

# Journal für Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer Moment –  
einfach nur dabei zu sein

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

## Abilify Maintena<sup>®</sup>, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

# Abilify Maintena®

## 400 mg Fertigspritze



## Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX



Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien, [www.lundbeck.at](http://www.lundbeck.at)

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

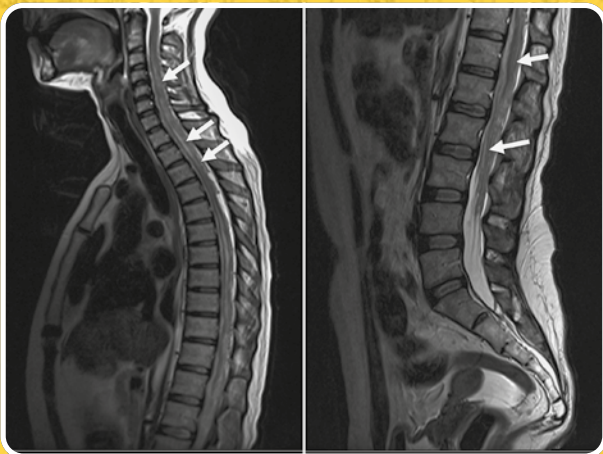
(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs.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

**ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze.** Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, 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, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** Oktober 2021

Journal für  
**Neurologie, Neurochirurgie  
und Psychiatrie**

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



## NEUROLOGIE

**Primäre spinale Manifestation eines malignen Melanoms mit diffuser leptomeningealer Melanozytose**

C. Brunner, C. Našel, W. Struhal

## NEUROCHIRURGIE

**Neurochirurgischer Hybrid-Operationssaal: Erste Erfahrungen an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Linz**

M. Gmeiner, M. Sonnberger, M. Gollwitzer, G. Sardi, A. Hauser, M. Aichholzer, H. Stefanits, P. Rauch, A. Gruber

## PSYCHIATRIE

**Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie**

M.-E. Friedrich, S. V. Herz, R. Frey



## RUBRIKEN

**News-Screen Neurologie**

**News-Screen Psychiatrie**

**Medizintechnik**

**Pharma-News**

**Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS**

# CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie<sup>1</sup>
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen<sup>2,5,6</sup>
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant<sup>3</sup>
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound<sup>2,3,4</sup>

**Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern**

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her<sup>7</sup>

**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 Wahl<sup>8</sup>

**Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung**

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen<sup>9</sup>
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit<sup>10</sup>



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 07.05.2020

2 EPAR Circadin 2010, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

3 Wade A et al. BMC Medicine 2010;8:51.

4 Lemoine P et al. J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.

5 Wade AG et al. Curr Res Opin 2011 27 (1):87-98.

6 Wade A et al. Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902.

8 Wilson SJ et al. J Psychopharmacol November 2010 24: 1577-1601.

9 Vitiello MV et al. J Gerontol, 45, 1990 M131-8.

10 Wade Ag et al. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.

## ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

### Durchschlafen. Durchstarten.<sup>1,2,3</sup>

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.ema.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.

# INHALT

## Neurologie

- 51 Primäre spinale Manifestation eines malignen Melanoms mit diffuser leptomeningealer Melanozytose**  
C. Brunner, C. Našel, W. Struhel

## Neurochirurgie

- 56 Neurochirurgischer Hybrid-Operationssaal: Erste Erfahrungen an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Linz**  
M. Gmeiner, M. Sonnberger, M. Gollwitzer, G. Sardi, A. Hauser, M. Aichholzer, H. Stefanits, P. Rauch, A. Gruber

## Psychiatrie

- 62 Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie**  
M.-E. Friedrich, S. V. Herz, R. Frey



## Rubriken

- 72 News-Screen Neurologie**  
**76 News-Screen Psychiatrie**  
**82 Medizintechnik**  
**85 Pharma-News**  
**84 Impressum**  
**102 Hinweise für Autoren**

**Titelbild:** MRT, gesamtes Myelon, T2-gewichtet. Es zeigen sich ausgedehnte ödematöse Veränderungen im gesamten Verlauf mit Bedrängung des Myelons insbesondere des Konus-/Kauda-Abschnittes (Foto: Našel C, UK Tulln). Aus C. Brunner, C. Našel, W. Struhel, Primäre spinale Manifestation eines malignen Melanoms mit diffuser leptomeningealer Melanozytose. Abb. 1, S. 52

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



Das **A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein**, zählt zu den modernsten Gesundheitseinrichtungen des Landes. Wir verbinden medizinische und pflegerische Kompetenz auf höchstem Niveau mit modernem und effizientem Management.  
Ab 1. Juli 2023 suchen wir eine:n

## Leiter:in der Abteilung Neurologie

Die Abteilung für Neurologie besteht aus 34 stationären Betten, davon 4 Stroke-Unit- und 6 Nachsorgebetten (2B, 4C). Im Ambulanzbereich werden eine Akutambulanz, eine allgemeine Bestellambulanz sowie Spezialambulanzen vorgehalten.

Informationen und Details zur Ausschreibung, sowie zu Ihren wünschenswerten Voraussetzungen und unser Angebot finden Sie unter: [www.bkh-kufstein.at/20220404](http://www.bkh-kufstein.at/20220404)

Haben wir Ihr Interesse geweckt? So richten Sie Ihre Bewerbung bitte unter Angabe der Nummer KUP20220404 an:

# IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 93  
1) Praxbind<sup>®</sup> Fachinformation  
AT/PX/0421/PC-AT-1 02256

**Pradaxa<sup>®</sup>**  
dabigatran etexilate

**Praxbind<sup>®</sup>**  
idarucizumab

Closing the Circle

# Primäre spinale Manifestation eines malignen Melanoms mit diffuser leptomeningealer Melanozytose

C. Brunner<sup>1</sup>, C. Našel<sup>2</sup>, W. Struhal<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Primäre melanozytäre Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) sind selten. Man differenziert die diffuse Melanozytose, das Melanozytom und das maligne Melanom. Die Inzidenz liegt zwischen 0,05 % und 0,1 % aller Gehirntumore und für primäre maligne Melanome mit diffuser Melanozytose bei 0,002–0,005 %. Die Inzidenz rein spinaler primärer maligner Melanome ist nicht bekannt.

Als Melanozytose bezeichnet man die nicht metastatische Ausbreitung von Melanomzellen entlang der Meningen, die intrakraniell und/oder intraspinal auftreten kann. Es gibt keine pathognomischen bildgebenden Charakteristika. Die Diagnosestellung sollte immer immunhistochemisch bestätigt werden. Die Therapie richtet sich je nach Erkrankungsstadium und leitet sich lediglich von wenigen publizierten Fallberichten ab, etablierte therapeutische Optionen fehlen. Die klinische Präsentation ist heterogen. Ca. 45 % zeigen einen erhöhten intrakraniellen Druck, 35 % neurologische Ausfälle, 16 % Krampfanfälle

oder eine Subarachnoidalblutung. Klare diagnostische Kriterien sind nicht vorhanden. Die Prognose ist äußerst schlecht und beschränkt sich ab Diagnosestellung auf einige Tage bis Wochen.

**Schlüsselwörter:** Melanozytose, Malignes Melanom, Myelitis, erhöhter Hirndruck, ZNS-Manifestation

**Abstract: Primary central nervous system malignant melanoma with diffuse leptomeningeal melanocytosis.** Primary central nervous system (CNS) malignant melanoma is a rare disease with an incidence of 0,05% to 0,1% of all brain tumors. Three main types can be differentiated: diffuse melanocytosis, melanocytoma and the malignant melanoma. The incidence of malignant melanoma with leptomeningeal involvement is 0,002% to 0,005%, whereas the incidence of primary intraspinal malignant melanomas is unknown.

Melanozytosis defines the meningeal non-metastatic intracranial and / or intraspinal spreading of melanocytes. Pathognomic imaging characteristics do not exist. The diagnosis should be immunohistochemically confirmed. There is a lack of established therapeutic strategies and are depending on the stage of disease. The clinical presentation is very heterogenous and clear diagnostic criteria are not available. About 45 percent show an increased intracranial pressure, 35 percent are presenting with focal neurologic signs, 16 percent have seizures or a subarachnoid hemorrhage. The overall prognosis is very poor and is limited for a few weeks to less month after diagnosis. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2022; 23 (2): 51–4.

**Keywords:** Melanozytose, malignant melanoma, myelitis, increased intracranial pressure, CNS manifestation

## ■ Einleitung

Die sekundäre Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei malignen kutanen Melanomen ist häufig, wohingegen die primäre Manifestation eines malignen Melanoms des ZNS mit leptomeningealer Melanozytose mit einer Inzidenz von 0,002–0,005 % eine sehr seltene Erkrankung ist [1]. Es wird vermutet, dass diese Tumoren von den leptomeningealen Melanozyten ausgehen.

Die WHO differenziert die diffuse Melanozytose, das Melanozytom und das maligne Melanom [2]. Die diffuse Melanozytose breitet sich diffus und/oder multifokal in den weichen Hirnhäuten aus. Als radiologisches Korrelat findet sich eine Verdickung und Kontrastmittelaufnahme der Meningen. Das Melanozytom der Meningen ist ein gutartiger, umschrieben wachsender Tumor mit intrakraniellen wie auch spinalen Lokalisationen. Die Prognose ist variabel, da diese Tumore zu lokalen Rezidiven neigen. Das maligne Melanom entspricht in seiner histologischen Erscheinung und seinem biologischen Verhalten den kutanen malignen Melanomen.

Die Prognose wie auch die weitere Therapie sind vom histologischen Typ abhängig. Daher stellt der Goldstandard zur Diagnosestellung die Liquorzytologie inklusive immunhisto-

chemischer Analyse dar [3]. Derzeit gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Therapie.

Der vorliegende Artikel bietet anhand eines Fallbeispiels aus der Praxis einen Überblick bezüglich Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Prognose eines primären spinalen malignen Melanoms mit begleitender leptomeningealer Melanomatose.

## ■ Fallbericht

Eine 48-jährige Patientin mit einer rasch progredienten schlaffen Paraparese und Blasenfunktionsstörung wird an der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Tulln aufgenommen. Bereits zwei Monate vor der hiesigen Vorstellung war die Patientin mit einer Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Nausea, rezidivierendes Erbrechen) in einer Klinik im Ausland vorstellig, weitere fokale neurologische Ausfälle bestanden zum damaligen Zeitpunkt noch nicht.

Eine breite Differentialdiagnostik ergab auswärtig einen deutlich erhöhten Liquordruck, worauf probatorisch die Anlage einer passageren extraventrikulären Liquordrainagierung erfolgte. Da sich die primäre Symptomatik regredient zeigte und keinerlei Anhaltspunkt auf eine sonstige systemische Erkrankung bestand, wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt angelegt. Im Übrigen gab es keine Vorerkrankungen.

Unser diagnostischer Work-up ergab bildgebend eine langstreckige intramedulläre Läsion mit kompletter Konsumation der perimedullären Liquorräume und fast vollständiger Einmauerung der intraduralen Strukturen vom kraniozervikalen Übergang bis auf Höhe des Segmentes L4/L5 mit deutlich kontrastmittelaufnehmenden Zellmassen (Abbildung 1) und eine

Eingelangt am: 18.12.2021, angenommen am 25.12.2021

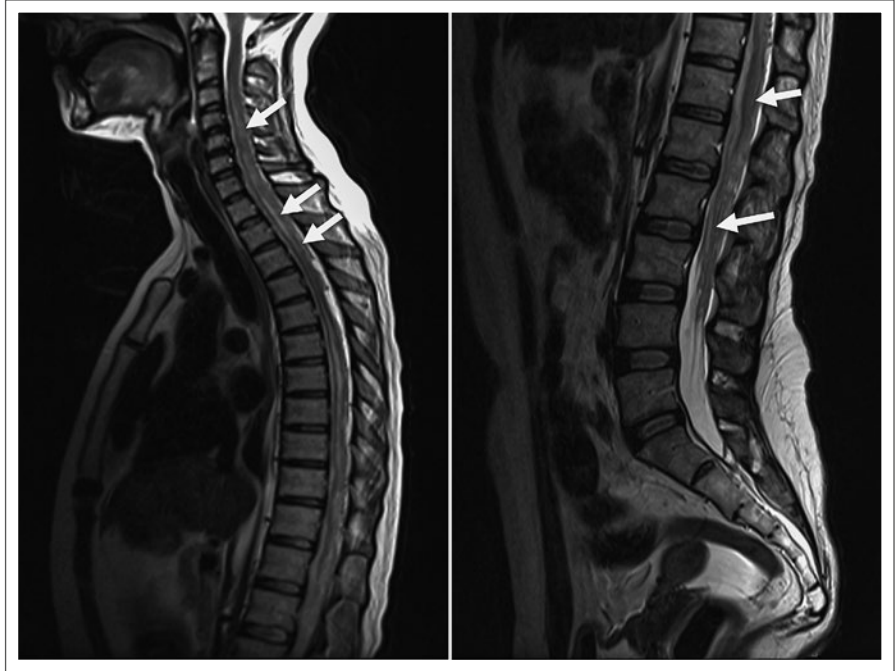
Aus der <sup>1</sup>Klinischen Abteilung für Neurologie und <sup>2</sup>Klinischen Abteilung für Radiologie, Universitätsklinikum Tulln, und Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften Krems

**Korrespondenzadresse:** OÄ Dr. Cornelia Brunner, Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Tulln, A-3430 Tulln an der Donau, Alter Ziegelweg 10, E-Mail: cornelia.brunner@tulln.lknoe.at

deutliche Kontrastmittel-Anreicherung und Verdickung der Meningen an der Schädelbasis in der Magnetresonanztomographie (MRT) (Abbildung 2).

Die Liquordiagnostik ergab eine Pleozytose mit 1496 Zellen/ $\mu$ L, ein erhöhtes Laktat mit 4,2 mmol/l sowie ein deutlich erhöhtes Totalprotein mit  $> 6.000$  mg/L und einen erniedrigten Glukosegehalt. In der Liquor-Zytologie und immunhistochemischen Analyse (MGG-Färbung; Immuno: HMB 45, EMA-Färbung) fanden sich maligne Melanomzellen – HMB45-positive Immunreaktivität. Hinweise für ein kutanes, mukosales oder uveales Melanom bestanden nicht.

Im Verlauf kam es innerhalb von 3 Wochen zu einer rasch progredienten schlaffen Tetraplegie, generalisiert tonisch klonischen Anfällen mit letztlich respiratorischer Global-Insuffizienz.



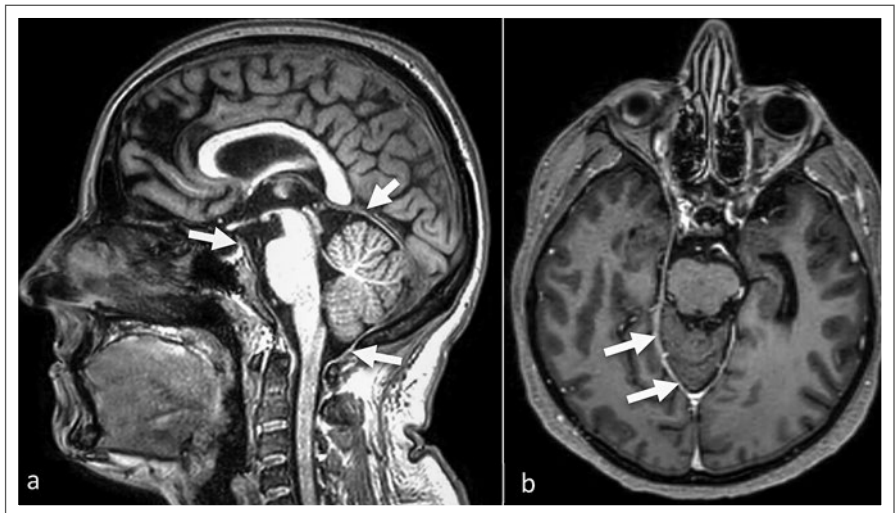
**Abbildung 1:** MRT, gesamtes Myelon, T2-gewichtet. Es zeigen sich ausgedehnte ödematöse Veränderungen im gesamten Verlauf mit Bedrängung des Myelons insbesondere des Konus-/Kauda-Abchnittes (Foto: Naßel C, UK Tulln).

## Diskussion

Melanome nehmen ihren Ursprung von den pigmentbildenden Melanozyten, welche beim Menschen in der Uvea, dem Hirnparenchym, den Leptomeningen, den Schleimhäuten und der Haut vorkommen. Sehr selten können auch amelanotische Varianten (fehlende Pigmentierung) auftreten [4, 5]. Die primäre Manifestation eines malignen Melanoms im zentralen Nervensystem mit leptomeningealer Melanozytose ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,002–0,005 %. Die Inzidenz rein spinaler maligner Melanome ist nicht bekannt [6].

Metastatische Melanome sind vorwiegend bei Älteren zu finden, wohingegen primäre maligne ZNS-Melanome meist bei den unter 50-Jährigen auftreten. Die Diagnosestellung ist oftmals schwierig und die Diagnostik anfänglich meist nicht eindeutig, insbesondere ohne Vorliegen eines kutanen Melanoms. Von einem primären ZNS-Melanom kann erst dann ausgegangen werden, wenn nach genauer Inspektion von Haut, Schleimhäuten sowie Augenhintergrund keine Auffälligkeiten zu objektivieren sind.

