiedenen zerebro- oder kardiovaskulären Erkrankungen (bestehend oder in der Anamnese) kontraindiziert.

Die Datenlage spricht bei Beachtung kardiovaskulärer Kontraindikationen gegen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Triptantherapie.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine Triptantherapie sollte eine entsprechende vaskuläre Anamnese erhoben werden. Gegebenenfalls ist eine nicht invasive Abklärung vor der Verschreibung durchzuführen.

Insbesondere bei älteren Patienten mit langjähriger Triptananwendung sollte immer wieder die vaskuläre Anamnese ergänzt werden.

Kann die Attackentherapie der Migräne während einer Schwangerschaft fortgesetzt werden?

Zur Anwendung von Triptanen während der Schwangerschaft liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Registerdaten weisen auf keine Risiken einer Triptananwendung in der Schwangerschaft hin. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte. Die mittlerweile generierte Evidenz spricht gegen ein erhöhtes Risiko durch die Einnahme von Triptanen für das ungeborene Kind. In einem 2021 publizierten Review mit Metaanalyse waren schwere Missbildungen, Geburtsgewicht < 2.500 g und Frühgeburtlichkeit bei Frauen, die während der Schwangerschaft Triptane anwendeten, nicht signifikant häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [27]. Ein weiterer Review kommt zu einem ähnlichen Ergebnis [28].

Die breiteste Datenlage liegt zur Anwendung von Sumatriptan im 1. Trimenon vor, die Erfahrungen im 2. und 3. Trimenon sind weniger umfangreich. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Sumatriptan mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt, verringertes Geburtsgewicht oder Präeklampsie assoziiert wäre [29]. Auch zu Naratriptan und Rizatriptan liegen Daten aus kleineren Registern vor, die ebenfalls keine erhöhten Komplikationsraten bei Anwendung im 1. Trimenon ausweisen [30–33].

Die deutschen Migräne-Leitlinien sehen zur Therapie von Migräneattacken im 1. und 2. Trimenon Acetylsalicylsäure (bei Kontraindikationen Paracetamol) oder Ibuprofen vor. Diese Substanzen sollten im 3. Trimenon vermieden werden [1]. Gemäß Embryotox stellt die Anwendung von Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen im 1. Trimester kein wesentliches Problem dar [29], insgesamt werden NSAR im Allgemeinen nur im 1. und 2. Trimenon empfohlen [34].

Ergotamine sind in der Schwangerschaft kontraindiziert [1].

Handlungsempfehlung: Bei Schwangeren mit schweren, ohne Triptane nicht kontrollierbaren Migräneattacken ist jeweils im Einzelfall abzuwägen, ob der erwartete Nutzen einer Therapie mit

Triptanen nicht das potenzielle Risiko übersteigt. Zu bedenken ist, dass jede schwere Attacke mit einem deutlichen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz einhergeht, was die werdende Mutter und das ungeborene Kind belastet.

Fazit:

Registerdaten weisen auf keine Risiken einer Triptananwendung für das ungeborene Kind in der Schwangerschaft hin. Daten aus kontrollierten Studien fehlen.

Die Datenlage spricht gegen ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei Einnahme von Triptanen während der Schwangerschaft.

Die Belastung durch die Migräneattacken sollte gegen das potenzielle Risiko durch die Triptantherapie während der Schwangerschaft abgewogen werden.

Können Kinder und Jugendliche mit Migräne mit einem Triptan behandelt werden?

Sumatriptan 10 mg als Nasenspray (in Österreich nicht erhältlich) und Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray sind bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die Wirksamkeit von Triptanen bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen (hohe Placebo-Response und kurze Attackendauer in den Studien) [1].

Handlungsempfehlung: Bei der Abwägung für und wider Triptane bei Kindern und Jugendlichen ist auch das Nebenwirkungspotenzial der Analgetika zu bedenken. Vor allem der unkritische Umgang mit NSAR in Form einer beispielsweise zu hoch dosierten oder zu häufigen Einnahme, als grundsätzlich in der Fachinformation empfohlen, kann zu mitunter schweren Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt führen [35]. Zu beachten ist auch das potenzielle Risiko eines Reye-Syndroms bei Anwendung von Acetylsalicylsäure bei Kindern im Zuge fieberhafter Infekte [36].

Im Vergleich dazu traten in einer Phase-III-Studie mit Zolmitriptan-Nasenspray bei Jugendlichen ab 12 Jahren lediglich bei wenigen Patienten Geschmacks-

störungen sowie Nasenbeschwerden, Nasenverstopfung, Schwindel und pharyngolaryngealer Schmerz auf [37].

Fazit:

Für die Therapie von Kindern über 12 Jahren sind Sumatriptan 10 mg (in Österreich nicht erhältlich) und Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray zugelassen. Bei Anwendung von NSAR zur Attackentherapie bei Kindern sollte das Nebenwirkungspotenzial beachtet werden.

Besteht bei Komedikation eines Triptans mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) das Risiko eines Serotoninsyndroms?

Das Risiko eines Serotoninsyndroms ist als sehr gering einzuschätzen. Für eine US-amerikanische Registeranalyse wurden die Daten von knapp 48.000 Triptan-Anwendern ausgewertet, von denen über 19.000 auch ein Antidepressivum verwendeten (Gesamtexposition 30.928 Patientenjahre). Es fanden sich lediglich 17 Patienten mit einem vermuteten Serotoninsyndrom und nur 2 Patienten mit einem definitiven Serotoninsyndrom (Inzidenzrate 2,3/10.000 Patientenjahre). Der Anteil der Patienten, denen zusätzlich zu einem Triptan ein SSRI oder ein SNRI verordnet wurde, war über den Beobachtungszeitraum mit 21–29 % relativ stabil [38].