Die klinische Präsentation eines primären malignen ZNS-Melanoms ist mannigfaltig; Klinisch können zum Beispiel Zeichen eines gesteigerten intrakraniellen Druckes, welches das häufigste Symptom darstellt, epileptische Anfälle, eine chronische basale Meningitis, multiple kraniale Nervenläsionen, eine chronische spinale Arachnoiditis, psychiatrische Auffälligkeiten, intrakranielle Blutungen, eine Myelopathie oder eine Radikulopathie auftreten [7].



**Abbildung 2:** Zerebrale MRT, sagittal (a) und axial (b), T1-gewichtet. Nach Kontrastmittelapplikation zeigt sich ein deutliches leptomeningeales Enhancement im Bereich der Schädelbasis, entlang der Kleinhirnhäute und um das Mesenzephalon (Foto: Naßel C, UK Tulln).

Eine breite Differentialdiagnostik ist notwendig, um letztlich die Diagnose zu bestätigen. Die bildgebende Methode der Wahl ist die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie [8]. Es sollte die Darstellung der gesamten Neuroachse erfolgen. Das vordergründige bildgebende Merkmal bei Infiltration der Meningen ist ein leptomeningeales Kontrastmittel-Enhancement, welches durch Verlegung des Subarachnoidal- und perivaskulären Raumes mit malignen Melanomzellen zustande kommt und / oder flau kontrastmittelaufnehmende Läsionen im Myelon oder intrazerebral. Die daraus resultierende anormale Liquorzirkulation kann zu Hydrozephalus und Syringomyelie führen. In unserem Fall zeigt sich ein diffus infiltratives Muster bereits mit Involvement der Meningen zum Diagnosezeitpunkt.

Der Goldstandard zur Diagnosestellung ist die Liquorzytologie mit immunhistochemischer Analyse inklusive Messung

des Eröffnungsdruckes, welcher meist erhöht ist, während der Liquorgewinnung. Wenn möglich sollte eine größere Menge an Liquor entnommen werden. Zudem findet sich ein sehr hohes Eiweiß, eine erniedrigte Glukose und eine lymphozytäre Pleozytose, wie im Falle unserer Patientin. Der Liquor weist bei Vorliegen eines primären malignen ZNS-Melanoms selten einen Normalbefund auf. Die Diagnose kann auch anhand von entsprechenden bildgebenden wie auch klinischen Charakteristika bei negativer Liquorzytologie gestellt werden [9].

Als Alternative kann eine leptomeningeale Biopsie erfolgen. Bei Vorliegen eines primären malignen ZNS-Melanoms mit konkomitanter leptomeningealer Melanomatose beträgt die mittlere Überlebenszeit 10 Wochen [10]. Klinische Studien bezüglich des Weiteren therapeutischen Managements sind nicht vorhanden, die weiterführende Therapie stützt sich auf wenige publizierte Fallberichte. Unmittelbar nach Diagnosestellung kann die Anlage eines Ommaya-Reservoirs, falls eine intrathekale Verabreichung einer Chemotherapie geplant bzw. noch durchführbar ist, oder eines ventrikulo-peritonealen Shunts zur Druckentlastung erfolgen [11, 12]. Bei fokalen Läsionen ist eine Resektion dieser erstrebenswert, bei diffuser Präsentation sollte die Bestrahlung der betroffenen Regionen erfolgen. Die National Comprehensive Cancer Network- (NCCN-) Guidelines empfehlen eine supportive / palliative Bestrahlung der vordergründig betroffenen ZNS-Regionen bei Vorliegen eines malignen ZNS-Melanoms.

Die intrathekale Gabe von Methotrexat und Dexamethason wurde in einem Fallbericht versucht [9]. In einer retrospektiven Studie konnte bei fortgeschrittenen malignen Melanomen eine signifikante Reduktion der Rückfallrate in der Temozolomid- (TMZ-) Gruppe erreicht werden. TMZ könnte eine wichtige Rolle in der adjuvanten Therapie auch bei primären ZNS-Melanomen spielen, dies bedarf noch weiterer Untersuchungen [13].

„Molecular targeted“-Substanzen in der Behandlung fortgeschrittener maligner kutaner Melanome durch Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab) sind in Einzelfällen von Interesse in der Behandlung von primären malignen ZNS-Melanomen [14–16]. Grundvoraussetzung zur Anwendung dieser Substanzen ist, dass sie die Blut-Hirn-Schranke penetrieren können, was nach derzeitigem Wissenstand noch nicht vollständig geklärt ist.

Die molekulare Analyse von kutanen Melanomen zeigte, dass diese Erkrankung heterogen ist und aufgrund von unterschiedlichen onkogenen Mutationen weiter in Subgruppen spezifiziert werden kann. Auch dieser Aspekt wird in Reviews bei primären ZNS-Melanomen diskutiert, um die potentielle Gabe von zielgerichteten Kinasehemmern wie zum Beispiel BARF- (z. B. Vemurafenib oder Dabrafenib) oder MEK-Inhibitoren (z. B. Trametinib) bei entsprechend vorliegenden Mutationen als mögliche Therapieoption zu diskutieren [17, 18].

Im Falle unserer Patientin war die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten und die Progression von primär eines Konus-/Kauda-Syndromes bis hin zu einer Tetraplegie mit respiratorischer Insuffizienz innerhalb von nur wenigen Tagen zu rasch progredient, um eine weiterführende Therapie einzuleiten. In Anbetracht der Gesamtsituation wäre auch jeglicher Therapieversuch lediglich im Rahmen eines palliativen Managements möglich gewesen.

## Konklusion

Das primäre maligne ZNS-Melanom mit leptomeningealer Melanomatose ist eine seltene Erkrankung (Inzidenz: 0,005 %). Nach Diagnosestellung beschränkt sich die mittlere Überlebenszeit auf wenige Wochen. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt und meist auf vereinzelt publizierte Fallberichte zurückzuführen.

## Relevanz für die Praxis

- Trotz der sehr niedrigen Inzidenz von 0,002–0,005 % primärer maligner ZNS-Melanome mit leptomeningealer Melanomatose sollte bei unklaren Strukturveränderungen der Neuroachse dies in die Differentialdiagnostik mit einbezogen werden.
- Der Goldstandard zur Diagnosesicherung ist die Liquorzytologie inklusive Immunhistochemie, in Einzelfällen kann auch eine leptomeningeale Biopsie notwendig sein.
- Jegliche Therapie oder Therapiekombination sollte individuell an den jeweiligen Patienten und die vorherrschenden Symptome angepasst sein und stützt sich auf wenige publizierte Fallberichte.
- Die Prognose beschränkt sich ab Diagnosestellung auf einige Tage bis Wochen.
- Die Behandlung sollte immer in einem interdisziplinären Setting erfolgen.

## Interessenkonflikt

Bei den Autoren bestehen keine Interessenkonflikte.

## ÖÄ Dr. Cornelia Brunner



Absolvierung des Medizinstudiums an der MUW 2008. Von 2008 bis 2010 Turnus am Kepler Universitätsklinikum Linz. Von 2010 bis 2016 Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie und von 2015 bis 2018 Fachärztin für Neurologische Intensivmedizin am Kepler Universitätsklinikum Linz. PhD Doctoral Programm Clinical Neurosciences seit 2017.

Derzeit: Stationsführende Oberärztin der Neurologischen Überwachungsstation/Stroke Unit des Universitätsklinikums Tulln, Leitung des Neurosonographie Labors des Universitätsklinikums Tulln.

Forschungsschwerpunkte: Neurosonologie, Schlaganfall, Vaskuläre ZNS Erkrankungen.

## Literatur:

- Hayward RD. Malignant melanoma and the central nervous system A guide for classification based on the clinical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 526–30.
- Schlegel U et al. Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems; Primäre melanozytäre Läsionen im ZNS. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M (eds). Klinische Neurologie: Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart, 2003.
- Tosaka M, Tamura M, Oriuchi N, Horikoshi M, Yoshita T, Sugawara K, et al. Cerebrospinal fluid immunocytochemical analysis and neuroimaging in the diagnosis of primary leptomeningeal melanoma. Case report. J Neurosurg 2001; 94: 528–32.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007; 114: 97–109.
- Ma J, Zhang Z, Li S, Chen X, Wang S. Intracranial amelanotic melanoma: a case report with literature review. World J Surg Oncol 2015; 13: 182.
- Kim MS, Yoon DH, Shin DA. Primary spinal cord melanoma. J Korean Neurosurg 2010; 48: 157–61.
- Painter TJ, Chaljub G, Sethi R, Singh H, Gelman B. Intracranial and intraspinal meningeal melanocytosis. Am J Neuroradiol 2000; 21: 1349–53.
- Correa DG, Dos Santos RQ, Hygino da Cruz LC, Jr. Primary intramedullary malignant melanoma: can imaging lead to the correct diagnosis? J Int Med Res 2020; 48: 300060520966152.
- Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. Surg Neurol Int 2013; 4 (Suppl 4): S265–88.
- Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. Neuro Oncol 2008; 10: 1010–8.
- Glitz IC, Smalley KSM, Brastianos PK, Davies MA, McCutcheon I, Liu JKC, et al. Leptomeningeal disease in melanoma patients: An update to treatment, challenges, and future directions. Pigment Cell Melanoma Res 2020; 33: 527–41.
- Nigim F, Critchlow JF, Kasper EM. Role of ventriculoperitoneal shunting in patients with neoplasms of the central nervous system: An analysis of 59 cases. Mol Clin Oncol 2015; 3: 1381–6.
- Paul MJ, Summers Y, Calvert AH, Rustin G, Brampton MH, Thatcher N, Middleton MR. Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. Melanoma Res 2002; 12: 175–8.
- Lamos C, Hunger RE. [Checkpoint inhibitors – indications and application in melanoma patients]. Z Rheumatol 2020; 79: 818–25.
- Rochet NM, Dronca RS, Kottschade LA, Chavan RN, Gorman B, Gilbertson JR, et al. Melanoma brain metastases and vemurafenib: need for further investigation. Mayo Clin Proc 2012; 87: 976–81.
- Mayer S, Mauer UM, Mathieu R, Hackenbroch C, Knüpfer J, Schulz C. Primary amelanotic CNS melanoma: case report and literature review. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2018; 79: 96–100.
- Pedersen M, Kusters-Vandeveldt HVN, Viro A, Groenen P, Sanchez-Laorden B, Gilhuis JH, et al. Primary melanoma of the CNS in children is driven by congenital expression of oncogenic NRAS in melanocytes. Cancer Discov 2013; 3: 458–69.
- Kusters-Vandeveldt HV, Kusters B, van Engen-van Grunsven AC, Groenen PJ, Wesseling P, Blokx WA. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a review with focus on molecular aspects. Brain Pathol 2015; 25: 209–26.

## Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 55 (Teil)

**Gabapentin ratiopharm 300 mg – Kapseln; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede 300 mg Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 300 mg Hartkapsel enthält 67,5 mg Lactose (wasserfrei). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert. Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen: Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika ATC-Code: N03 AX 12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, wasserfrei (67,5 mg pro Kapsel), Maisstärke, Talkum, Gelatine, Titandioxid (E-171), gelbes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A1 black)\* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A2 black)\* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172), Kaliumhydroxid; \* abhängig vom Drucktintenlieferanten. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC-Aluminium – Blisterpackung, 100 Stück. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 04/2019. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg-lösliche Tabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg-lösliche Tablette enthält 5 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg-lösliche Tablette enthält 25 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg-lösliche Tablette enthält 50 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg-lösliche Tablette enthält 100 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg-lösliche Tablette enthält 200 mg Lamotrigin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tablette enthält 15,17 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg lösliche Tablette enthält 2,92 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg lösliche Tablette enthält 5,83 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg lösliche Tablette enthält 11,67 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg lösliche Tablette enthält 23,34 mg Sorbitol (E 420). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle; Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin ratiopharm GmbH wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Monotherapie typischer Absencen. Bipolare Störung. Erwachsene ab 18 Jahren: Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden. Lamotrigin ratiopharm GmbH ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX09. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tabletten:** Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Glycerol Dibehenat, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Lamotrigin ratiopharm GmbH 25/50/100/200 mg lösliche Tabletten:** Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Natriumstearylfumarat, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** **5 mg lösliche Tabletten:** PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. **25 mg lösliche Tabletten:** PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. **50 mg lösliche Tabletten:** PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. **100 mg lösliche Tabletten:** PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 60 löslichen Tabletten. **200 mg lösliche Tabletten:** PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 60 löslichen Tabletten. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 01/2021. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**Levetiracetam ratiopharm 500 mg und 1000 mg Filmtabletten, Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** **Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:** Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam. **Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:** Jede Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam. **Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:** 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 1 ml enthält 1,4 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), 0,27 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) und 3,1 mg Kalium. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levetiracetam ratiopharm ist indiziert zur Zusatzbehandlung: – partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. – myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler myoklonischer Epilepsie. – primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Macrogol 6000; Hochdisperses Siliciumdioxid; Crospovidon A; Cellulosepulver; Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Filmüberzug:** **Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:** Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:** Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/Aluminium Blisterpackungen. **Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:** Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 120 (2x60) oder 200 (2x100) Filmtabletten. **Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:** Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2021. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

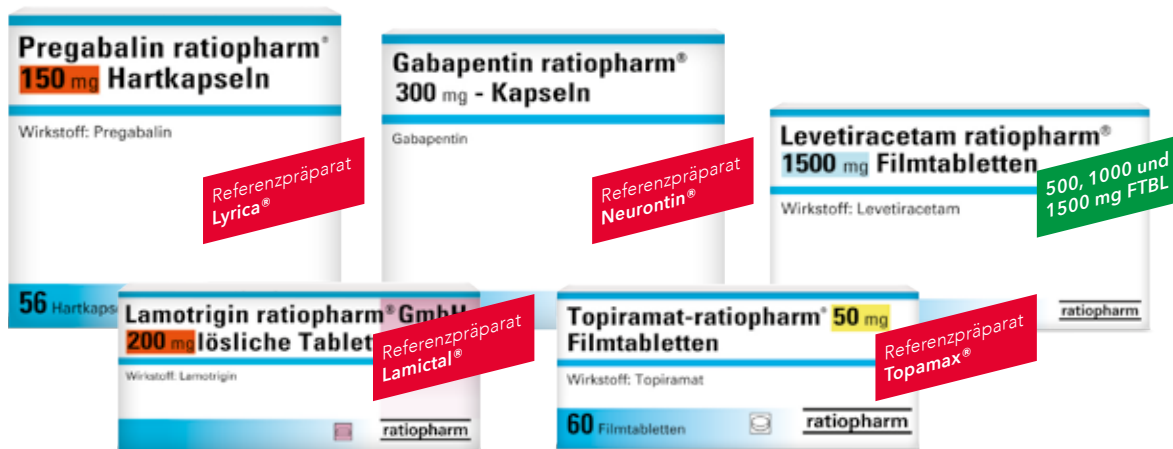
Fortsetzung Seite 60

MEHR  
LEBENSQUALITÄT

DURCH EFFEKTIVE  
ANFALLSKONTROLLE



## Antiepileptika von ratiopharm



**ratiopharm**

eine Marke von  
**teva**

# Neurochirurgischer Hybrid-Operationssaal: Erste Erfahrungen an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Linz

M. Gmeiner<sup>1,2</sup>, M. Sonnberger<sup>3</sup>, M. Gollwitzer<sup>1,2</sup>, G. Sardi<sup>1</sup>,  
A. Hauser<sup>1</sup>, M. Aichholzer<sup>1,2</sup>, H. Stefanits<sup>1,2</sup>, P. Rauch<sup>1,2</sup>, A. Gruber<sup>1,2</sup>

**Kurzfassung:** Komplexe zerebrovaskuläre Erkrankungen zählen zu den Herausforderungen in der neurochirurgischen Behandlung. Der hybride Operationssaal stellt eine innovative Weiterentwicklung zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse dieser Pathologien dar. Einerseits besteht die Möglichkeit einer raschen, hochauflösenden Bildgebung durch die intraoperative 3D-Rotationsangiographie. Andererseits können kombinierte interdisziplinäre Eingriffe (offen mikrochirurgisch und endovaskulär) die Behandlungsqualität signifikant steigern.

Seit der Einführung des hybriden Operationssaals an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Linz

im April 2020 wurden bereits 94 Patienten operiert. Ziel vorliegender Arbeit ist es, die ersten Ergebnisse dieser Operationen darzustellen.

**Schlüsselwörter:** Komplexe zerebrovaskuläre Erkrankung, Hybrid-OP, 3D-Rotationsangiographie

**Abstract:** Neurosurgical hybrid operating room: first experiences at the Kepler University Hospital Linz. Complex cerebrovascular pathologies remain difficult to treat. The hybrid operating room approach may optimize treatment

results by combining endovascular and microsurgical techniques. Additionally, intraoperative imaging is improved by 3D rotational angiography.

The hybrid operating room was introduced in April 2020 at the Neurosurgical Department, Kepler University Hospital Linz and 94 patients have already been treated. The aim of this study is to present the first surgical results and to review the current literature. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2022; 23 (2): 56–60.

**Keywords:** Complex cerebrovascular pathologies, hybrid operating room, 3D rotational angiography

## ■ Einleitung

Die vaskuläre Neurochirurgie ist ein hochkomplexes Teilgebiet der Neurochirurgie und umfasst die chirurgische Behandlung zerebraler Aneurysmen (Clipping, Bypasschirurgie), arteriovenöser Malformationen (AVM) / AV-Fisteln (Resektion) und Karotopathologien (Karotisendarterektomie [CEA], Bypasschirurgie). Da die tolerable zerebrale Ischämiezeit bei diesen Eingriffen sehr begrenzt ist, ist eine rasch verfügbare und qualitativ hochwertige intraoperative Bildgebung zur Erfolgs- und Qualitätskontrolle zwingend erforderlich.

Der mit einer Angiographieanlage ausgestattete Hybrid-Operationssaal (OP) stellt derzeit eine der innovativsten Weiterentwicklungen in der Neurochirurgie dar [1]. Hierbei wurde die Technik in den letzten Jahren signifikant verbessert: Es besteht die Möglichkeit, neben einer intraoperativen 3D-Rotationsangiographie sowohl eine Computertomographie (Dyna-CT) als auch eine Hirndurchblutungsmessung (Perfusion-zerebraler Blutfluss) durchzuführen.

Zudem können komplexe zerebrovaskuläre Pathologien im Rahmen eines Hybrideingriffes behandelt werden. Idealerweise werden mikrochirurgische und endovaskulär-interventionelle Techniken kombiniert, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen. Anzumerken ist, dass derartige Eingriffe eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bedingen, die eine sehr hohe neurochirurgische und neuroradiologische Expertise erfordert. Als klassischer hybrider Eingriff wäre eine mikro-

chirurgische Bypassoperation mit anschließendem endovaskulärem Gefäßverschluss zur Behandlung eines komplexen Aneurysmas anzuführen [2–4].

Zusammenfassend können Eingriffe im Hybrid-OP für die Patienten eine Reduktion der Eingriffszeit, Verbesserung der Behandlungsqualität und Reduktion der eingriffsassoziierten Komplikationsraten darstellen [5–8].

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die ersten operativen Erfahrungen mit dem Hybrid-OP an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Linz zu geben.

## ■ Methoden

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden konsekutiv alle Patienten, die an der Universitätsklinik für Neurochirurgie am Kepler Universitätsklinikum Linz im Zeitraum 4/2020 bis 1/2022 wegen einer zerebralen Gefäßerkrankung (zerebrales

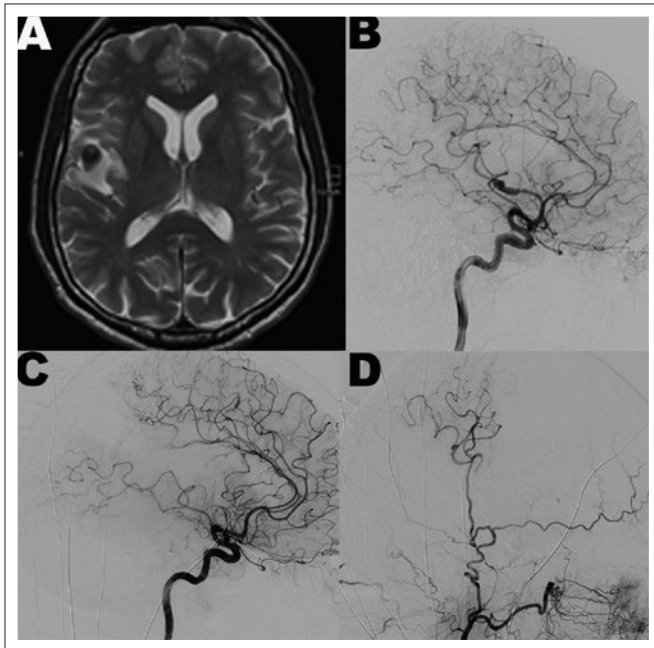


**Abbildung 1:** Übersicht Hybrid-OP (robotergestütztes Angiographiesystem; Artis Pheno, Siemens)

Eingelangt am: 31.03.2022, angenommen am: 06.04.2022

Aus der <sup>1</sup>Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz, der <sup>2</sup>Johannes-Kepler-Universität Linz, Medizinische Fakultät, und dem <sup>3</sup>Institut für Neuroradiologie, Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich

**Korrespondenzadresse:** Priv.-Doz. Dr. Matthias Gmeiner, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-mail: matthias.gmeiner@kepleruniversitaetsklinikum.at



**Abbildung 2:** Symptomatisches fusiformes M2-Aneurysma rechts und Behandlung mittels chirurgischem proximalen Gefäßverschluss unter Bypasschutz (Externa-Interna-Bypass; A. temporalis superficialis – periphere A. cerebri media). **A:** Präoperative MRT (T2); **B:** präoperative Angiographie; **C:** selektive intraoperative Angiographie der A. carotis interna nach proximalem Gefäßverschluss; **D:** selektive Angiographie der A. carotis externa. Es zeigt sich eine suffiziente Versorgung des Medialstromgebietes durch den Bypass.

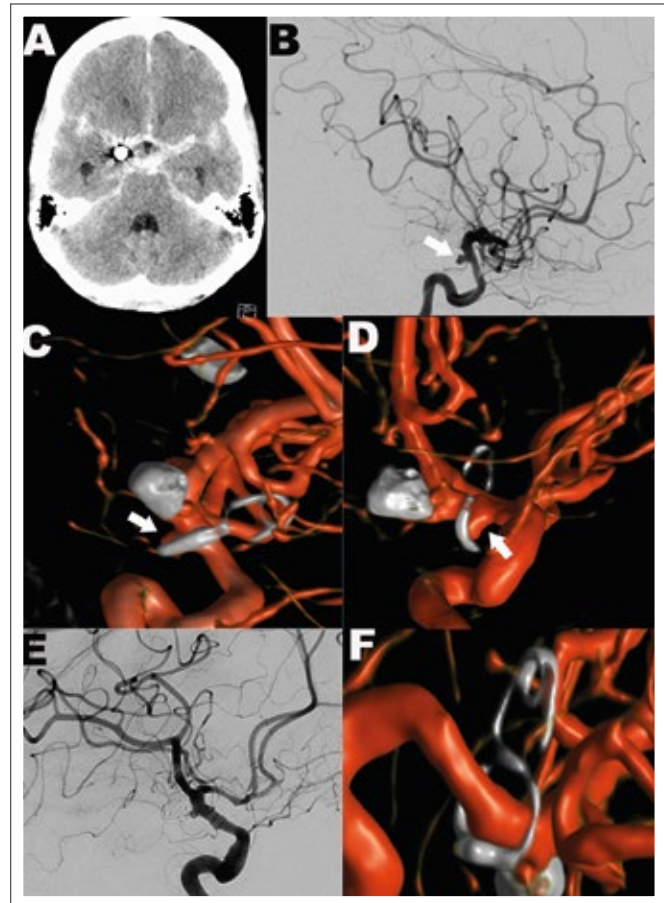
Aneurysma, AVM, AV-Fistel, Karotispathologie) im Hybrid-OP (Abbildung 1) behandelt wurden, eingeschlossen.

In allen Fällen erfolgte eine intraoperative Bildgebung (intraoperative Angiographie +/- CT +/- Hirndurchblutungsmessung) bzw. ein Hybrid-Eingriff. Bei Patienten mit zerebralen Aneurysmen wurde zusätzlich vor der intraoperativen Angiographie eine Indocyanid-Grün- (ICG-) Videoangiographie und Doppleruntersuchung durchgeführt.

Weiters wurden folgende Parameter erhoben: Art und Lokalisation der Gefäßerkrankung, Modalität der chirurgischen oder endovaskulären Behandlung, Ergebnis der intraoperativen Bildgebung sowie Einfluss auf die weitere Operationsstrategie.

**Tabelle 1:** Gefäßpathologie und Behandlung

| Gefäßpathologie              | Anzahl |
|------------------------------|--------|
| Aneurysmen                   | 70     |
| – Patienten (n)              | 57     |
| – A. cerebri media           | 34     |
| – Ramus communicans anterior | 15     |
| – A. cerebri anterior        | 9      |
| – A. carotis interna         | 7      |
| – A. cerebri posterior (P1)  | 2      |
| – PICA                       | 3      |
| – rupturiert                 | 17     |
| – Clipping / Bypass          | 68 / 2 |
| Karotisstenose / -verschluss | 27     |
| – Karotisendarterektomie     | 18     |
| – Bypass                     | 9      |
| AVM                          | 8      |
| AV-Fistel                    | 2      |



**Abbildung 3:** Restaneurysma in der intraoperativen 3D-Rotationsangiographie: **A:** Präoperatives Schädel-CT bei Subarachnoidalblutung. **B:** Die präoperative Angiographie zeigt ein rupturiertes Ramus communicans posterior-Aneurysma (Pfeil; Z. n. Coiling eines A. choroidea anterior-Aneurysmas). **C:** Die erste intraoperative Angiographie zeigt ein Restaneurysma (Pfeil). **D:** Nach Clip-Repositionierung besteht auch in der zweiten intraoperativen Angiographie ein Restaneurysma (Pfeil). **E, F:** Nach Clip-Repositionierung ist das Aneurysma regelrecht aus der Zirkulation ausgeschaltet.

## ■ Resultate

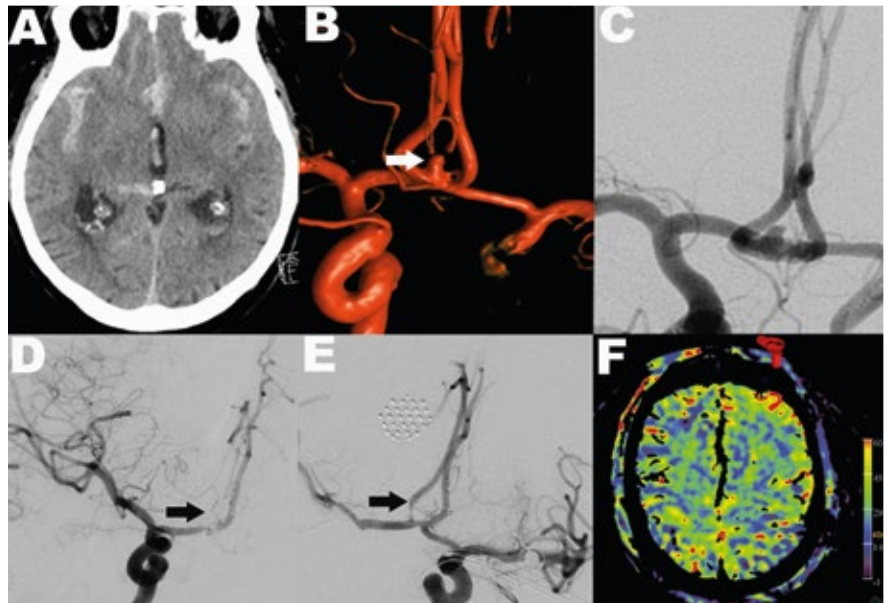
### Gefäßpathologie und chirurgische Behandlung

Insgesamt konnten wir im genannten Zeitraum 94 Patienten in diese Studie einschließen (Tabelle 1). Bei 57 Patienten wurden 70 zerebrale Aneurysmen (17 rupturiert) operiert, am häufigsten Aneurysmen der A. cerebri media (MCA, n = 34). Ein mikro-

**Tabelle 2:** Intraoperative Angiographie und Hybrid-Eingriff

|                                     | > 1 intraop. Angio (n) | Ursache                               | Hybrid-Eingriff |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <b>Aneurysmen</b>                   |                        |                                       |                 |
| Clipping                            | 5                      | Gefäßverschluss (n = 2), Rest (n = 3) | 1               |
| Bypass                              | 0                      |                                       | 0               |
| <b>Karotisstenose / -verschluss</b> |                        |                                       |                 |
| Karotisendarterektomie              | 0                      |                                       | 0               |
| Bypass                              | 0                      |                                       | 0               |
| AVM                                 | 1                      | Rest                                  | 0               |
| AV-Fistel                           | 2                      | Rest                                  | 0               |

**Abbildung 4: Hybrid-Eingriff:** **A:** Präoperatives Schädel-CT bei Subarachnoidalblutung. **B:** Die präoperative Angiographie zeigt ein rupturiertes Ramus communicans anterior-Aneurysma (Pfeil). **C:** Ein Coilingversuch verlief frustan. **D:** Intraoperative Angiographie nach Clipping des Aneurysmas. Die rechte A. pericallosa ist verschlossen (Pfeil), bedingt durch eine dislozierte Gefäßplaque infolge des Clippings. **E:** Nach Durchführung der endovaskulären Dilatation des Gefäßes zeigt sich die A. pericallosa anhaltend rekanalisiert (Pfeil). **F:** In der intraoperativen Perfusionsmessung konnte ein seitensymmetrischer Blutfluss dargestellt und ein Territorialinfarkt ausgeschlossen werden.



chirurgisches Clipping wurde bei 68 Aneurysmen durchgeführt. Zwei Patienten wurden mittels proximalem chirurgischem Gefäßverschluss unter Bypassschutz versorgt (Abbildung 2).

Eine CEA bei extrakranieller Karotisstenose erfolgte bei 18 Patienten. Ein Verschluss der A. carotis interna wurde mit einem extra-intrakraniellen (EC-IC) Bypass in 9 Fällen behandelt.

Zehn Patienten wurden aufgrund einer AVM oder AV-Fistel operiert.

#### Intraoperative Angiographie, Hybrideingriff und Operationsstrategie

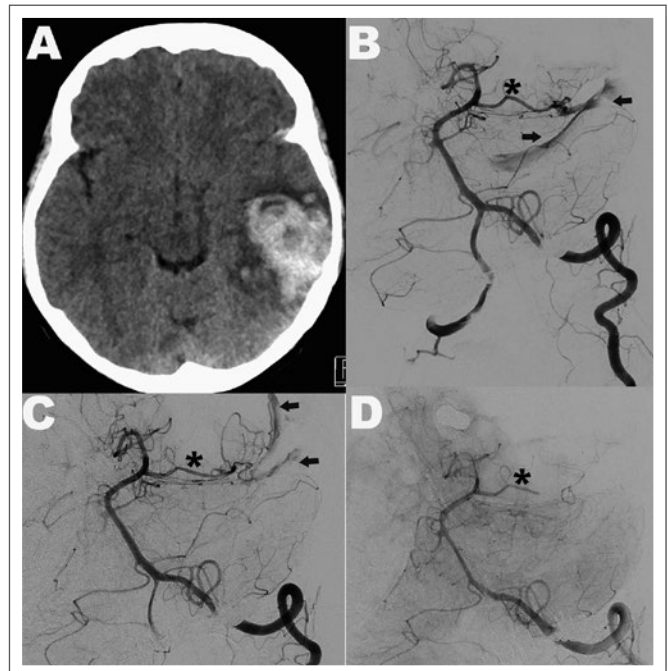
Insgesamt wurde bei 8 Patienten (8,5 %) mehr als eine intraoperative Angiographie durchgeführt und dadurch in weiterer Folge die Operationsstrategie beeinflusst (Tabelle 2).

Bei drei (4,2 %) Aneurysmen zeigte sich ein Restaneurysma (Abbildung 3), bei zwei weiteren Patienten kam es durch die Clip-Applikation zu einem Verschluss des Gefäßes, was unmittelbar nach der Angiographie zu einer Umsetzung des Clips führte.

In einem Fall (Clipping eines rupturierten Ramus communicans anterior-Aneurysmas nach endovaskulärem Coilingversuch) musste aufgrund eines persistierenden Gefäßverschlusses trotz mehrerer Clip-Repositionierungsversuche ein Hybrid-Eingriff durchgeführt werden. Hierbei wurde die durch einen infolge der Clip-Setzung dislozierten Plaque verschlossene A. pericallosa endovaskulär dilatiert (perkutan transluminale Angioplastie, PTA) und anhaltend erfolgreich rekanalisiert (Abbildung 4).

Bei allen Patienten, die mittels CEA oder EC-IC-Bypass behandelt wurden, konnte ein regelrechtes Ergebnis in der intraoperativen Angiographie nachgewiesen werden.

Bei drei Patienten (30 %) mit einer AVM oder AV-Fistel (Abbildung 5) zeigte sich ein Rest in der intraoperativen Angiographie; die Pathologien konnten so letztendlich vollständig behandelt werden.



**Abbildung 5: Piale arteriovenöse Fistel:** **A, B:** Hämatom links temporal (Schädel CT, A) bei pialer arteriovenöser Fistel gespeist über die A. cerebri posterior (Stern) mit venöser Drainage in den Sinus transversus (Pfeil, präoperative Angiographie, B). **C:** In der intraoperativen Angiographie zeigt sich eine residuale Fistelbildung mit geänderter venöser Drainage (Pfeil). **D:** Die zweite intraoperative Angiographie bestätigt einen vollständigen Fistelverschluss.

#### ■ Diskussion

Der Hybrid-OP findet zunehmend Einsatz in den verschiedensten chirurgischen Disziplinen und es zeigt sich, dass die chirurgische Invasivität, Operationsdauer, Mortalität und Komplikationsraten reduziert werden konnten [1]. Besonders in der vaskulären Neurochirurgie sind Strategien, die die Behandlungsqualität für den Patienten erhöhen, wünschenswert. Für komplexe vaskuläre Pathologien, die rein endovaskulär oder chirurgisch nicht therapierbar sind, bietet sich die Option einer Behandlung im Hybrid-OP an.