Fazit:

Das Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms bei Kombination eines Triptans mit einem SSRI/SNRI ist gering.

Literatur:

1. Leitlinie von DGN und DMKG. Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne. 2018 AWMF-Registernummer: 030/057.
2. Zebenholzer K, Gall W, Wober C. Use and overuse of triptans in Austria – a survey based on nationwide health-care claims data. *J Headache Pain* 2018; 19: 34.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–49.

4. Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
5. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1088–97.
6. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the EuroLight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289–99.
7. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012; 13: 215–23.
8. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34.
9. Lisicki M, Figuerola ML, Bonamico L, Lew D, Goicochea MT, Headache Group of the Argentinian Neurological Society. The prevalence of migraine in Argentina: a reappraisal. *Cephalalgia* 2021; 41: 821–6.
10. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010; 30: 1065–72.
11. Braunstein D, Donnet A, Pradel V et al. Triptans use and overuse: a pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalalgia* 2015; 35: 1172–80.
12. Dekker F, Wiendels NJ, de Valk V et al. Triptan overuse in the Dutch general population: a nationwide pharmacoepidemiology database analysis in 6.7 million people. *Cephalalgia* 2011; 31: 943–52.
13. Da Cas R, Nigro A, Terrazzino S et al. Triptan use in Italy: insights from administrative databases. *Cephalalgia* 2015; 35: 619–26.
14. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–9.
15. Bjarnason I, Scarpignato C, Takeuchi K, Rainsford KD. Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 95–106.
16. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 574–84.
17. European Medicines Agency. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. EMEA/H/A-5(3)/1319.2012.
18. European Medicines Agency. Ibuprofen and dexibuprofen containing medicinal products (systemic formulations). EMEA/H/A-31/1401.2015.
19. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E, Glynn RJ, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1326–33.
20. Amin FM, Asghar MS, Ravneberg JW et al. The effect of sumatriptan on cephalic arteries: A 3T MR-angiography study in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2013; 33: 1009–16.
21. Valentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44: 642–51.
22. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67: 1128–34.
23. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563–8.
24. Ghanshani S, Chen C, Lin B, Duan L, Shen YA, Lee MS. Risk of acute myocardial infarction, heart failure, and death in migraine patients treated with triptans. *Headache* 2020; 60: 2166–75.
25. Kurth T, Chabriat H, Boussier MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11: 92–100.
26. Leroux E, Rothrock J. Triptans for migraine patients with vascular risks: new insights, new options. *Headache* 2019; 59: 1589–96.
27. Dudman DC, Tauqeer F, Kaur M, Ritchey ME, Li H, Lopez-Leon S. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of pregnancy outcomes in migraine treated patients: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol* 2021 Apr 1. doi: 10.1007/s00415-021-10534-5 [Online ahead of print].
28. Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: a systematic review. *Headache* 2021; 61: 11–43.

29. <https://www.embryotox.de>

30. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 1999; 263: 7–12.

31. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. CNS Drugs 2003; 17: 1–7.

32. Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. Cephalalgia 2005; 25: 685–8.

33. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. Ann Pharmacother 2008; 42: 543–9.

34. Afridi SK. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy. Obstet Med 2018; 11: 154–9.

35. Cardile S, Martinelli M, Barabino A et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. World J Gastroenterol 2016; 22: 1877–83.

36. Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. Drug Saf 2006; 29: 1111–21.

37. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. Pediatrics 2007; 120: 390–6.

38. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. JAMA Neurol 2018; 75: 566–72.

Kommentare

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gregor Brössner



Migräne beginnt häufig schon im Kindes- bzw. Jugendalter, wird aber als solche oft zu spät oder gar nicht richtig diagnostiziert. Darunter leiden nicht nur die Jugendlichen, auch die Attackenbehandlung ist oft nur insuffizient. Meist sind hier NSAR schon ausreichend, in ausgewählten Fällen ist aber auch bei Jugendlichen mit heftigen Attacken eine Behandlung mit einem Triptan nötig und indiziert.

Priv.-Doz. Dr. Stefan Leis



Auch wenn Migränapatienten eine gute Wirksamkeit ihrer eingesetzten Akutmedikation berichten, sollte dezidiert nach Therapieerfolg (Schmerzfreiheit, Begleitsymptome) und Wirkgeschwindigkeit gefragt werden. Nicht selten gibt es hier trotz subjektiver Zufriedenheit noch Spielraum für eine weitere Verbesserung.

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer



Nach jahrzehntelanger Erfahrung mit Triptanen ist bei Beachtung der Kontraindikationen nicht von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auszugehen.

Dr. Sonja-Maria Tesar



In Relation zur Situation, dass Millionen von Patienten seit über 30 Jahren Triptane einnehmen, ist die Datenlage bezüglich schwerer Nebenwirkungen dünn. Verglichen mit den NSARs, wo wir durchaus das Auftreten von gastral Ulzera oder eines akuten Nierenversagens durch eine wahrscheinlich zu leichtfertige Einnahme kennen und bedenken sollten, ist die Verordnung der Triptane kontrollierter und daher sollte endlich die Lanze pro großzügigerer Verschreibung der spezifisch wirksamen Triptane gebrochen werden.