In unserer Serie wurden am häufigsten zerebrale Aneurysmen behandelt. Vor allem bei komplexen Pathologien ist eine routinemäßige intraoperative bildgebende Kontrolle sinnvoll. Während ein unvollständig geklipptes Aneurysma eine Revisionsoperation notwendig macht, kann ein intraoperativ nicht diagnostizierter Gefäßverschluss für Patienten fatale Folgen haben [9]. Laut aktueller Literatur zeigen sich in postoperativen Angiographien Aneurysmenreste in 3,8–14 % bzw. ungewollte Gefäßstenosen oder Verschlüsse in 3–8 % der Fälle [10].

Obwohl heutzutage eine intraoperative Kontrolle mittels ICG-Videoangiographie und Doppleruntersuchung standardmäßig durchgeführt wird [11], konnte trotzdem in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass eine Behandlung im Hybrid-OP die perioperative Komplikationsrate weiter senken kann [5–8].

Marbacher et al. [6] zeigen, dass vor allem der Einsatz der 3D-Rotationsangiographie im Vergleich zur 2D-Angiographie unerwartete Restaneurysmen darstellen kann. 30 % der Restaneurysmen wären mit der 2D-Angiographie alleine nicht diagnostiziert worden. Auch Fong et al. [12] berichteten von einer Clip-Repositionierungsrate von über 17 %. Daher wird empfohlen, vor allem bei komplexen Aneurysmen eine 3D-Rotation durchzuführen [12]. Andere vaskuläre Pathologien wie AVMs und AV-Fisteln können intraoperativ auch suffizient mittels 2D-Angiographie evaluiert werden [8, 13].

In unserer Studie musste eine Clip-Repositionierung bei 5 von 70 (7,1 %) behandelten Aneurysmen durchgeführt werden. Einmal konnte trotz Clip-Repositionierung ein Gefäßverschluss (durch Clip dislozierte Plaque mit resultierendem Gefäßverschluss) nicht behoben werden und es erfolgte daher ein ungeplanter akuter Hybrid-Eingriff. Das Gefäß wurde mittels endovaskulärer PTA erfolgreich rekanalisiert und in der Hirndurchblutungsmessung konnte außerdem ein intraoperativer Territorialinfarkt ausgeschlossen werden.

Neben einer intraoperativen Angiographie können daher im Hybrid-OP kombinierte interdisziplinäre Eingriffe sowohl zur primären „one-stage“-Behandlung als auch zu einem erfolgreichen Komplikationsmanagement beitragen [2, 14].

Konakondla berichtet über einen thromboembolischen Verschluss der ipsilateralen MCA während des Clippings eines komplexen A. communicans posterior-Aneurysmas. Es konnte eine mechanische Thrombektomie unmittelbar im Hybrid-OP sicher und erfolgreich durchgeführt werden [14].

Thromboembolische Komplikationen nach CEA sind äußerst selten und mit katastrophalen Konsequenzen behaftet. Obwohl eine derartige Komplikation in unserem Patientenkollektiv nicht eingetreten ist, wäre eine suffiziente Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie (z. B. bei intraoperativem M1-Verschluss), eventuell auch in Kombination mit einem „Rescue-Stenting“, in unserem neurovaskulären Zentrum möglich [15].

Durch eine temporäre endovaskuläre Ballonokklusion wird besonders bei Aneurysmen der hinteren Zirkulation eine proximale Kontrolle vor Präparation und Clipping des Aneurysmas erreicht [16]. Zusätzlich kann in ausgewählten Fällen

mittels der sogenannten „suction decompression“-Technik der intraaneurysmatische Druck gesenkt und somit die finale Clip-Setzung erleichtert werden [17].

Ein klassisches Beispiel für einen hybriden Eingriff stellt der therapeutische Gefäßverschluss unter Bypassschutz dar [2–4]. Murayama et al. berichten in ihrer Fallserie, dass komplexe Aneurysmen erfolgreich mittels EC-IC- (A. temporalis superficialis – MCA) Bypass und endovaskulärem Gefäßverschluss behandelt werden können [4]. Eine extensive mikrochirurgische Präparation für den Gefäßverschluss kann in diesen Fällen vermieden werden. Choi et al. zeigen weiters, dass eine partielle Embolisation mit anschließendem Clipping bei Patienten mit rupturiertem Aneurysma und intrazerebralem Hämatom zu einem optimalen Ergebnis führen kann [3].

Eine kombinierte endovaskuläre Embolisation und anschließende chirurgische Resektion einer AVM stellt eine weitere Möglichkeit für eine „one stage“-Behandlung im Hybrid-OP dar [18]. In unserer Studie zeigte sich bei 3 von 10 (30 %) Patienten, die aufgrund einer AVM oder AV-Fistel behandelt wurden, ein Rest. Der hohe Stellenwert der intraoperativen Angiographie im Hybrid-OP zur Erreichung eines optimalen Operationsergebnisses wird hier ersichtlich.

Insgesamt ist es durch den Einsatz im Hybrid-OP bei 8 von 94 (8,5 %) Patienten zu einer signifikanten Änderung der Operationsstrategie gekommen – ein Umstand, der das Potential des Hybrid-OPs in der Behandlung komplexer vaskulärer Pathologien verdeutlicht.

#### Relevanz für die Praxis

- Behandlungen komplexer vaskulärer Pathologien im Hybrid-OP erfordern eine hohe interdisziplinäre (neurochirurgisch-neuroradiologische) Expertise.
- Die intraoperative Angiographie konnte in 8,5 % der Fälle die weitere Operationsstrategie beeinflussen und zu einem optimalen Operationsergebnis beitragen.
- Hybride Eingriffe können durch ein „one stage“-Konzept die Behandlungsqualität steigern.
- Intraoperative thromboembolische Komplikationen (z. B. Gefäßverschluss während Karotisendarterektomie oder Aneurysmen-Chirurgie) können in einem zerebrovaskulären Zentrum mit Hybrid-OP unmittelbar erfolgreich behandelt werden.

#### Interessenkonflikt

Keiner.

#### Priv.-Doz. DDr. Matthias Gmeiner



Studium der Humanmedizin und Doktoratsstudium der angewandten medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Wien. Facharztausbildung am Kepler-Universitätsklinikum Linz. Seit April 2016 Facharzt für Neurochirurgie am Kepler-Universitätsklinikum Linz. 2021 Habilitation an der Johannes-Kepler-Universität Linz.

## Literatur:

- Jin H, Lu L, Liu J, Cui M. A systematic review on the application of the hybrid operating room in surgery: experiences and challenges. *Up-dates Surg* 2022; 74: 403–15.
- Kawamura Y, Sayama T, Maehara N, Nishimura A, Iihara K. Ruptured aneurysm of an aberrant internal carotid artery successfully treated with simultaneous intervention and surgery in a hybrid operating room. *World Neurosurg* 2017; 102: 1–5.
- Choi E, Lee JY, Jeon HJ, Cho BM, Yoon DY. A hybrid operating room for combined surgical and endovascular procedures for cerebrovascular diseases: a clinical experience at a single centre. *Br J Neurosurg* 2019; 33: 490–4.
- Murayama Y, Arakawa H, Ishibashi T, Kawamura D, Ebara M, Irie K, et al. Combined surgical and endovascular treatment of complex cerebrovascular diseases in the hybrid operating room. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 489–93.
- Marbacher S, Kienzler JC, Mendelowitsch I, D'Alonzo D, Anderegg L, Diepers M, et al. Comparison of intra- and postoperative 3-dimensional digital subtraction angiography in evaluation of the surgical result after intracranial aneurysm treatment. *Neurosurgery* 2020; 87: 689–96.
- Marbacher S, Halter M, Vogt DR, Kienzler JC, Magyar CTJ, Wanderer S, et al. Value of 3-dimensional digital subtraction angiography for detection and classification of intracranial aneurysm remnants after clipping. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2021; 21: 63–72.
- Dammann P, Jägersberg M, Kulcsar Z, Radovanovic I, Schaller K, Bijlenga P. Clipping of ruptured intracranial aneurysms in a hybrid room environment—a case-control study. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 1291–8.
- Goren O, Bourdages G, Schirmer CM, Weiner G, Dalal SS, Griessenauer CJ. Intraoperative 3-dimensional rotational angiography in cerebrovascular surgery: a case series. *World Neurosurg* 2020; 141: 736–42.
- Choudhri O, Mukerji N, Steinberg GK. Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Front Neurol* 2013; 4: 108.
- Park JH, Lee JY, Jeon HJ, Lim BC, Park SW, Cho BM. Safety and completeness of using indocyanine green videoangiography combined with digital subtraction angiography for aneurysm surgery in a hybrid operating theater. *Neurosurg Rev* 2020; 43: 1163–71.
- Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, Bavinski G, Knosp E. Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2011; 68: 657–73.
- Fong YW, Hsu SK, Huang CT, Hsieh CT, Chen MH, Huang JS, Chang CJ, Su IC. Impact of intraoperative 3-dimensional volume-rendering rotational angiography on clip repositioning rates in aneurysmal surgery. *World Neurosurg* 2018; 114: 573–80.
- Grueter BE, Strange F, Burn F, Remonda L, Diepers M, Fandino J, Marbacher S. Hybrid operating room settings for treatment of complex dural arteriovenous fistulas. *World Neurosurg* 2018; 120: e932–9.
- Konakondla S, Griessenauer CJ, Fong RP, Goren O, Schirmer CM. Zero-delay mechanical thrombectomy for distal large vessel occlusion detected on intraoperative angiogram after microsurgical clipping of a posterior communicating artery aneurysm: value of hybrid operating room. *World Neurosurg* 2018; 119: 278–81.
- Spiotto AM, Vargas J, Zuckerman S, Mokin M, Ahmed A, Mocco J, et al. Acute stroke after carotid endarterectomy: time for a paradigm shift? Multicenter experience with emergent carotid artery stenting with or without intracranial tandem occlusion thrombectomy. *Neurosurgery* 2015; 76: 403–10.
- Kienzler JC, Diepers M, Marbacher S, Remonda L, Fandino J. Endovascular temporary balloon occlusion for microsurgical clipping of posterior circulation aneurysms. *Brain Sci* 2020; 10: 334.
- Xu F, Huang L, Xu B, Gu Y, Leng B. Endovascular retrograde suction decompression-assisted clipping of large paraclinoid aneurysm in hybrid operating room: 2-dimensional operative video. *World Neurosurg* 2018; 114: 178.
- Song J, Li P, Tian Y, An Q, Liu Y, Yang Z, et al. One-stage treatment in a hybrid operating room to cure brain arteriovenous malformation: a single-center experience. *World Neurosurg* 2021; 147: e85–e97.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 55 (Fortsetzung von Seite 54)

**Levetiracetam ratiopharm 1500 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 1500 mg Levetiracetam. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie; myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie; primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyridol- oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettkern: Crospovidon (Typ A und Typ B), Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E 172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Aluminium/PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen zu 30, 50, 60, 100 oder 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 08.2021. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen**

**Pregabalin ratiopharm 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 und 300 mg Hartkapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** *Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 25 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 50 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 200 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 300 mg Pregabalin. **Anwendungsgebiete:** Neuropathische Schmerzen: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. Epilepsie: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Generalisierte Angststörungen: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX16. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Mannitol, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum. **Kapselhülle:** Titandioxid (E 171), Gelatine; 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln: gelbes Eisen(III)-oxidhydroxid (E 172); 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln: rotes Eisen(III)-oxid (E 172). **Druckstoffe:** Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Schwarzes Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 25 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. 50 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 50 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. 75 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. 100 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. 150 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 168, 168x1 oder 200x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. 200 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. 225 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 56, 56x1, 60, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. 300 mg Hartkapseln: Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 168, 168x1 oder 200x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 03/2022. **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 86

FÜR PIONIERE  
DER CHIRURGIE



NEUROCHIRURGIE

## MEHR SEHEN. AUFRECHT STEHEN.

AESCULAP AEOS® - DIE DIGITALE PLATTFORM FÜR OP-MIKROSKOPIE

Aesculap Aeos® ermöglicht Neurochirurg\*innen mit ausgezeichneter Bildqualität und aufrecht stehend zu operieren.



SCAN ME

Jetzt QR Code scannen und Teststellung vereinbaren.

# Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie

M.-E. Friedrich<sup>1</sup>, S. V. Herz<sup>1</sup>, R. Frey<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Das Delir (Delirium) ist Ausdruck einer schweren akuten Funktionsstörung des Gehirns und hat immer eine organische Ursache. Unabhängig von der ursächlichen intrazerebralen oder systemischen Erkrankung bieten alle Delirien das gemeinsame klinische Bild der akuten und fluktuierenden Aufmerksamkeitsstörung, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit.

Im Folgenden werden die diagnostischen Kriterien erläutert und die Bedeutung des routinemäßigen Delir-Monitorings mittels kurzer Fremdbeurteilungsskalen zur Prävention und Erkennung unterstrichen. Epidemiologische Untersuchungen fokussieren auf hospitalisierte ältere Patienten und Intensiv-Patienten, die am häufigsten von einem Delir betroffen sind, insbesondere von der hypoaktiven Verlaufsform. Hypothesen zur allgemeinen Pathogenese des Delirs beinhalten eine Störung der Konnektivität der neuronalen Netzwerke durch pathologische metabolische und immunologische Prozesse. In der Therapie ist immer die Behandlung der organischen Ursache das Wichtigste, des Weiteren fürsorgliche nicht-medikamentöse Maßnahmen durch das medizinische Personal, für deren Wirksamkeit es auch Evidenz gibt.

Wir gehen auf die drei häufigsten Ursachen näher ein: Delir bei Demenz, Alkoholentzugsdelir, postoperatives Delir bzw. Delir an Intensivstationen. Es ist unstrittig, dass nur beim Alkoholentzugsdelir hohe Benzodiazepin-Dosierungen empfohlen werden. Das postoperative Delir wird am intensivsten beforscht, es gibt aber keine Evidenz für die Wirksamkeit eines

Antipsychotikums im Vergleich zu Placebo; die Verwirrtheit klingt damit nicht schneller ab. Nur zur Sedierung beim hyperaktiven Delirium (mit Agitation) können Haloperidol oder die besser verträglichen Antipsychotika der 2. Generation empfohlen werden. Zum Delir bei Demenz gibt es keine spezifischen psychopharmakologischen Studien; der Grund dafür sind differentialdiagnostische Probleme, Komorbiditäten und eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit. Zuletzt wird noch auf Delirien bei COVID-19 eingegangen.

**Schlüsselwörter:** Delir, Demenz, postoperatives Delirium, Alkoholentzugsdelirium, Intensivstation, Psychopharmakologie, COVID-19

**Abstract: Update Delirium: Diagnosis – Etiology – Treatment.** Delirium is classified as an organic mental disorder and indicates severe dysfunction of the brain. Irrespective of the etiological intracerebral or systematic disorders, delirium appears clinically with acute and fluctuating attention deficit disorder, impaired consciousness and mental confusion.

Subsequently the diagnostic criteria are illustrated and the meaning of routine delirium screening and monitoring based on short questionnaires is highlighted. Epidemiological studies focus on hospitalized elderly as well as on patients from intensive care units, who are at high risk of suffering from delirium, especially from the hypoactive form of delirium. Hypotheses of the pathophysiology

of delirium include disrupted brain connectivity due to pathological metabolic and immunological processes. The most important task when treating delirium is the observance of medical causes, furthermore, the implementation of evidence based non-pharmacological interventions.

In this article, we comment on three main causes of delirium: delirium superimposed on dementia, delirium related to alcohol withdrawal and postoperative delirium. In fact, high dosages of benzodiazepines are only recommended for patients with alcohol withdrawal delirium. Significant research data are available for patients suffering from postoperative or intensive care unit delirium, but studies fail to find evidence for the effectiveness of antipsychotics, as there is no faster reduction of mental confusion by prescribing antipsychotics as compared to placebo. Only for the sedation of agitated patients with hyperactive delirium, haloperidol or even better antipsychotics of the second generation are indicated. So far, there are no specific psychopharmacological studies and recommendations regarding delirium superimposed on dementia. This can be explained by methodological problems like co-morbidities and the ability to consent. Finally, we will give a short overview of delirium in patients with COVID-19. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2022; 23 (2): 62–71.**

**Keywords:** Delirium, dementia, alcohol withdrawal, intensive care unit, psychopharmacology, COVID-19

## ■ Diagnose

Ein Delir stellt eine interdisziplinäre Herausforderung an der Schnittstelle zwischen Psychiatrie und somatisch orientierten medizinischen Fächern dar und gilt als medizinischer Notfall. Das Delir ist eine organische Erkrankung mit einer primär psychiatrischen Symptomatik und entspricht dem klinischen Bild einer akuten organischen Psychose bzw. eines akuten organischen Psychosyndroms. Unterschiedliche Noxen können eine schwere akute Funktionsstörung des Gehirns bewirken und das gemeinsame Bild der akuten Verwirrtheit verursachen.

Die Hauptkriterien des Delirs sind die akute quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung, die sich als Aufmerksamkeitsstörung auswirkt. Quantitative Bewusstseinsstörungen entsprechen einer Bewusstseinsminderung (Somnolenz – Sopor

– Koma, in Abhängigkeit von den Weckschwellen). Qualitative Bewusstseinsstörungen entsprechen einer sog. Bewusstseins-trübung; es mangelt an Klarheit und es imponiert die Verwirrtheit. Box 1 bietet alle Kriterien des Delirs laut internationaler Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10: F05).