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Zebenholzer



Triptane sind bei richtiger Indikationsstellung sichere und gut wirksame Medikamente zur Behandlung von Migräneattacken. Trotzdem werden sie wahrscheinlich zu selten verschrieben. Bei fehlendem Ansprechen auf NSAR oder andere Analgetika sollten sie den Patienten keinesfalls vorenthalten werden. Wie bei allen Akutmedikamenten gegen Kopfschmerzen ist auf eine zu häufige Einnahme zu achten und gegebenenfalls an eine Prophylaxe zu denken.

Korrespondenzadresse:

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Zebenholzer

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: karin.zebenholzer@meduniwien.ac.at

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, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin- (5HT₁-) Agonisten. ATC-Code: NO2CC03. **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.



**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**



Wenn jede Minute zählt!

Zomig® *Nasenspray*
ZOLMITRIPTAN



Schnelle Wirkung^{1,2,3}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



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



Grünenthal Informations-Service
für medizinische Fachkräfte.

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

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.

Wenn Nerven schmerzen: Neuropathien erfolgreich managen

Neuropathischer Schmerz ist meist komplex und daher oftmals eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Bei der heurigen Jahrestagung der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) wurde diesem Thema daher viel Platz im wissenschaftlichen Programm eingeräumt. Auch im Rahmen des Symposiums^{*)} des Schmerzspezialisten Grüenthal wurde das Management des schwer behandelbaren Nervenschmerzes diskutiert und die topische Therapie mittels Capsaicin 179 mg-Pflaster als effektiver und gut verträglicher Behandlungsansatz besprochen. Führende Schmerzmediziner sehen die Applikation des Wirkstoffes, der unter anderem auch in der Chilipflanze vorkommt, als Therapieoption, deren primärer Einsatz bei lokalen peripheren neuropathischen Schmerzen zu erwägen ist. Der aktuelle Beleg der innovativen und zugleich bewährten Therapieoption: Die Entdeckung des Capsaicin-Rezeptors TRPV1 wurde eben mit dem Medizin-Nobelpreis gewürdigt.

Die Diagnose und die Behandlung von neuropathischen Schmerzen sind herausfordernd, Schmerzspezialisten rar. Dadurch werden diese äußerst belastenden Schmerzen häufig spät erkannt und behandelt. Je früher jedoch mit einer adäquaten Therapie begonnen wird, desto größer ist die Aussicht auf Erfolg, so der Tenor der Experten im Rahmen des diesjährigen ÖSG-Kongresses. Für das optimale Management des neuropathischen Schmerzes brauche es eine präzise Diagnostik, die Definition der Behandlungsziele, die Kombination von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieverfahren und eine vernünftige Evaluierungsstrategie, so die einleitenden Worte von **Oberärztin Dr. Gabriele Grögl-Aringer**, Leiterin der Schmerzzambulanz am Krankenhaus Rudolfstiftung in Wien zum Symposium „Management peripherer neuropathischer Schmerzen“.

„Die zugrunde liegenden Mechanismen neuropathischer Schmerzen unterscheiden sich wesentlich von denen anderer Schmerzformen“, so **Dr. Waltraud Stromer**, Oberärztin an der Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin am Landeskrankenhaus Horn, sowie Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG). Nervenschmerzen werden als einschießend, elektrisierend, brennend, kribbelnd oder bohrend beschrieben. Berührung ist oft sehr unangenehm, Parästhesien und Dysästhesien kommen häufig vor. „Screeningfragebögen wie der PainDETECT oder der DN4-

Fragebogen sind sehr gute Hilfsmittel, Symptome qualitativ und quantitativ zu erfassen. Ob eine Allodynie oder eine Hyperalgesie vorliegt, lässt sich durch sensorische Untersuchungen feststellen.“

Capsaicin als First-Line-Therapie?

Ist das schmerzende Areal nicht größer als ein A4-Blatt, gilt er als lokalisiert. „Lokale Schmerzen können auch lokal behandelt werden“, so **Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar**, MSc, Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Klagenfurt. Topische Therapien sind in den Guidelines als Therapie zweiter Wahl eingestuft. Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [1] und dem Konsensus-Statement österreichischer Experten [2] sind diese Therapien, wie das kutane Pflaster mit dem Wirkstoff Capsaicin 179 mg (Qutenza®), bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen auch für den primären Einsatz zu erwägen. „Die großen Vorteile von topischem Capsai-

cin sind, dass eine Applikation für eine Zeitspanne von etwa drei Monaten eine deutliche Besserung erreichen kann und Nebenwirkungen sich meist auf die Applikationsstelle beschränken. Vor allem für Patienten mit Polymedikation oder eingeschränkter Nierenfunktion ist die gute Verträglichkeit besonders günstig.“ Die wiederholte Anwendung ist kein Problem, denn es gibt keine Toleranzentwicklung. Likar: „Erfahrungen der letzten Jahre lassen zudem den Schluss zu, dass ein Teil der Patienten, die initial nur unzureichend auf den ersten Therapieversuch mit dem Capsaicin-Pflaster ansprechen, von einer zweiten Behandlung stärker profitieren können.“

Nobelpreis und überzeugende Studienlage

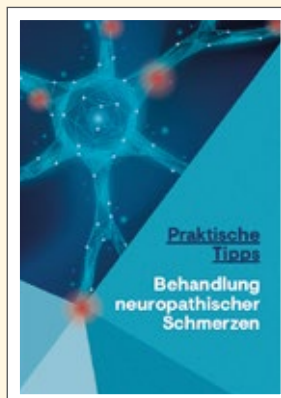
Die Entdeckung des Capsaicin-Rezeptors TRPV1 wurde kürzlich mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet. TRPV1 ist ein Ionenkanal in den Nervenzellen, der sich bei Hitze öffnet. Das Capsaicin kann so in die Epidermis eindringen und dort reversibel die Schmerzfasern desensibilisieren. Sensorische Funktionen bleiben im Regelfall unbeeinflusst.

Die therapeutische Anwendung des Wirkstoffes ist also sowohl innovativ als auch seit Jahren in der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen verschiedener Ätiologien bewährt. Das zeigen die klinischen Erfahrungen sowie die Ergebnisse zahlreicher Studien mit höchstem Evidenzgrad.

Die Empfehlung als Fazit

Das kutane Pflaster mit dem Wirkstoff Capsaicin 179 mg kann zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Info-Tipp



Booklet „Praktische Tipps: Behandlung neuropathischer Schmerzen“

Autoren: OÄ Dr. Waltraud Stromer und Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

<https://thinkinnovation.qr1.at/Booklet>

^{*) Quelle:} Symposium „Management peripherer neuropathischer Schmerzen“, 24. September 2021 (mit freundlicher Unterstützung von Grüenthal)

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.

Die gute Studienlage führte zur Einstufung der topischen Therapie mit Capsaicin als Mittel der zweiten Wahl in der neuen S2k-Leitlinie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Der Effekt ist bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit jenem etablierter oraler Medikamente. Bei lokalen, lokalisierbaren Neuropathien ist auch ein primärer Beginn mit topischem Capsaicin zu erwägen.

Literatur:

1. Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). S2k-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019; p 91.
2. Chronische periphere neuropathische Schmerzen: Diagnose und Therapie in der Praxis. Schmerz Nachrichten 1d/2020.

Weitere Information:

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

Fachkurzinformation zu obigem 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, Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; Abziehbare Schutzfolie: Polyesterfilm, Fluoropolymer beschichtet; sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung - Reinigungsgel: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320) (0,2 mg/g) sonstige Bestandteile - Reinigungsgel: Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BX04. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** Jänner 2021.

Vortioxetin (Brintellix®) bei Depression – Antidepressiva und Sexualität^{*)}

Depression und sexuelle Dysfunktion treten häufig gemeinsam auf. Ursache ist jedoch oft nicht nur die depressive Erkrankung, sondern auch die antidepressive Medikation [1]. Dabei unterscheiden sich verfügbare Antidepressiva hinsichtlich sexueller Nebenwirkungen deutlich [2]. In klinischen Studien zeigt der Serotoninmodulator Vortioxetin ein mit SSRI vergleichbares Wirksamkeitsprofil – bei einem deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Sexualität und einer im Vergleich zu Placebo verbesserten Kognition, wie Prim. Dr. Kloimstein in einem Symposium erläuterte [3–5].

Sowohl in den USA [6] als auch in Europa [7] werden zur medikamentösen Therapie der Depression am häufigsten SSRI, gefolgt von SNRI eingesetzt. Sie haben die Antidepressiva der ersten Generation (Trizyklika und MAO-Hemmer) insbesondere aufgrund deren Nebenwirkungsprofils (Gewichtszunahme, sedative, anticholinerge, kardiale und v. a. potenziell letale Nebenwirkungen) als Therapiestandard abgelöst [2].

Antidepressiva und sexuelle Dysfunktion

Eine teilweise sehr häufige Nebenwirkung der SSRI und SNRI ist zwar nicht lebensbedrohlich, für den Patienten aber belastend und einschränkend: die sexuelle Dysfunktion – eine Nebenwirkung, die einerseits die Lebensqualität reduzieren und als zusätzlicher Stressor den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen kann, andererseits eine Gefahr für die Adhärenz und so einen häufigen Grund für einen Therapieabbruch darstellt [1]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 [2] untersuchte Antidepressiva im

Hinblick auf ihre Nebenwirkungen auf die sexuelle Funktion: Bei einem Großteil der untersuchten Pharmaka zeigen Patienten gegenüber Placebo ein höheres Risiko, unter sexueller Dysfunktion zu leiden: Dazu zählen SSRI-Vertreter wie Sertralin (Odds Ratio [OR] 27,43), Citalopram (OR 20,27), Escitalopram (OR 3,44), Fluoxetin (OR 15,59), Fluvoxamin (OR 3,27), die SNRI Duloxetin (OR 4,36) und Venlafaxin (OR 24,82), das Trizyklikum Imipramin (OR 7,24) oder der MAO-Hemmer Phenelzin (6,43) [2].

Rolle der Neurotransmitter

Ein Blick auf die neurochemischen und neuronalen Mechanismen sexueller Funktion beleuchtet die Hintergründe der klinischen Ergebnisse: Eine SSRI-Behandlung führt zu einer erhöhten serotonergen, aber reduzierten dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission [8]. Nachdem die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin die sexuelle Funktionsfähigkeit fördern, während Serotonin eher als Hemmer

fungiert [9], ist die Wirkung von SSRI aus sexualmedizinischer Sicht prinzipiell ungünstig [10].

Vortioxetin – ein multimodaler Ansatz

Eine differenziertere Wirkung auf das serotonerge Neurotransmittersystem weist der Serotoninmodulator Vortioxetin (Brintellix®) auf. Das seit 2013 in der EU zugelassene Antidepressivum teilt sich mit den SSRI zwar die inhibierende Wirkung auf den Serotonin-Transporter (SERT), wirkt darüber hinaus aber auch über Modulation weiterer Serotoninrezeptoren und beeinflusst so vermutlich neben dem Norepinephrin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin- und dem GABA-ergen System auch das glutamaterge System [3].