### Box 1: Delir im ICD-10 (F05.0)

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit (auf einem Kontinuum zwischen leichter Bewusstseinsminderung und Koma; reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit auszurichten, aufrechtzuerhalten und umzustellen)
- Globale Störung der Kognition, Desorientiertheit, Denkstörungen, Merkschwäche, Wahrnehmungsstörungen (Verkennungen, Illusionen, optische Halluzinationen) und flüchtige Wahnideen
- Psychomotorische Störungen → hyperkinetische oder hypokinetiche Delirien
- Affektive Störungen wie Angst, Reizbarkeit oder Apathie
- Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Akuter Beginn und Schwankungen, Fluktuationen
- Zerebrale oder systemische Erkrankung wird vermutet
- Dauer < 6 Monate

Eingelangt am: 10.09.2021, angenommen nach Überarbeitung am: 12.01.2022

Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinik Floridsdorf, Wien, und <sup>2</sup>Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** A. o. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: richard.frey@meduniwien.ac.at

## Box 2: Confusion Assessment Method (CAM) als Instrument zur Erkennung des Delirs

### 1. Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

- a. Gibt es Anzeichen für eine akute Veränderung des mentalen Status des Patienten?
- b. Fluktuierte das (veränderte) Verhalten während des Tages, d.h. hatte es die Tendenz aufzutreten und wieder zu verschwinden, oder wurde es stärker oder schwächer?

### 2. Aufmerksamkeitsstörung

Hatte der Patient Schwierigkeiten, seine Aufmerksamkeit zu fokussieren, z. B. war er leicht ablenkbar, oder hatte er Schwierigkeiten dem Gespräch zu folgen?

### 3. Formale Denkstörung

War der Gedankenablauf des Patienten desorganisiert oder zusammenhanglos, wie Gefasel oder belanglose Konversation, unklarer oder unlogischer Gedankenfluss oder unerwartete Gedankensprünge?

### 4. Veränderte Bewusstseinslage

Wie würden Sie die Bewusstseinslage des Patienten allgemein beschreiben? Ist das Bewusstsein getrübt?

- Hyperalert? Agitiert?
- Somnolent (schläfrig, leicht weckbar)?
- Soporös (erschwert weckbar)?
- Komatös (nicht weckbar)?

**Werden die Kriterien 1a, 1b und 2 als vorhanden angegeben und dazu entweder 3 oder 4 oder beide mit ja beantwortet sind, kann auf die Diagnose eines Delirs geschlossen werden.**

## Box 3: Häufige Risikofaktoren für ein Delir

- Alter (65 Jahre plus), Cave: Immobilität, Gebrechlichkeit
- Demenz
- Delir in Anamnese
- Exsikkose
- Hohe Infektparameter
- Schwere Traumata (SHT, Polytrauma etc.), Schmerzen
- Protrahierter Aufenthalt an Intensivstation
- Polypharmazie, pro-delirogene Pharmaka, Benzodiazepine
- Substanzabhängigkeiten

Die Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und der Kognition sowie die formalen und inhaltlichen Denkstörungen führen zum Bild der Verwirrtheit. Die Wahnideen sind zu meist nur flüchtig, weil die Schwankungen der Symptomatik dem Patienten kaum die Zeit bieten, einen Wahninhalt zu organisieren. Das macht einen Unterschied zur schizophrenen Störung aus, in denen der Wahn häufig systematisiert auftritt. Interessant ist auch, dass die Halluzinationen im Rahmen eines Delirs primär optischer Natur sind, während sie beim schizophrenen Patienten viel eher akustisch sind.

Die psychomotorischen Störungen sind, wie man das polariert ausdrückt, entweder hypoaktiv/hypokinetisch/hypomotorisch – „still“ oder hyperaktiv/hyperkinetisch/hypermotorisch – „laut“ (englisch: hypoactive or hyperactive delirium).

Pathognomonisch sind die Fluktuationen, also der schwankende bzw. undulierende Verlauf des Delirs. Ohne dieses Cha-

rakteristikum lässt sich ein Delir gar nicht diagnostizieren. Prinzipiell sind Fluktuationen innerhalb all der genannten Symptome zu erwarten, also bezüglich Bewusstseinslage, Aufmerksamkeit, Kognition, Halluzinationen, Wahnphänomenen, psychomotorischen Auslenkungen und Schlafstörungen.

Hypoaktive Delirien sind häufiger als hyperaktive Delirien (außer bei Entzugssyndromen) und werden dabei leichter übersehen. Auch innerhalb der postoperativen Delirien, die am meisten beforscht werden, dominieren die hypoaktiven Delirien und machen sogar über 80 % aus [1]. Andererseits ist eine strikte Zuordnung eines einzelnen Patienten in hypo- oder hyperkinetisch in der klinischen Praxis nur in einer Momentaufnahme sicher möglich, weil im Verlauf auch zwischen diesen Polaritäten Fluktuationen zu erwarten sind.

## ■ Epidemiologie des Delirs

In Abhängigkeit von untersuchten Patientenstichproben und angewandten Screening-Instrumenten schwanken die publizierten Zahlen zur Inzidenz des Delirs deutlich. Das *Syndrom Delir* ist eine häufige, schwere Erkrankung, welche viel Aufmerksamkeit vom medizinischen Personal verlangt, weil es sonst v.a. im hypoaktiven Status unentdeckt bleiben kann. Die geschulte Anwendung von Testverfahren, z. B. der Confusion Assessment Method (CAM) [2] (Box 2), die für internistische und geriatrische Bereiche entwickelt wurde, kann einen wesentlichen Beitrag zur besseren Erkennung und Prävention leisten [3].

Übersichtsarbeiten zur Häufigkeit des Delirs im stationären Behandlungssetting unterschieden zwischen Prävalenz (vorhanden bei der Aufnahme, „present on admission“) und der Inzidenz (neu aufgetreten, „new onset“). Inouye et al. [4] berichteten bei hospitalisierten älteren Menschen von einer Prävalenz von 18–35 % bzw. Inzidenz von 11–14 % an allgemeinmedizinischen Stationen (inkl. Innere Medizin) sowie 25 % bzw. 20–29 % an geriatrischen Funktionseinheiten. Im Prinzip muss man die Prävalenz- und Inzidenzraten addieren, um eine Vorstellung von der Häufigkeit insgesamt zu erhalten; schließlich schreiben die Autoren, dass 29–64% der Patienten an solchen Stationen delirant sein dürften, und sie meinen, dass der Anteil nicht überschätzt ist, weil in etlichen Studien Ältere mit Demenz von der Analyse ausgeschlossen worden sind. Die Autoren führen auch an, dass Delirien das Risiko für Tod, Stürze, Funktionseinbußen und lange Pflegeaufenthalte in etwa verdoppeln.

Die Delir-Inzidenzen in Intensivstationen (Intensiv Care Unit, ICU) werden zwischen 19 und 82 % [4] oder auch zwischen 16 und 89 % [5] angegeben. Zum postoperativen Delir gibt es eine Übersicht, die 5–39 % für betroffen erachtet [6]. Hohes Alter, diverse körperliche Erkrankungen, Demenz, Unfälle mit Schädel-Hirn-Verletzungen, Operationen, intensivmedizinische Erfordernisse und Substanzabhängigkeiten erhöhen zweifellos das Risiko eines Delirs; obendrein führen Autoren auch die Gabe von Sedativa (Benzodiazepinen) als Risikofaktor an [7]. Eine Auswahl bietet die Box 3.

## ■ Ursachen des Delirs

Als Ursache oder Auslöser eines Delirs kommen so gut wie alle Erkrankungen in Frage, die sich direkt oder systemisch im

**Tabelle 1:** Auswahl an Delirauslösern

| ZNS                    | Metabolisch                                | Kardiovaskulär        | Infektiologisch | Intensivmedizin (ICU)                  | Toxisch (Intoxikation oder Entzug) | Psychoaktive Substanzen, Internistika                   |
|------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Epilepsien             | Hypoxie                                    | Hypo/Hypertonie       | Pneumonie       | Post-operativ                          | Alkohol                            | Anticholinerge Substanzen (z. B. typische Neuroleptika) |
| Enzephalitis           | Hypo-/Hyperglykämie                        | Dehydratation         | Harnwegsinfekt  | Post-traumatisch                       | Sedativa, Benzodiazepine           | Dopaminerge Substanzen (z. B. Levodopa)                 |
| Tumore                 | Anämie                                     | Herzinsuffizienz      | Virale Infekte  | Respiratorische Insuffizienz, Beatmung | Stimulanzien                       | Lithium                                                 |
| Blutung                | Elektrolytengleichung (v.a. Hyponatriämie) | Myokardinfarkt        | Sepsis          | Narkotika/Sedativa                     | Halluzinogene                      | Antikonvulsiva                                          |
| Hirnfarkt              | Hepatische Enzephalopathie                 | Herzrhythmusstörungen | Fieber          | Sensorische Deprivation                | Opiate                             | Antibiotika (v.a. Fluorchinolone), Chemotherapeutika    |
| Demenzen               | Urämie                                     | Schock                |                 |                                        |                                    | Glukokortikoide, Immunsuppressiva                       |
| Autoimmunol. Geschehen | Hypo-/Hyperthyreose                        |                       |                 |                                        |                                    | Antiarrhythmika (z. B. Digoxin)                         |

**Tabelle 2:** Abgrenzung Delir/Demenz

|                                         | Altersdelir             | Demenz              |
|-----------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Symptombeginn                           | subakut                 | schleichend         |
| <b>Symptombeginn, folgende Symptome</b> | fluktuierend            | stabil              |
| – Bewusstsein                           | verändert               | klar                |
| – Aufmerksamkeitsstörung                | prinzipiell             | anfänglich nicht    |
| – Orientierungsstörung                  | häufig                  | je nach Schweregrad |
| – Wahrnehmungsstörung/Halluzinationen   | häufig                  | möglich             |
| – Schlafstörung                         | häufig                  | möglich             |
| – Störung der Psychomotorik             | agitiert oder hypoaktiv | möglich             |

Gehirn auswirken können, wie dies der Tabelle 1 exemplarisch entnommen werden kann. Im Folgenden wird auf die drei häufigsten Ursachen des Delirs eingegangen.

### Delir bei Demenz

Angesichts der Altersverteilung der Bevölkerung, der Häufigkeit der Demenz und der Annahme, dass jeder demente Mensch auch ein Delir erfahren wird, ist anzunehmen, dass die Demenz die häufigste Ursache für ein Delir ist. Für das Delir bei Demenz gibt es eine eigene Diagnose im ICD-10 (F05.1), aber keine eigens definierten Kriterien, die sich von jenen in Box 1 unterscheiden.

Die strukturelle Pathologie der Demenz in Gestalt einer degenerativen und vaskulären Schädigung des Gehirns kann selbst ein Delir verursachen (z. B. bei einem rezenteren Infarkt, der eventuell ohne Herdsymptome subklinisch bleiben kann) oder eine Vulnerabilität bedingen, die schon bei einer relativ häufigen Noxe, wie etwa Flüssigkeitsmangel oder Hyperglykämie, zum akuten Überschreiten der Symptomschwelle bzw. zum klinischen Bild des Delirs führt.

Ein Delir bei Demenz kann als solches eingegrenzt werden, wenn man auf die akute Unterschiedsbildung in Hinblick auf Bewusstseinslage, Aufmerksamkeit, Orientierung, produktive Symptomatik, Schlafstörung und Psychomotorik achtet (Tabelle 2).

Zusammenfassend gibt es eine Schnittmenge insofern, als Demenz und Delir (evtl. mit einem protrahierten Verlauf) eine wichtige Differentialdiagnose darstellen, die Demenz einen Risikofaktor oder die Ursache für ein Delir darstellt und darüber hinaus jedes Delir die Neurodegeneration und damit die Entwicklung einer Demenz fördern kann [8].

### Alkoholentzugsdelir

Ein Entzugssyndrom mit Delir beinhaltet neben den allgemeinen Kriterien auch einen ausgeprägten Tremor und eine vegetative Übererregung mit arterieller Hypertonie, Tachykardie und Schwitzen. Bei schwerer Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit kommt das am ehesten vor. Der relative oder absolute Entzug von Alkohol kann zum vital gefährdenden Delirium tremens (ICD-10: F10.4) führen; ein hohes Risiko haben Patienten mit hirnanorganischen oder systemischen Begleiterkrankungen (z. B. hepatische Enzephalopathie) oder Entzugsanfällen. Schon im Prodrom (sog. „Prädelir“, vor der Verwirrung) imponieren Zittern, Angst, psychomotorische Unruhe und Schlafstörungen.

Auf die vital indizierte Therapie mit Benzodiazepinen beim Alkoholentzugsdelir wird weiter unten eingegangen. Auch das Entzugssyndrom von Benzodiazepinen kann mit einem Delir mit Tremor und vegetativer Auslenkung ablaufen (ICD-10: F13.4). Sowohl beim Alkohol-, als auch beim Benzodiazepin-Entzugssyndrom sind Patienten in Hinblick auf symptomatische Krampfanfälle (generalisiert, tonisch-klonisch) gefährdet.

### Postoperatives Delir

Das postoperative Delir ist innerhalb der Chirurgie und Anästhesie gerne als „Durchgangssyndrom“ bezeichnet worden,

weil aus dem bekannten Auslöser und dem zeitlichen Ablauf ein Begriff abgeleitet wurde, der die Erfahrung und Erwartung widerspiegelt, dass die postoperative Verwirrtheit in der Regel innerhalb von Stunden bis zu wenigen Tagen spontan ohne Therapie abklingt. Ein so günstiger Verlauf darf aber nicht vorausgesetzt werden; nicht selten sind protrahierte Verläufe, Komplikationen und langwierige Nachwirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Delirs steigt mit dem zunehmenden Alter und mit dem zunehmenden Schweregrad der Operation auf 25 bis 50 % der Eingriffe (siehe oben).

### Erfassung, Prävention

Zur klinischen Erfassung eines Delirs an einer Intensivstation ist die „Confusion Assessment Method“ für Intensiv Care-Units (CAM-ICU) [9] in der Routine gebräuchlich und auch in der Studienlandschaft zur strukturierten Verlaufskontrolle an Intensivstationen üblich. Sie stellt eine Adaptation an die CAM [2] dar. Zur Testung der Aufmerksamkeit wird der Patient bei der CAM-ICU beispielsweise aufgefordert, im Zuge der Nennung verschiedener Buchstaben ein Signal beim „A“ zu geben [8].

Das Kriterium der veränderten Bewusstseinslage wird an Intensivstationen auch im Kontext der CAM-ICU mit der bekannten „Richmond Agitation-Sedation Scale“ (RASS-Scale) erfasst, die im Minusbereich eine Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma beschreibt, aber im Plusbereich eigentlich die psychomotorische Auslenkung bis hin zur Agitation oder Aggression graduert.

Ein anderer Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung ist der „4AT“, der die Beurteilung der Wachheit (Alertness; bei deutlich unnormaler Weckreaktion → 4 Punkte), der Orientierung (Abbreviated Mental Test mit Nennung von Alter, Geburtsdatum, ggw. Ort, Jahreszahl; ein Fehler → 1 Punkt, ≥ 2 Fehler → 2 Punkte), der Aufmerksamkeit (Attention, months backwards test; bei Fehlern → 1 Punkt, nicht durchführbar → 2 Punkte) und der fluktuierenden Symptomatik (Acute change or fluctuating course; ja → 4 Punkte) beinhaltet. Bei einem Score von 4 oder mehr Punkten lautet die Einschätzung: kognitive Beeinträchtigung, Delir möglich.

Intensivmedizinische Maßnahmen zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit für postoperative Delirien werden seit etwa 10 Jahren in der Literatur als „ABCDE-Bundle“ beschrieben. Dieses Maßnahmenpaket beinhaltet:

- rasches Erwachen (Awakening),
- rasche Entwöhnung vom Respirator (Breathing)
- optimierte Auswahl (Choosing) an Sedativa und Schmerzmittel,
- Erkennen eines Delirs (Delirium detection),
- frühzeitige Mobilisierung (Early mobility) und
- Einbindung der Familie (Family engagement and empowerment).

Es ist belegt, dass es durch ein solches ICU-Management zu einer Reduktion der Anzahl und Dauer von Delirien kommen kann [10–12].

Inouye et al. [13] haben eine vielbeachtete kontrollierte, prospektive Studie publiziert, in der sich gezeigt hat, dass ältere

hospitalisierte Patienten ein geringeres Delir-Risiko haben, wenn sie in Hinblick auf Kognition, Schlafhygiene, Mobilität, Sehen, Hören und ausreichend Flüssigkeitszufuhr in einem strukturierten Programm Unterstützung erfahren.

### Komplikationen des postoperativen Delirs

Die Präanästhesie und die allfällige sogenannte „interne Freigabe“ mit einer präoperativen Optimierung der Therapie bestehender Erkrankungen sind auch zur Prävention des Delirs, welches durch verschiedenste Ursachen (Tabelle 1) mitverursacht sein kann, vorgesehen. Die Komplikationen des postoperativen Delirs sind längere Beatmungsdauer, längere stationäre Aufenthaltsdauer, im Fall eines hyperaktiven Deliriums Selbst- und Fremdgefährdung, im Falle eines hypoaktiven Deliriums eine erschwerte Aktivierung und Mobilisation.