Eine doppelblinde Vergleichsstudie untersuchte Vortioxetin und Escitalopram bezüglich ihrer Wirkung auf die SSRI-induzierte sexuelle Dysfunktion. Eingeschlossene Patienten befanden sich in Remission ihrer Depression und hatten unter Citalopram, Sertralin oder Paroxetin eine SSRI-induzierte sexuelle Dysfunktion (Treatment emergent sexual dysfunction, TESD) entwickelt [9]. Vortioxetin führte in Woche 8 bei vergleichbarer antidepressiver Wirkung zu einem statistisch signifikant geringeren TESD-Auftreten als Escitalopram (Abb. 1) [4]. Zusätzlich zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018, dass sich unter Vortioxetin die Kognition gegenüber Placebo signifikant verbessert, während dieser Effekt für alle anderen untersuchten Pharmaka nicht nachweisbar war [5].

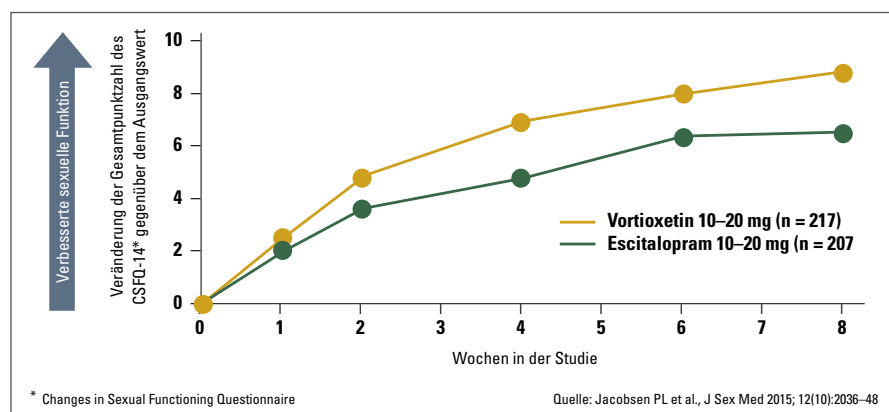


Abbildung 1: Patienten mit SSRI-induzierter sexueller Dysfunktion können von Vortioxetin profitieren (Nachdruck aus [4], with permission of Wiley)

Literatur:

1. Clayton AH et al. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Exp Opin Drug Safety* 2014; 13: 1361–74.
2. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 259–66.
3. Fachinformation Brintellix®. Stand Juli 2021.
4. Jacobsen PL et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2015; 12: 2036–48.
5. Baune BT et al. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacology* 2018; 21: 97–107.
6. Treviño LA et al. Antidepressant medication prescribing practices for treatment of major depressive disorder. *Psychiatr Serv* 2017; 68: 199–202.

^{*) Quelle:} Depressionsbehandlung und Sex – (k)ein Widerspruch, Prim. Dr. Philipp Kloimstein, MBA. 7. Kongress der ÖGFSSG, Wien, 03.09.2021

7. Dold M et al. Prescribing patterns of psychiatric drugs in major depressive disorder – Findings from a large European multicenter, cross-sectional study. *Eur Psychiatry* 2017; 41: S367.

8. Blier P, Bilek M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7 (Suppl 1): 15–20.

9. Krüger THC, Kneer J. [Neurobiological foundations underlying normal and disturbed sexuality]. *Nervenarzt* 2017; 88: 451–8.

10. Krüger THC. Antidepressive Behandlung und sexuelle Funktionen: Stellenwert des neuen Antidepressivums Vortioxetin. *Psychopharmakotherapie* 2015; 22: 118–26.

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH

A-1190 Wien, Lepold-Ungar-Platz 2

E-mail: austria@lundbeck.com

www.lundbeck.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 185 (Fortsetzung von Seite 194)

Escitalopram ratiopharm 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Escitalopram ratiopharm 5 mg:* Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 10 mg:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 15 mg:* Jede Filmtablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 20 mg:* Jede Filmtablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat).

Anwendungsgebiete: Behandlung von Episoden einer Major Depression; Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie; Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie); Behandlung von generalisierter Angststörung; Behandlung von Zwangsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert. Escitalopram ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika, Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, ATC-Code: N 06 AB 10. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure, Magnesiumstearat (pflanzlich). Tablettenhülle: Opadry Y-1 700H White: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PVdC/Aluminium-Bliesterpackung mit 10, 14, 28, 30, 90 und 100 Filmtabletten. Perforierte Einzeldosis-PVC/PVdC/Aluminium-Bliesterpackungen mit 30x1 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, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2021. **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.**

Mirtabene-ratiopharm 30 mg-Filmtabletten; Zusammensetzung: Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Mirtazapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 198 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettentfilm: Opadry Beige 02F27122 [Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 8000, Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172) und Eisenoxid schwarz (E 172)]. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Mirtabene 30 mg-Filmtabletten sind in Bliesterpackung aus PVC/PVdC/Aluminiumfolie verpackt. Die Bliesterpackungen enthalten 30 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. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **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.**

Paroxetin ratiopharm 40 mg Tabletten; Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 40 mg Paroxetin (als Hydrochlorid). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Sozialer Angststörung/Sozialer Phobie, Generalisierter Angststörung, Posttraumatischer Belastungsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Paroxetin oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. Wenn die Voraussetzungen für eine engmaschige Überwachung auf Symptome des Serotonin-Syndroms und eine Blutdruckkontrolle gegeben sind, kann in Ausnahmefällen Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Behandlung mit Paroxetin kann zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer bzw. frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid, Linezolid, Methylenblau, ein präoperativ zur Markierung eingesetztes Agens - ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer) begonnen werden. Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer soll mindestens eine Woche vergehen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QTc-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes und plötzlichem Tod führen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva - Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) ATC-Code: N06AB05. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyvinylchlorid-Folie/Aluminiumfolie-Bliesterpackungen. Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 und 500 Tabletten sind erhältlich. 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. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **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.**

Fortsetzung Seite 219

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 201

Fachkurzinformation 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

anti-CGRP-Antikörper bei Migräne: Das Spektrum erweitern*)

Patienten mit ‚weniger schwerer‘ zu behandelnder Migräne machen einen wesentlichen Teil der Betroffenen aus und profitieren ebenfalls von anti-CGRP-Antikörpern. Diese Wirkstoffe sind zudem nachweislich effektiv gegen die mit Migräne assoziierten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Photophobie. Die Vorteile der CGRP-Antikörper machen sich in einer höheren Adhärenz der Patienten bemerkbar, berichten Experten am diesjährigen Internationalen Kopfschmerz-Kongress.

Die Zielgruppe für anti-CGRP-Antikörper sind Patienten mit episodischer oder mit chronischer Migräne (EM, CM), die auf zwei oder mehr frühere präventive Behandlungen nicht ausreichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Was ist mit der Patientengruppe, wie etwa solchen mit „weniger schwerer“ Migräne, also mit niedrig frequenter Migräne?

Fremanezumab effektiv über alle Schweregrade

Diese Krankheitsform ist häufiger als die hochfrequente Migräne, sie ist daher ebenfalls mit einer wesentlichen sozio-ökonomischen Belastung verbunden, zitiert Univ.-Prof. Dr. Zaza Katsarava von der Universität Essen-Duisburg die aktuelle Studienlage [1]. „Glücklicherweise steht mittlerweile fest, dass der CGRP-Antikörper Fremanezumab in allen EM-Häufigkeits-Kategorien effektiv wirkt. Bei moderater episodischer Migräne etwa, also mit vier bis neun monatlichen Migränetagen, führt Fremanezumab zu einer Reduktion von rund 3,5 monatlichen Migränetagen; die Ansprechraten waren dabei sogar höher als bei hochfrequenter EM mit mehr als 19 monatlichen Migränetagen“, so Prof. Katsarava [2]. Und: Patienten mit EM gewinnen unter Fremanezumab innerhalb eines Jahres rund zwei Monate migränefreier Tage, „das ist wirklich viel“ [3].

Ein weiteres wichtiges Ziel im Rahmen des Migräne-Managements ist die Verhinderung der Chronifizierung der EM: „Nicht nur die Migränezfrequenz, sondern auch das Ausbleiben einer frühen Intervention sind hier wesentliche Risikofaktoren“, erklärt der Neurologe [4]. Unter Fremanezumab war ein Wechsel zu niedrigeren Häufigkeits-Kategorien für mehr als die Hälfte der moderaten und rund drei Viertel der hochfrequenten Patienten möglich [5]. Zudem ist Fremanezumab effektiv bei Patienten mit Komorbiditäten (Schmerzen, psychiatrische Störungen) und früherem Versagen präventiver Therapien [6].

Signifikante Reduktion migräneassoziierter Symptome

Für viele Patienten ist das am stärksten belastende Symptom allerdings nicht unbedingt der Kopfschmerz selbst, sondern damit assoziierte Symptome, erinnert Univ.-Prof. Dr. Deborah I. Friedman, Direktorin des Kopfschmerzprogramms am Southwestern Medical Center der Universität Texas in Dallas. Dazu zählen beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, Photophobie, Phonophobie, Osmophobie, Schwindel, Verwirrung und schwere Allodynie; postdromal können zudem kognitive Dysfunktion, Fatigue oder gastrointestinale Symptome auftreten.

Unter Fremanezumab traten signifikante Reduktionen dieser migräneassoziierten Symptome vs. Placebo auf: „Eine Halbierung der Tage mit Photophobie und Phonophobie tritt bei 43 % der Patienten unter monatlicher Verabreichung auf, beziehungsweise bei 45 % unter viertel-

jährlicher Verabreichung. 45 % der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen als „most bothersome symptom“ sahen eine mehr als 50 %ige Reduktion“, berichtet die Expertin; bei Verabreichung über zwölf Monate konnte eine Steigerung der Ansprechraten auf mehr als 60 % erreicht werden [7].

Diese Vorteile der CGRP-Antikörper haben zu einer im Vergleich zur oralen Prävention „viel besseren Adhärenz der Patienten geführt“, schließt Dr. Larry Charleston IV, Direktor der Kopfschmerzabteilung an der Michigan State University. „In unserer Erfahrung zeigen vier von fünf Patienten eine Adhärenz zu den CGRP-Antikörpern zumindest über sechs Monate, im genauen Gegenteil zur oralen Prävention: Dieser bleibt lediglich einer von fünf Patienten treu.“

Literatur:

1. Katsarava Z et al. Personal Communication 2021.
2. Nahas SJ et al. Pooled analysis of the efficacy of fremanezumab in persons with moderate- and higher-frequency episodic migraine. EHF-ICH 2021; P0321.
3. Marmura M et al. Time gained with long-term fremanezumab treatment in patients with chronic and episodic migraine. EHF-ICH 2021; P0323.
4. Torres-Ferrús M et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. J Headache Pain 2020; 21: 42.
5. Nahas SJ et al. Reductions in migraine frequency with fremanezumab treatment in individuals with chronic and episodic migraine. EHF-ICH 2021; P0313.
6. Spierings ELH et al. Efficacy of fremanezumab in migraine patients with pain or psychiatric comorbidities and documented inadequate response to 2-4 prior migraine preventive medication classes. EHF-ICH 2021; AL051.
7. McAllister P et al. Responder rates for reductions in nausea or vomiting and photophobia and phonophobia in patients treated with fremanezumab in the HALO CM, HALO EM, HALO LTS, and FOCUS studies. EHF-ICH 2021; P0316.