Darüber hinaus sind kognitive Beeinträchtigungen über eine längere Zeit [14, 15] und eine höhere Mortalität [16, 17] beschrieben worden. Witlox et al. [18] haben eine Metaanalyse über sieben Studien zur erhöhten Mortalität nach einem Delirium im Vergleich zu Kontrollen ohne Delirium (714 versus 2243) bei Älteren publiziert. Die Nachbeobachtungszeit lag im Durchschnitt bei 23 Monaten. Währenddessen war die Wahrscheinlichkeit des Todes in der Gruppe der Post-Delir-Patienten (n = 217) fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

### ■ Pathophysiologie des Delirs

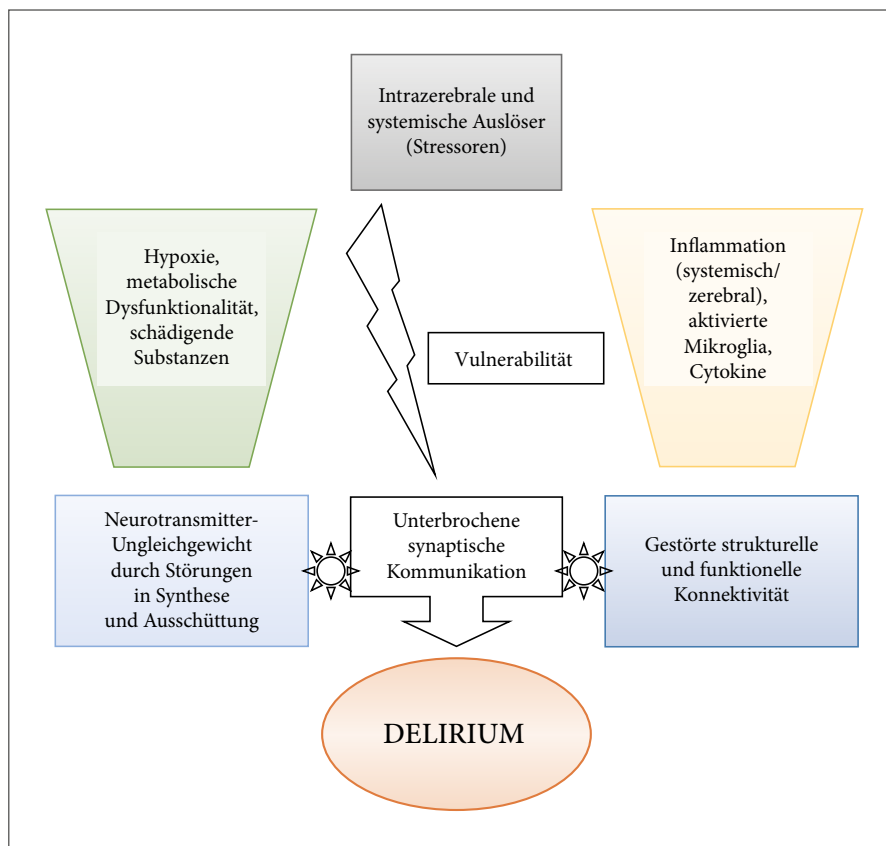
Weil unterschiedliche zerebrale Noxen das gemeinsame Bild des Delirs (akute Verwirrtheit) verursachen können, vermutet man schon seit über 100 Jahren eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke (Noxen-Unspezifität beim exogenen Reaktionstyp, Bonhoeffer K, 1912). In der Fachliteratur zur allgemeinen Pathophysiologie des Delirs sieht man den Ausgangspunkt vor allem in einer metabolischen Dysfunktionalität und/oder in systemischen Entzündungsprozessen, inkl. Neuroinflammation. In der Endstrecke führen die Stressoren zu einer gestörten strukturellen und funktionellen Konnektivität in den neuronalen Netzwerken des Gehirns [19] (Abbildung 1).

Über Hypoxie und/oder systemisch wirksame metabolische Auslöser oder schädigende Substanzen kann es zu einer globalen Beeinträchtigung des zerebralen Metabolismus kommen, der zu einer reduzierten oder zumindest veränderten Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern führt. Man postuliert ein Neurotransmitter-Ungleichgewicht insbesondere betreffend dopaminerger, cholinерger, glutamaterger und GABA-erger Neurone, weiters bezüglich Orexin-Neuropeptide aus dem Hypothalamus und den Orexin-Rezeptoren [20].

Dies lässt sich in klinischen Studien beim Menschen in vivo aber kaum nachweisen. Untersuchungsverfahren, die Einblicke in einzelne Aspekte der Transmittersysteme ermöglichen, gibt es (Positronen-Emissions-Tomographie, PET; Magnetresonanztomographie, MRS), aber wissenschaftliche Untersuchungen mit diesen Methoden sind bei den *a priori* akut und schwer erkrankten, nicht einwilligungsfähigen deliranten, unruhigen Patienten sehr schwer möglich. Für die klinische Routine haben diese aufwendigen und eingeschränkt verfügbaren bildgebenden Untersuchungsmethoden noch keinen Stellenwert in der Verlaufsbeschreibung des Delirs.

Das metabolische Ungleichgewicht führt zu einer Störung der synaptischen Kommunikation bzw. Konnektivität. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Elektroenzephalographie (EEG) lässt sich die Konnektivität unter-

suchen [21]. Durch eine Verschmelzung der funktionell bildgebenden und elektrophysiologischen Methoden ließen sich die Vorteile hoher räumlicher und hoher zeitlicher Auflösung kombinieren.



**Abbildung 1:** Vereinfachte, schematische Darstellung der Pathophysiologie des Gehirns: Diverse Auslöser, insbesondere solche, die metabolisch oder inflammatorisch am Gehirn wirksam sind, führen zu einer Imbalance im Transmittersystem und zu einer gestörten Konnektivität im Gehirn, wodurch es zum klinischen Bild des Delirs kommt.

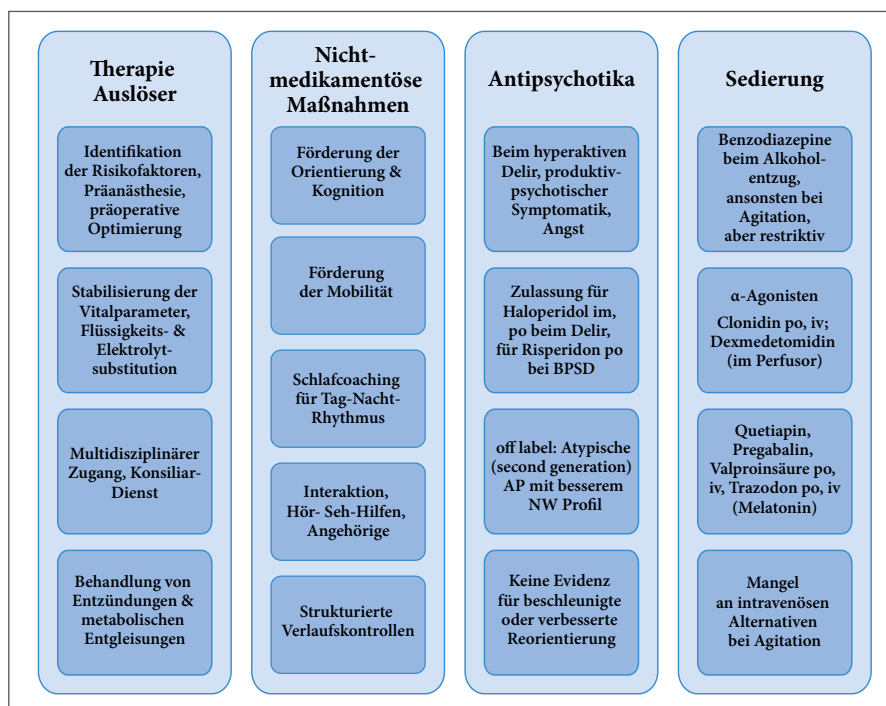
Eine systemische Entzündung kann im Gehirn zu einer Aktivierung der Mikroglia und zu einem Anstieg intrazerebraler Zytokine [22] führen, wodurch es wiederum zu einer verringerten Konnektivität und Plastizität des Gehirns kommt. Zur entzündlichen bzw. immunologischen Genese gibt es eigentlich nur einen praxisrelevanten Befund, nämlich, dass ein erhöhtes C-reaktives Protein ein Prädiktor für die Entstehung eines Delirs ist [23].

In der klinischen Routine ist eine kraniale Magnetresonanztomographie präoperativ machbar und tatsächlich zeigen Studien, dass Patienten mit kortikalen Infarkten und Hyperintensitäten in der paraventriculären weißen Substanz als Ausdruck lakunärer Hirninfarkte (Leukoaraiose) ein erhöhtes Risiko für postoperative Delirien haben.

Die Elektroenzephalographie ist ein aussagekräftiges und in der Routine praktikables Instrument zur Beschreibung der Hirnfunktion. Eine vermehrte Delta-Theta-Aktivität oder eine reduzierte Konnektivität im EEG sind charakteristisch für ein Delir. Darüber hinaus gibt es Studien, die zeigen, dass solche EEG-Veränderungen bei älteren Menschen prädiktiv für die Entwicklung eines Delirs während eines Krankenhausaufenthaltes sind [24]. Zum Delir-Management wurde der Deltascan Brain State Monitor® (Habel Medizintechnik) entwickelt, der mittels einer frontalen Ein-Kanal-EEG-Analyse das Auftreten polymorpher Deltawellen quantifiziert und 5-stufig graduert. Die Stufen 3, 4 und vor allem 5 sprechen dann für ein Delir auf Basis eines Biomarkers (Delta-Wellen), beispielsweise auf Intensivstationen.

## ■ Therapie des Delirs

An erster Stelle steht die Therapie der Ursache bzw. des Auslösers, im Wesentlichen durch die somatische Medizin, wie Innere Medizin, Neurologie oder Intensivmedizin bzw. Anästhesie. Hier geht es speziell um schwierige differentialdiagnostische Überlegungen (Tabelle 1) und die Behandlung etwaiger Delir-auslösender Risikofaktoren (Box 3).



**Abbildung 2:** Allgemeine Säulen der Delirtherapie, begonnen mit der Therapie der Ursache bzw. Auslöser (AP = Antipsychotikum, NW = Nebenwirkung, BPSD = Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, iv = intravenös, im = intramuskulär, po = peroral)

Neben der Behandlung der Ursache und etwaiger Psychopharmaka sind die nicht-medikamentösen Maßnahmen des medizinischen Personals von großer Bedeutung (Abbildung 2). Nach dem zuverlässigen Erkennen des Delirs geht es hierbei um die Maßnahmen, die oben als Prävention beschrieben sind, nämlich das ABCDF-Bundle und Interventionen, die mit Inouye et al. [13] referenziert sind.

### Psychopharmakologische Therapie des Delirs bei Demenz

Verhaltensbezogene und psychologische Symptome bei Demenz (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD) treten sehr häufig auf. In einer Verlaufskaskade kommt es über die mnestiche Dysfunktion zur Desorientiertheit, psychotischen Symptomen (Wahrnehmungsstörungen, Wahnbildungen aufgrund falscher Interpretationen der äußeren Wirklichkeit), Ängstlichkeit und Agitation [25]. Hiermit gibt es die differentialdiagnostische Herausforderung zur Abgrenzung gegenüber dem Delir.

Antidementiva, d.h. Cholinesterasehemmer oder Memantin, sind die wesentliche Therapie bei BPSD, weil sie die kognitiven Störungen als ursächliches Substrat der BPSD verbessern können, aber sie haben keine akute Wirkung gegen Agitation oder Aggression. In dieser Indikation ist Risperidon das einzige Antipsychotikum der zweiten Generation, das für demente Patienten zugelassen ist. Verordnungen anderer Substanzen erfolgen „off-label“. Quetiapin eignet sich zur Sedierung und hat bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz und bei Parkinson-Syndrom einen besonderen Stellenwert. Aus der Reihe der Antidepressiva hat Trazodon positive Auswirkungen auf Verhaltensstörungen bei Demenz gezeigt.

Diese Psychopharmaka sind nicht nur bei BPSD, sondern in Kombination mit einer kausalen Therapie auch beim agitierten Delir bei Demenz sinnvoll anwendbar. Dazu gibt es allerdings keine spezifischen prospektiven klinischen Prüfungen – vermutlich wegen der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, der Stichprobenverzerrung durch unterschiedliche Komorbiditäten bzw. auslösende Faktoren und der Schwierigkeiten mit der Teilnahmebereitschaft und Einwilligungsfähigkeit bei Demenz.

Die plausible Hypothese einer Besserung der kognitiven Störungen des Delirs durch antidementive Cholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin) hat sich in randomisierten klinischen Studien im Kontext von Operationen leider nicht bestätigt; die Ergebnisse sind negativ, daher kann keine Empfehlung für den klinischen perioperativen Einsatz gegeben werden. Die Datenlage zur Therapie des Delirs bei Demenz (ICD-10: F05.1) mit Cholinesterasehemmern ist mit nur einer placebokontrollierten Studie und negativem Ergebnis extrem dünn [26]. Der Einsatz des Antidementivums Memantin (5–10 mg Tagesdosis), einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, ist beim Delir vielversprechend, aber Ergebnisse wurden noch nicht veröffentlicht.

### Psychopharmakologische Therapie des Alkoholentzugsdelirs

Die Ursache des Delirs im genuinen psychiatrischen Fachgebiet kann eine Alkohol- oder Drogenintoxikation (Rauschsyndrom) oder ein Entzugssyndrom bei Substanzabhängigkeiten

sein. Wenn es sich um ein Entzugssyndrom mit Delir bei Alkoholabhängigkeit handelt, sind sehr hohe Benzodiazepin-Dosen erforderlich, um die vegetative Auslenkung, Tremor, Verwirrtheit, Agitation und Wahrnehmungsstörungen des Delirium tremens zu beherrschen. Innerhalb der Kreuztoleranz werden Alkoholabhängige quasi mit Benzodiazepinen substituiert. Dabei können Diazepam-Äquivalente von mehr als 100 oder 200 mg pro Tag kontinuierlich in Kurzinfusionen oder im Perfusor nötig sein. Neben Diazepam ist auch Lorazepam sowohl peroral als auch parenteral verfügbar (10 mg Diazepam entsprechen 2 mg Lorazepam).

Etliche Benzodiazepine werden durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert (z. B. Midazolam, Alprazolam, Triazolam). Dieses Isoenzym der Cytochrom-P450-Familie ist auch für den oxidativen Metabolismus von Diazepam zu Temazepam und weiter zu Oxazepam verantwortlich. Oxazepam ist zur peroralen Entzugsbehandlung eine gute, häufig angewandte Option. Sowohl Oxazepam als auch Lorazepam haben gegenüber Diazepam und anderen Benzodiazepinen den wesentlichen Vorteil, dass keine aktiven Metabolite entstehen und dadurch eine bessere Steuerbarkeit vor allem bei Leberschädigungen gegeben ist [27].

Die Benzodiazepine wirken auch antikonvulsiv, so dass die Gabe eines Antikonvulsivums im Entzugsdelir nicht obligat vorgeschrieben ist. Im nachfolgenden sukzessiven Benzodiazepin-Reduktionsschema werden allerdings Antikonvulsiva empfohlen. Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Levetiracetam können dafür verwendet werden. Carbamazepin kann als starker Induktor von CYP3A4 den Benzodiazepin-Abbau beschleunigen bzw. die Benzodiazepinwirkung beeinträchtigen. Auch die S3-Leitlinie der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen (Version 2020) geht im Kapitel 3.4.3.5 auf den hohen Benzodiazepin-Bedarf ein und empfiehlt darüber hinaus bei deliranten Syndromen mit Halluzinationen, Wahn oder Agitation die Gabe von Antipsychotika. Haloperidol hat zur Behandlung des Deliriums eine Zulassung, Risperidon wird gerne „off-label“ verwendet.

Die sympathikotone vegetative Auslenkung (Blutdruck, Puls) kann unterstützend gut mit Clonidin peroral oder intravenös behandelt werden. Dieser Alpha-2-Agonist wird seit vielen Jahren nicht nur als Antihypertensivum, sondern „off-label“ zur Sedierung adjuvant bei Entzugssyndromen neben Benzodiazepinen verwendet. Das verwandte modernere Dexmedetomidin, ebenfalls ein Alpha-2-Agonist, ist im ICU-Management intravenös im Perfusor mit Monitoring zur Sedierung zugelassen (siehe unten) und wird auf Intensivstationen beim Entwöhnen vom Respirator und bei Unruhezuständen bzw. Delirien breit angewendet.

Clomethiazol (Distraneurin®) hat in Deutschland eine lange Tradition als Psychopharmakon zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms, des Prädelirs und des Delirium tremens, während das Präparat in Österreich bereits vor mindestens 10 Jahren vom Markt genommen wurde. Clomethiazol hat als GABA-erge Substanz eine gute hypnotische und antikonvulsive Wirksamkeit, wobei sich die Dosierung wegen der kurzen Halbwertszeit von etwa 4 Stunden in peroraler oder intravenö-

ser Anwendung relativ gut titrieren lässt. Eine Kapsel enthält 200 mg Clomethiazol und bis zu 8 Stück innerhalb von 2 Stunden werden zur Delir-Behandlung empfohlen. Intravenös können auch Perfusoren zur Anwendung gelangen. Clomethiazol hat aber ein relativ hohes Abhängigkeitspotential und lässt sich im Unterschied zu Benzodiazepinen bei Überdosierung nicht antagonisieren. Auch die häufige Nebenwirkung einer verstärkten Speichel- und Bronchialsekretion ist problematisch und kann vor allem bei bettlägerigen Patienten zu Atemwegsbehinderungen und -entzündungen führen.