Autorin: Dr. Lydia Unger-Hunt

Quelle: International Headache Congress 2021, Firmensymposium TEVA. 9. 9. 21, „The spectrum of CGRP monoclonal antibody use: Bringing the science to clinical practice“

Weitere Information:

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-
ges.m.b.H.
Ares-Tower, Top 13
A-1220 Wien,
Donaucity-Straße 11
www.tevapharm.at

*) Erstpublikation: psychopraxis. neuropraxis 2021; 24 (5): 291; © Springer Medizin Wien.

Kognitive Einschränkungen – die „verborgenen“ Symptome der MS

Sehstörungen, eingeschränkter Bewegungsradius, ein Gehstock, irgendwann vielleicht der Rollstuhl. Schwierigkeiten in der selbstständigen Haushaltsführung, beim Treppensteigen, beim Einkaufen. Störungen der Feinmotorik, beim Knöpfe zumachen, beim Aufsperrn von Schlössern, beim Bedienen von Handy und Computer. Die sehr heterogenen motorischen Symptome einer Multiplen Sklerose (MS) nehmen im Krankheitsverlauf zu und belasten Betroffene und ihre Angehörigen.

Kognitive Defizite: verborgene Symptome einer MS

Doch es gibt eine zweite große, oft unterschätzte Gruppe von Symptomen, die auch als „verborgene Symptome“ bezeichnet werden. Dazu zählen kognitive Veränderungen, Fatigue und emotional-affektive Aspekte wie Depression und Angststörungen. Solche Veränderungen können die selbstständige Lebensführung entscheidend beeinträchtigen, werden aber vom Umfeld nicht immer ausreichend wahrgenommen. Daher – so die Autoren einer Publikation zum Thema – führt „die Betitelung als ‚verborgen‘ oder ‚soft‘ oftmals zu Irritationen, sind diese Beeinträchtigungen doch für die Patienten oftmals zentral und deutlich sichtbar.“ Mittlerweile sei es unbestritten, dass sich die Trias „Fatigue, Depression/Angst und kognitive Störungen“ stark negativ auf die Lebensqualität betroffener Patienten und ihre Berufsfähigkeit auswirke, betont Erstautorin **Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf**. Sie schlägt daher vor, den kognitiven Status von MS-Patienten einmal jährlich zu erfassen, etwa mittels SDMT (Symbol-Digit-Modalities-Test) [1].

Die Ursachen für zunehmende Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS können, so Penner, noch nicht abschließend beantwortet werden: Letztlich dürften die Lokalisation der Läsionen in der weißen und grauen Substanz sowie die Hirnatrophie eine entscheidende Rolle spielen [1].

Bis zu 70 Prozent der MS-Patienten betroffen

Wie häufig sind kognitive Einschränkungen und Funktionsdefizite bei MS? Sehr häufig, wie immer mehr Studien aufdecken. In einer deutschen Publikation wird angeführt, dass bei 40 bis 65 Prozent der MS-Patienten Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in individuell sehr unterschiedlichem Ausmaß zu beobachten sind [2]. Ein anderer Autor kommt zum Schluss, dass „kognitive Störungen ein sehr häufiges Symptom bei MS sind; bis zu 70 % der Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung betroffen, vor allem bei progressiver MS.“ [3].

Schließlich zeigen Real-World-Daten aus Frankreich, dass kognitive Be-

einträchtigungen bei progredienten Verlaufsformen wie der sekundär progressiven Multiplen Sklerose (SPMS) besonders häufig auftreten, zumindest zweimal häufiger als bei Patienten, die noch Schubaktivität aufweisen [4]. Dazu passend ist der Kommentar der Autoren einer Sekundäranalyse aus der EXPAND-Studie, wonach Patienten mit aufgesetzten Schüben noch über eine höhere kognitive Reserve verfügen, was die Bedeutung einer rechtzeitigen Intervention unterstreicht [5].

Frühe Therapie kann kognitive Funktionen verbessern

Mayzent® (Siponimod) ist die erste orale Substanz zur spezifischen Therapie der SPMS [6, 7]. Der hochselektive Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptormodulator überwindet die Blut-Hirn-Schranke und weist antiinflammatorische und möglicherweise remyelinisierende Eigenschaften auf [5, 8]. Das könnte die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und damit die kognitiven Funktionen verbessern, wie in der prädefinierten Sekundäranalyse der zulassungsrelevanten EXPAND-Studie untermauert werden konnte [5, 9].