Die Malnutrition im Falle eines schweren chronischen Alkoholismus bringt auch einen Vitaminmangel mit sich. Ein Mangel an Thiamin (Vitamin B1) kann zu einem Wernicke-Korsakow-Syndrom mit den Symptomen einer Ophthalmoplegie, Ataxie, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit (Differentialdiagnose: Delir), Gedächtnisstörung, Hypotension und Hypothermie führen. Der Metabolismus von Glukose erfordert Thiamin als essentiellen Kofaktor und Kohlenhydratzufuhr kann ein akuter Auslöser des lebensgefährlichen Zustandsbildes sein (insbesondere parenterale Ernährung, Glukose-Infusionen). Daher ist bei Alkoholkranken in schlechtem Allgemeinzustand im stationären Setting schon die prophylaktische Gabe von Thiamin-Infusionen ratsam. Jedenfalls müssen die Thiamin-Infusionen beim Alkoholentzugsdelir und/oder beim Verdacht auf Wernicke-Korsakow-Syndrom erfolgen [27]. Empfohlen werden für 3 bis 5 Tage (mindestens) je 500 mg Thiamin i.v. oder sogar ähnlich hohe Dosierungen bis zum Erreichen eines stabilen oralen Kostaufbaus. Es gibt keinen Konsensus zur Dosierung und Dauer auf Basis randomisierter kontrollierter Studien. Die Laboruntersuchung zum Vitamin-B1-Spiegel (Thiamin, Thiaminpyrophosphat) ist leider keine Routineleistung.

Malnutrition bei Alkoholabhängigkeit geht nicht selten auch mit einem Magnesiummangel einher, der leicht durch eine Blutabnahme objektiviert werden kann. Über die perorale Substitution hinaus empfiehlt sich in diesem Fall im stationären Setting die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat 400 mg 1–2× täglich zumindest bis zum Ausgleich der Elektrolytbilanz. Magnesiumsulfat senkt die Herzfrequenz und wirkt antiarrhythmisch, wobei es einer QTc Verlängerung entgegen wirkt. Es kann also nützlich sein, wenn man Magnesiumsulfat als Komedikation zu Antipsychotika wählt, welche potentiell QTc prolongieren können. Magnesiumsulfat kann in hoher Dosierung auch die Wirkung von Sedativa verstärken. Abgesehen von der nahe liegenden Substitution bei Hypomagnesiämie gibt es aber keine Evidenz für eine Wirksamkeit im Einsatz beim Alkoholentzugsdelir [27].

## Psychopharmakologische Therapie des postoperativen Delirs und ICU-Delirs

### Antipsychotika

In der Behandlung des postoperativen Delirs und der Delirien, die insgesamt auf Intensivstationen auch im Rahmen interner Erkrankungen von Herz und Lunge usw. auftreten (ICU-Delirien), hat die Anwendung von Antipsychotika so gut wie keine Evidenz. Somit schreiben Wilson et al. 2020 in einem Nature-Review [22] in der Zusammenfassung, dass pharmakologische Behandlungen des Delirs, auch durch Antipsychotika, nicht wirksam sind, was eine substantielle Lücke im Verständ-

nis der Pathophysiologie des Delirs widerspiegelt. Auch diese Publikation kommt aus der Gruppe um den Seniorautor Wesley Ely aus dem Critical Illness, Brain Dysfunction and Survivorship (CIBS) Center der Vanderbilt University; Nashville, Tennessee, USA. Diese Autorengruppe hat auch Komplikationen des postoperativen Delirs beschrieben (siehe oben) und seit 2010 wesentliche prospektive, placebokontrollierte Studien mit Antipsychotika beim postoperativen ICU-Delir geboten.

Zuletzt gab es die vielbeachtete Publikation von Girard et al. [1]. In dieser multizentrischen Studie wurden ab 2010 in 16 Zentren insgesamt 20.914 Patienten gescreent, um schließlich in drei Gruppen mit jeweils etwa 190 Patienten randomisiert, verblindet intravenös mit Haloperidol (maximal 20 mg), Ziprasidon (maximal 40 mg) oder Placebo zu behandeln. Die Patienten waren vor der ICU-Aufnahme gefragt worden, ob sie im Falle eines Delirs mit der randomisierten Behandlung einverstanden sein würden. Ausschlusskriterien waren z. B. eine Demenz oder eine QTc-Verlängerung. Innerhalb der insgesamt eingeschlossenen 566 Patienten gab es keine Gruppenunterschiede bezüglich der Anzahl der Tage ohne Delir oder ohne Koma während der ersten 14 Tage und auch keine Unterschiede bezüglich der Überlebensrate über 30 bis 90 Tage. Aus psychiatrischer Sicht ist es besonders bemerkenswert, dass 88 % der Patienten laut CAM-ICU ein hypoaktives (stilles) Delir hatten. Außerdem muss auch die Schwere der Grunderkrankung dieser ICU-Patienten berücksichtigt werden, so dass es nicht wundern muss, dass die beiden Antipsychotika Haloperidol und Ziprasidon nicht effektiv genug waren. Tatsächlich zeigte die Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensraten, dass in allen 3 Gruppen innerhalb von 15 Tagen 25 % der Patienten verstorben sind und nach 60 bis 90 Tagen etwa 30 %. Das lässt sich durch die schwere Grunderkrankung erklären und sekundär womöglich durch das Delir. Es ist die größte von insgesamt 6 prospektiven placebokontrollierten Studien mit Antipsychotika zur Behandlung eines postoperativen Delirs. Sie wurden zwischen 2010 und 2019 publiziert und bieten allesamt negative Ergebnisse. Eine Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass Antipsychotika den Schweregrad und die Mortalität von Delirien an der Inneren Medizin, Chirurgie und Palliativmedizin nicht signifikant bessern; die Autoren bemängeln aber, dass die Delir-Dauer in den Studien nicht als Zielvariable berücksichtigt wurde [28].

Frühere und vereinzelte rezente Studien bieten einen Vergleich zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika der zweiten Generation (SGAP) ohne Placebo-Kontrolle. Im Wesentlichen erachten sie die SGAP für äquipotent und besser verträglich [29]. Der Vergleich mit Haloperidol liegt nahe, weil Haloperidol seit vielen Jahren als klassisches Neuroleptikum eine Zulassung zur Behandlung des Delirs hat. Zu beachten ist, dass die intravenöse Applikation von Haloperidol seit 2010 mit Warnhinweisen wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht mehr empfohlen wird, sondern nur intramuskulär oder peroral. Umso mehr bietet sich an, dass in der Therapie des Delirs die modernen, besser verträglichen Antipsychotika „off-label“ eingesetzt werden. In der Auswahl sollte z. B. berücksichtigt werden, dass Risperidon eine Zulassung bei anhaltender Aggression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hat (siehe oben) und somit immerhin ein etabliertes Anwendungsgebiet innerhalb der organischen Psychosyndrome ge-

geben ist. Eine Off-label-Anwendung von Amisulprid macht Sinn bei einer Leberinsuffizienz, weil die Substanz ausschließlich renal ausgeschieden wird. Aripiprazol gilt als Antipsychotikum mit der geringsten QTc-verlängernden Nebenwirkung, daher empfiehlt sich die Substanz bei verlängerten QTc-Zeiten im EKG und bei Herzrhythmusstörungen generell. Aripiprazol ist auch günstig bei einer Niereninsuffizienz, weil die Substanz nahezu ausschließlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird. Quetiapin wird ebenfalls fast ausschließlich und rasch über die Leber metabolisiert; Quetiapin ist eine viel genutzte Off-label-Option beim Delir mit hohem Sedierungsaufwand und einer Empfindlichkeit für Antipsychotika-induzierte extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen oder beim Morbus Parkinson.

In Hinblick auf die Anwendung von Antipsychotika beim Delir an Intensivstationen oder generell bei Delirien, die durch schwere Erkrankungen verursacht sind, kann man in Kenntnis der gegebenen Literatur zusammenfassen, dass Antipsychotika nur indiziert sind, wenn ein hyperaktives Delir vorliegt. Dann können sie dem Patienten helfen, indem sie anxiolytisch, sedierend und *sui generis* antipsychotisch wirken. Diese Empfehlung lässt sich leicht aussprechen, weil Antipsychotika zur Sedierung bei Erregungszuständen bzw. bei Agitation geeignet sind [25]. Geprüft wurde dies insbesondere in der Behandlung der Schizophrenie. Die SGAP sind eindeutig zur akuten Sedierung („Rapid Tranquilization“) indiziert und es gibt keine Evidenz für eine schadhafte Wirkung beim Delir. Bei einem hypoaktiven Delirium sind Antipsychotika nicht indiziert, man darf sich von einem Antipsychotikum nicht erwarten, dass die Bewusstseinsstörung, die Aufmerksamkeitsstörung, die Kognition, also die Kernsymptome des Deliriums, gebessert werden können [28].

#### Dexmedetomidin, Benzodiazepine

Eine gute Evidenz gibt es für die sedierende Wirkung von Dexmedetomidin intravenös (0,2–1,4 µg/kg/h im Perfusor) an Intensivstationen. Die Substanz (Dexdor®) hat diesbezüglich einen zugelassenen Anwendungsbereich und es gibt etliche Studien, die in Hinblick auf den Outcome bei einem Delirium die Überlegenheit von Dexmedetomidin im Vergleich zu Benzodiazepinen zeigen ([30], eine Metaanalyse zu 25 Studien, n = 3240). Hingegen gilt es als Lehrmeinung, dass Benzodiazepine bei Delirien, insbesondere bei älteren oder gar dementen Patienten, nur sehr sparsam und bei starker Agitation eingesetzt werden sollen [31, 32]. Dennoch werden sie in der klinischen Routine bzw. im Konsiliar-Liaison-Dienst durch Psychiater beim Delirium mehr verwendet, als es die Literatur empfiehlt. Aber man muss sich bewusst sein, dass man von einem vigilanzmindernden Präparat nicht erwarten darf, dass es die Delirdauer verkürzt; es wird damit lediglich die Agitation gebessert, aber das Delir eventuell sogar verlängert. Die Ausnahme bildet hierbei das Entzugsdelir (siehe oben).

#### **Ausblick**

Es ist wäre extrem lohnend, wenn ein Präparat entwickelt wird, das eine bewiesene Wirksamkeit in der Behandlung des Deliriums bietet. Die Off-label-Anwendung von Antidementiva, welche intuitiv helfen müssten, weil sie das Gedächtnis und die Kognition stützen, hat sich nicht durchgesetzt, weil kontrollierte Studien negativ ausgingen. Pregabalin wird zunehmend

„off-label“ verwendet, weil es beim hyperaktiven Delirium wegen seiner anxiolytischen und sedierenden Wirkung helfen kann, Benzodiazepine einzusparen. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des Deliriums wird die selektive Anwendung oder Entwicklung von Präparaten zur Behandlung des Deliriums, im Idealfall auch des hypokinetischen Deliriums, begünstigen.

#### ■ **Delir und COVID-19**

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) ist eine virale Erkrankung, verursacht durch das neuartige Corona-Virus („severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2“ = SARS-CoV-2), welche im Spätjahr 2019 zuerst beschrieben und durch die World Health Organization (WHO) zu einer Pandemie deklariert wurde. SARS-CoV-2 kann typischerweise schwere Krankheits-symptome im Respirationstrakt verursachen, es gibt aber auch eine systemische Beteiligung mit neurologischen Komplikationen [33]. Im Rahmen von COVID-19 besteht ein hohes Risiko eines Delirs. Die Prävalenz unter Patienten der ICU beträgt in der Übersicht 65–80 %, davon zeigt der Großteil (87 %) das Bild eines hypoaktiven Delirs [33]. Im fluktuierenden Verlauf sind aber erfahrungsgemäß schwere Angst- und Unruhezustände häufig. Das Risiko eines Delirs bei hospitalisierten Patienten wird überwiegend mit dem Alter und bestehenden Vorerkrankungen in Verbindung gebracht, insgesamt bietet die Literatur aber Hinweise für eine höhere Prävalenz unter Patienten mit COVID-19 als unter Patienten mit anderen Diagnosen. Ein Delir im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher [33]. Das altersassoziiert steigende Risiko für die Entwicklung eines Delirs sowie für die mit COVID-19 verbundenen Komplikationen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) machen während der COVID-19-Pandemie ältere Erwachsene besonders vulnerabel für verlängerte Krankenhausaufenthalte sowie längere Behandlungsdauer auf der ICU [34].

Die Ätiologie eines Delirs im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion ist multifaktoriell [33]. Die Literatur liefert sowohl Hinweise auf direkte Auswirkungen des Virus durch Invasion in das zentrale Nervensystem oder Induktion inflammatorischer Mediatoren im ZNS, als auch auf indirekte Faktoren wie mechanische Ventilation, Sedierung, Immobilisation und soziale Isolation, sowie Komplikationen von COVID-19 wie ARDS, systemische Inflammation, Hypoxie und Multiorganversagen. Zur Vorbeugung eines schlechten Outcomes und erhöhter Mortalität sind die Prävention und rasche Detektion eines Delirs unter der Risikopopulation älterer Erwachsener ausschlaggebend. Dies wird jedoch im klinischen Alltag unter Pandemie-Bedingungen durch Personalmangel, durch die Schutzausrüstung zur Infektionsprophylaxe, durch soziale Isolation und reduzierten Kontakt mit Angehörigen erschwert. Duggan et al. [34] schlagen Maßnahmen wie das Involvieren Angehöriger durch elektronische Medien (zur Beruhigung des Patienten, Hilfestellung zur Basiserfassung der Kognition und Kommunikation) sowie visuelle und verbale Orientierungshilfen vor. Weitere präventive Maßnahmen entsprechen den generellen Prinzipien der Delirprophylaxe, nämlich Vermeidung von Anticholinergika und tiefer Sedierung, adäquate Schmerztherapie etc.

Es gibt zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine klaren Empfehlungen bezüglich pharmakologischer Strategien, im Allgemeinen wird der Einsatz von Lorazepam bei Angst und Agitation sowie zumeist der Einsatz von Haloperidol zum Management des Delirs vorgeschlagen [33]. In dem Übersichtsartikel wird ein interessanter Fallbericht [35] erwähnt, der eine 70-jährige Patientin mit einem COVID-19-assoziierten Delir beschreibt. Darin werden neben Haloperidol auch Valproinsäure (bis zu 2000 mg/Tag oral oder intravenös), die beiden Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin (intravenös) und Guanfacin (bis zu 3 mg/Tag oral), der Orexin-Antagonist Suvorexant (bis zu 20 mg/Tag oral) sowie Melatonin (bis zu 15 mg nachts oral) empfohlen und diskutiert. Diese Substanzen wurden bereits früher in Arbeiten zum ICU-Delir (nicht COVID-19 assoziiert) experimentell mit einem guten Link zur Pathophysiologie des Delirs geprüft [29]. Suvorexant [36] ist in den USA als Belsomra® seit 2014 immerhin bei Schlafstörungen zugelassen. Andererseits ist diese Kasuistik [35] ein Beispiel für Polypharmazie, welche für sich ein Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines Delirs ist. Insbesondere kann es durch Entzündungsvorgänge zu Veränderungen des Arzneistoffmetabolismus und zur Hemmung des Abbaus von Psychopharmaka kommen [37], sodass der Wirkstoffspiegel ansteigen kann. Die Kontrolle des Wirkstoffspiegels im Serum (drug monitoring) und allenfalls relativ niedrigere Dosierungen sind also angezeigt.

## ■ Interessenkonflikt

Richard Frey hat von Lundbeck Honorare für Vorträge bezogen, von Janssen für Vorträge und Beratungstätigkeit.

## Literatur:

- Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 2506–16.
- Inouye SK. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. *Ann Int Med* 1990; 113: 941–8.
- Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017; 318: 1161–74.
- Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911–22.
- Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs* 2012; 72: 1457–71.
- Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med* 2017; 22: 387–97.
- Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26: 277–87.
- Spies M, Frey R, Friedrich M-E, Kasper S, Baldinger-Melich P. Delir – ein evidenzbasierter Überblick. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 14: 1–17.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703–10.
- Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness – crossing the quality chasm. *Chest* 2010; 138: 1224–33.
- Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 51–65.
- Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med* 2019; 47: 3–14.
- Inouye SK, Bogardus Jr ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669–76.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369: 1306–16.
- Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30–9.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753–62.
- Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g6652.
- Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, et al. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 443–51.
- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210–20.
- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 1428–57.
- Shafi MM, Santarnecchi E, Fong TG, et al. Advancing the neurophysiological understanding of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1114–8.
- Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehavi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 90.
- Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, et al. High C-reactive protein predicts delirium incidence, duration, and feature severity after major non-cardiac surgery. *Am Geriatr Soc* 2017; 65: e109–e116.
- Boord MS, Moezzi B, Davis D, Ross TJ, et al. Investigating how electroencephalogram measures associate with delirium: A systematic review. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 246–57.
- Kasper S, Baranyi A, Eisenburger P, Erfurth A, Ertl M, Frey R, et al. Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall. Konsensus-Statement – State of the art 2013. *Clinicum neuropsych* 2013; Sonderausgabe November.
- Yu A, Wu S, Zhang Z, Denning T, Zhao S, Pinner G, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012494.
- Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, et al. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 86–119.
- Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD005594.
- Friedrich ME, Kasper S, Frey R. DFP-Literaturstudium: Die Psychopharmakologie des Delirs. Delir: interdisziplinäre klinische Herausforderung. *Clinicum neuropsych* 2018; 5: 10–1.
- Ng KT, Shubash CJ, Chong JS, et al. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019; 74: 380–92.
- Loneragan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006379.
- Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 4: 30–8.
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, et al. A rapid review of the pathophysiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res* 2021; 141: 110350.
- Duggan MC, Van J, Ely EW. Delirium assessment in critically ill older adults: considerations during the COVID-19 pandemic. *Crit Care Clin* 2021; 37: 175–90.
- Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report. *Psychosomatics* 2020; 61: 544–50.
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for delirium prevention in 948 patients with delirium risk factors. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m12865.
- Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Totto S. Psychopharmakotherapie in Zeiten der Covid-19-Pandemie. *Der Nervenarzt* 2020; 91: 604–10.