Literatur:

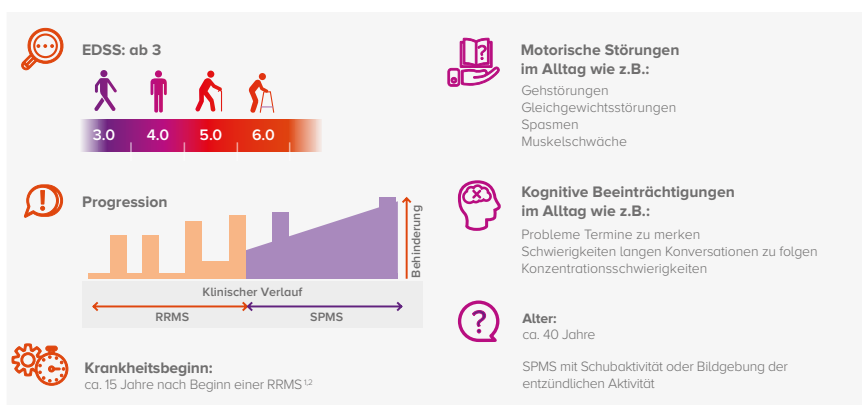
1. Penner IK. Multiple Sklerose: Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag. Dtsch Arztebl 2017; 114: 12.
2. Henze T et al. [New aspects of symptomatic MS treatment: Part 6 - cognitive dysfunction and rehabilitation]. Nervenarzt 2018; 89: 453–9.
3. Paul F. Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18: 4–10.
4. Planche V et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol 2016; 23: 282–9.
5. Benedict RHB et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analysis. Neurology 2021; 96: e376–e386.
6. Fachinformation Mayzent®, aktueller Stand.
7. Scott LJ. Siponimod: A review in secondary progressive multiple sclerosis. CNS Drugs 2020; 34: 1191–200.
8. Leavitt VM, Rocca M. Siponimod for cognition in secondary progressive multiple sclerosis: thinking through the evidence. Neurology 2021; 96: 91–2.
9. 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.

Fachkurzinformation siehe Seite 204

Weitere Information:

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

ACHTEN SIE AUF DIE ERSTEN ZEICHEN DER PROGRESSION! DIESE SPMS-PATIENTEN KÖNNEN MIT EINER MAYZENT®-THERAPIE WERTVOLLE ZEIT GEWINNEN.



1. Tremlett H et al. Mult Scler 2008; 14: 314–24.
2. Scalfari A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2014; 85: 67–75.

Abbildung 1: Erste Anzeichen der Progression

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

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

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



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

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



Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption.

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

Referenzen:

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

Weitere Informationen:

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

MULTI-AT-00159

Fachkurzinformation zu obigem Text

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.

Sertralin ratiopharm 50 mg und 100 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 50 mg: Jede Filmtablette enthält 50 mg Sertralin (als Hydrochlorid). 100 mg: Jede Filmtablette enthält 100 mg Sertralin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Sertralin ist indiziert zur Behandlung von: Episoden einer Major Depression. Zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression. Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren. Soziale Angststörung. Post-traumatische Belastungsstörung (PTBS). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms, mit Symptomen wie z. B. Agitiertheit, Tremor und Hyperthermie, besteht. Die Behandlung mit Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Pimozid ist kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), ATC-Code: N06 AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sertralin ratiopharm 50 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, **Filmüberzug:** Hypromellose 6, Talkum, Propylenglycol, Titandioxid (E171). Sertralin ratiopharm 100 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose 6, Hypromellose 15, Talkum, Propylenglycol, Titandioxid (E 171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** 50 mg: Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. 100 mg: Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 02/2021. **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.**

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

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

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

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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

Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming,

Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

Grundlegende Richtung:

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

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

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

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

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

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

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

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

21. Consensus Meeting

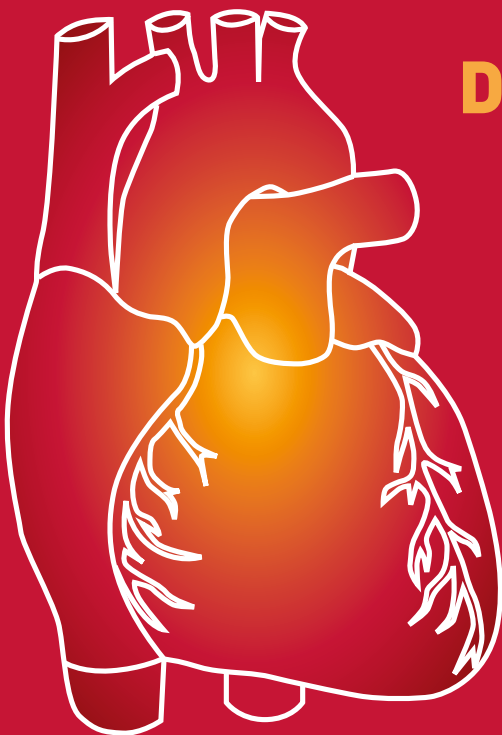
DER AG HERZINSUFFIZIENZ

**Alles Neu! Eine universelle
Definition der Herzinsuffizienz
und aktuelle Guidelines**

Sa 29. Jänner 2022

9.00–13.00 Uhr

Novotel Wien Hauptbahnhof



Wissenschaftliche Leitung und Vorsitz:
Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

UNIVERSAL DEFINITION OF HEART FAILURE

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann

DEVICES IN DER HERZINSUFFIZIENZ

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger

DIAGNOSTIK IN DER HERZINSUFFIZIENZ

OA Dr. Christian Ebner

AKUTE HERZINSUFFIZIENZ

Univ.-Doz. Dr. Noemi Pavo

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl



med Congress

ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Die 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



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

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

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

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

EINMAL MONATLICH
400mg



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

Fachkurzinformation siehe Seite 219

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

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena[®] vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena[®] die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch 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.