## Dr. Michaela-Elena Friedrich, MSc



Promotion an der Medizinischen Universität Wien und dem Kings College London. Von 2004 bis 2019 war sie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Wien tätig. Als Oberärztin leitet sie derzeit die Station für Transitionspsychiatrie an der Klinik Floridsdorf in Wien. Zum Forschungsschwerpunkt Delir kooperiert sie auch mit dem Institute of Psychiatry in London.

## Dr. Sarah Vanessa Herz



Geboren in Heidelberg, Studium der Humanmedizin in Wien, Diplomarbeit und Publikation im Bereich Kinder-Jugend-Psychiatrie, ist derzeit im letzten Ausbildungsjahr zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin an der Klinik Floridsdorf, Wien.

## A. o. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey



Promotion an der Medizinischen Universität Wien, seither an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Wien beschäftigt. Über 20 Jahre lang leitete er bis 2019 die Psychiatrische IMC der Klinik. Er ist stellvertretender Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie und hatte zwischenzeitlich von Oktober 2019 bis April 2021 die interimistische Leitung über. Im Forschungsschwerpunkt geht es ihm im Wesentlichen um schwierig zu behandelnde psychiatrische Zustandsbilder.

**Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:**  
Universitätsklinik für Psychiatrie Wien

**Lecture Board:**

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München  
Priv.-Doz. DDr. Sabrina Mörtl, Graz

**DFP online Literaturstudium**

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt Suche OK

**meindfp.at**

**Aktuelles E-Learning DFP-Konto**

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

**E-Learning**

- Fortbildungen
- Statistik

**DFP-Konto**

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

**Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie**

AUTOR  
M.-E. Friedrich, S. V. Herz, R. Frey

**1. Welche Aussage zum Delir stimmt nicht?**

- a) Ein Delir ist ein medizinischer Notfall mit Bewusstseinsstörung.
- b) Für die Behandlung des Delirs braucht man immer ein psychiatrisches Konsilium.
- c) Das Delir hat immer eine organische Ursache.
- d) Im Kontext der Ätiologie gibt es während der vergangenen 30 Jahre die meisten wissenschaftlichen Untersuchungen zum postoperativen bzw. ICU-Delir.

**2. Immer indiziert sind Antipsychotika bei welchem Syndrom?**

- a) Akute Sedierung bei produktiv psychotischer Symptomatik und Agitation
- b) Alkoholentzugsdelir
- c) Vorbeugung einer Demenz-assoziierten Verhaltensstörung
- d) Postoperatives ICU Delir

**3. Zum postoperativen Delir-Management gibt es das „ABCDEF-Bundle“. Welche Aussage/n ist / sind richtig?**

- a) Buchstabe E: Early mobility
- b) Buchstabe F: Family engagement
- c) Buchstabe A: Agitation tranquilization
- d) Buchstabe D: Delirium detection

**4. Welche beiden Kriterien müssen bei der Confusion Assessment Method (CAM) für die Feststellung eines Delirs obligat erfüllt sein?**

- a) Veränderte Bewusstseinslage und formale Denkstörung
- b) Verwirrtheit, Agitation
- c) Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf sowie formale Denkstörung
- d) Aufmerksamkeitsstörung sowie akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

**5. Welche Aussagen zum Benzodiazepin-Einsatz beim Delir sind richtig?**

- a) Beim hyperaktiven Delir (Agitation) lassen sich Benzodiazepine in Kombination mit einem Antipsychotikum verantworten.
- b) Sie sind lebensrettend beim Alkoholentzugsdelir.
- c) Sie eignen sich ideal zur Beatmungsentwöhnung (Weaning) an Intensivstationen.
- d) Sie gelten als delirogene Psychopharmaka.

**6. Welche Aussagen können in diesem Artikel als „Take Home Messages“ gewertet werden?**

- a) Die suffiziente Behandlung des Delirs erfordert immer Psychopharmaka.
- b) Medizinisches Personal sollte validierte Testverfahren verwenden, v.a. um die relativ häufigen hypoaktiven Delirien nicht zu übersehen.
- c) Das Delir ist eine psychiatrische Erkrankung, die immer gemeinsam mit der ursächlichen Erkrankung dokumentiert und behandelt werden muss.
- d) Die Komplikation eines Deliriums verschlechtert die Prognose und erhöht die Mortalität, wofür es v.a. bei Älteren eine klare Evidenz gibt.

**Dr. Max Mustermann**  
Arztnummer: t68880-30  
[Stammdaten ändern](#)  
[Übersicht](#)

**Schnelleinstieg**

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

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

## ■ Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases

Munoz-Vendrell A, et al. *Cephalalgia* April 2022; doi:10.1177/03331024221092435 [e-pub ahead of print].

### Abstract

**Background:** Scant evidence is available on the use of intravenous pain treatment in acute exacerbations of trigeminal neuralgia. The aim of this descriptive study was to evaluate the effectiveness and security of intravenous lacosamide and phenytoin in the treatment of acute trigeminal neuralgia pain.

**Methods:** We reviewed patients who attended the emergency department of a tertiary hospital between 2012 and 2020 for exacerbations of trigeminal neuralgia pain and were treated with either intravenous phenytoin or lacosamide for the first time. Primary end-points were pain relief and adverse effects during the hospital stay. A comparative analysis between both treatment groups was performed.

**Results:** We studied 144 episodes in 121 patients (median age 61 years, 66.1% women). Trigeminal neuralgia etiology was secondary in 9.9%. Pain relief was observed in 77.8% of 63 patients receiving lacosamide infusions, and adverse effects in 1.6%. Pain relief was observed in 72.8% of 81 phenytoin infusions and adverse effects in 12.3%, all mild. No difference was observed in pain relief

between groups, but the proportion of adverse effects was significantly different ( $p = 0.023$ ). Statistically significant differences were also detected in readmissions within six months, time to readmission, and pain relief status at first follow-up visit.

**Conclusion:** Intravenous lacosamide and phenytoin can be effective and safe treatments for acute pain in trigeminal neuralgia. According to our series, lacosamide might be better tolerated than phenytoin and lead to lower readmissions and sustained pain relief.

### Intravenöses Lacosamid oder Phenytoin zur Behandlung akuter Schmerzexazerbationen bei Trigeminalneuralgie: Eine retrospektive Analyse von 144 Fällen [1]

**Hintergrund:** Es gibt wenig Evidenz zur intravenösen Behandlung akuter Schmerzexazerbationen bei Trigeminalneuralgie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Lacosamid oder Phenytoin in dieser Indikation zu untersuchen.

**Methoden:** Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Patienten mit akuten Exazerbationen bei Trigeminalneuralgie, die in einem Universitätsspital in Spanien zwischen 2012 und 2020 entweder mit Lacosamid oder Phenytoin erstmals behandelt wurden. Primäre Endpunkte waren Schmerzfreiheit nach der Infusion und Nebenwirkungen.

**Ergebnisse:** Es wurden 144 Episoden bei insgesamt 121 Patienten analysiert. Manche Patienten erhielten also beide Substanzen nacheinander, bei jeweils unterschiedlichen Schmerzexazerbationen. Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren, 66,1 % waren Frauen. 9,9 % der Patienten hatten eine sekundäre Ursache, d.h. eine andere strukturelle Veränderung als einen Gefäß-Nerven-Kontakt. Der Dosisbereich lag für Lacosamid bei 50–400 mg und für Phenytoin bei 100–1500 mg. Es erfolgte ein kontinuierliches EKG-Monitoring oder häufige EKGs. Nach Lacosamid-Infusion waren 77,8 % von 63 Patienten schmerzfrei, nach Phenytoin 72,8 % von 81 Patienten, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren. Hingegen kam es unter Phenytoin mit 12,3 % signifikant häufiger zu Nebenwirkungen als unter Lacosamid mit 1,3 %. Unter Lacosamid wurde bei 1 Patienten Müdigkeit dokumentiert, sonst keine weiteren Nebenwirkungen. Hingegen kam es unter Phenytoin bei 5 Patienten zu Schwindel, bei 2 zu Übelkeit, 2 zu Hypotension, 2 zu Infusionsschmerzen, 2 zu Hautausschlag, 1 zu Parästhesien und 1 zu Juckreiz. Das Auftreten von Nebenwir-

kungen wurde nicht auf die Begleitmedikation, welche auch Carbamazepin oder Oxcarbazepin beinhalten konnte, zurückgeführt. Bei 57 % der Patienten wurde Lacosamid weiter verordnet, bei 24 % Phenytoin, wobei es bei jenen unter Phenytoin signifikant häufiger zu erneuten Hospitalisationen kam.

**Konklusion:** Die Autoren schlussfolgern, dass sowohl intravenöses Lacosamid als auch Phenytoin sicher zur Behandlung akuter Exazerbationen bei Trigeminalneuralgie sind, wobei Lacosamid besser verträglich ist.

### Kommentar und Fazit für die Praxis

Die Trigeminalneuralgie stellt für Betroffene häufig eine große Belastung dar, wobei während akuter Phasen sogar die Nahrungsaufnahme durch die heftigen Schmerzparoxysmen beeinträchtigt sein kann. Bei der klassischen Trigeminalneuralgie besteht ein relevanter Gefäß-Nervenkontakt mit Nervenkompression oder Verlagerung (Abb. 1), bei der sekundären Form liegen andere Läsionen wie etwa pontine MS-Plaques vor [2]. Bei der idiopathischen Form liegt weder ein relevanter Gefäß-Nervenkontakt, noch eine sonstige Läsion vor. Als First-line-Therapie gelten anhand der aktuellen Evidenz Carbamazepin und Oxcarbazepin, wobei beide Substanzen bei älteren Patienten, welche häufiger von der Trigeminalneuralgie betroffen sind, aufgrund der Enzyminduktion und Hyponatriämie-Gefahr mitunter problematisch sein können. Alternativen sind Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin oder Baclofen, wobei die Evidenz schlechter ist [3]. Die vorliegende Studie [1] kann die Grundlagen für unser therapeutisches Angebot bei akuten Schmerzexazerbationen bei Trigeminalneuralgie erweitern. Es muss erwähnt werden,



**POWER** MIT PRÄZISION

**KESIMPTA**<sup>®</sup>  
**Sicherheit & Verträglichkeit**  
vergleichbar zu einer  
First-Line-Therapie<sup>1</sup>...



\* 20-mg-Injektion

<sup>1</sup> Hauser SL et al., 2020, Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis, N Engl J Med; 383: 546–57

Fachkurzinformation siehe Seite 88

dass die Studienlage für diese Situation sehr gering ist, sodass Empfehlungen wie intravenöses Lidocain oder Phenytoin für Schmerzspitzen gemäß einer Leitlinie der European Academy of Neurology auf Expertenmeinungen basieren [3]. Vor diesem Hintergrund ist auch eine sorgfältig durchgeführte retrospektive Analyse mit genauen Ein- und Ausschlusskriterien und definierten Endpunkten interessant. Bedingt durch das retrospektive Design wird die Wirkung überschätzt, Nebenwirkungen werden unterschätzt. In einer kürzlich publizierten offenen prospektiven Fallserie (d.h. es gab keine Placebo- oder sonstige Vergleichsgruppe) zu der intravenösen Therapie von Schmerzexazerbationen mit Fosphenytoin kam es bei 60 % zu einem mehr als 50 %igen Ansprechen [4]. In dieser kleinen Serie mit 15 Patienten hatten 87 % der Patienten Hypotension und 73 % Schwindel, bei einem Patienten kam es zu einem Exanthem.

Da klinisch bereits viel Erfahrung mit intravenösem Lacosamid zur Epilepsitherapie besteht, scheinen Therapieversuche mit dieser im Vergleich zu Phenytoin besser verträglichen Substanz auch bei der Trigeminusneuralgie indiziert. Lacosamid ist ein Natriumkanalblocker und es sollte an die mögliche Nebenwirkung von AV-Blockierungen gedacht werden. Mitunter können die erwähnten intravenösen Therapieverfahren (Lidocain, Phenytoin, Lacosamid) als überbrückende Maßnahmen vor einem chirurgischen Eingriff bei therapieresistenter Trigeminusneuralgie angeboten werden.

#### Literatur:

1. Munoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padro J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia* April 2022; doi:10.1177/03331024221092435 [e-pub ahead of print].
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
3. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019; 26: 831–49.
4. Andersen ASS, Heinskou TB, Asghar MS, et al. Intravenous fosphenytoin as treatment for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of 15 patients. *Cephalalgia* April 2022; doi:10.1177/03331024221094536 [e-pub ahead of print].



**Abbildung 1:** Kontakt zwischen A. cerebelli inferior und N. trigeminus links. Beachte die Verlagerung des Ners (Pfeil).

#### 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, Wolkersbergenstraße 1  
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch





- **kein Zusammenhang** zwischen verringerten Ig-Spiegeln und dem Risiko für schwere Infektionen<sup>1</sup>
- **keine zusätzlichen Sicherheitssignale** während einer COVID-19-Infektion<sup>1</sup>
- **keine Auffälligkeiten** der Rate von Infektionen oder malignen Erkrankungen<sup>1</sup>
- **keine opportunistischen Infektionen**<sup>1</sup>

**Click and Go™:** Durch die subkutane Verabreichung gelangt Ofatumumab gezielt in das lymphatische System mit nur **1 Doppelklick pro Monat**.<sup>2,\*\*</sup>

\* 20-mg-Injektion

\*\* nach Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2; die Behandlung ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung neurologischer Erkrankungen einzuleiten.

1. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years' by SL Hauser, A Cross, K Winthrop, et al. [Mult Scler. 2022; 2. DOI: 10.1177/13524585221079731.] 2. Fachinformation Kesimpta®, 05/2021

## ■ Cannabinoid use and self-injurious behaviours: A systematic review and meta-analysis

Escelsior A, Belvederi Murri M, Corsini GP, Serafini G, Aguglia A, Zampogna D, et al. *J Affect Disord* 2021; 278: 85–98

### Abstract

**Background:** The increasing availability of high-potency cannabis-derived compounds and the use of synthetic cannabinoids may be responsible for severe side effects like cognitive impairment, psychosis or self-injurious behaviours (SIB). In particular, SIB like non-suicidal self-injury (NSSI) and deliberate self-harm (DSH) raise growing concern as a possible consequence of cannabis use. However, the research to date has not addressed the relationship between cannabinoid use and SIB systematically.

**Methods:** We conducted a systematic review on PubMed up to March 2020,

using search terms related to cannabinoids and SIB.

**Results:** The search yielded a total of 440 abstracts. Of those, 37 studies published between 1995 and 2020 were eligible for inclusion. Cannabinoid use was significantly associated with SIB at the cross-sectional (OR = 1.569, 95 % CI [1.167–2.108]) and longitudinal (OR = 2.569, 95 % CI [2.207–3.256]) level. Chronic use, presence of mental disorders, depressive symptoms, emotional dysregulation and impulsive traits might further increase the likelihood of self-harm in cannabis users. Synthetic cannabinoids may trigger

highly destructive SIB mainly through the psychotomimetic properties of these compounds.

**Conclusion:** Cannabinoid use was associated with an increased prevalence of self-injury and may act as a causative factor with a duration-dependent manner. Emotional regulation and behavioural impulsivity functions might crucially moderate this association. Future studies should further investigate the mechanisms underlying this association, while exploring potential therapeutic applications of substances modulating the endocannabinoid system.

## Cannabinoidkonsum und selbstverletzendes Verhalten: Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse

**Hintergrund:** Die zunehmende Verfügbarkeit von hochwirksamen, aus Cannabis gewonnenen Verbindungen und die Verwendung synthetischer Cannabinoide können für schwerwiegende Nebenwirkungen wie kognitive Beeinträchtigungen, Psychosen oder selbstverletzendes Verhalten (self-injurious behaviour, SIB) verantwortlich sein. Insbesondere SIB wie nicht-suizidale Selbstverletzung (non-suicidal self-injury, NSSI) und absichtliche Selbstverletzung (deliberate self-harm, DSH) geben als mögliche Folge des Cannabiskonsums wachsende Besorgnis. Die bisherige Forschung hat sich jedoch nicht systematisch mit dem Zusammenhang zwischen Cannabinoidkonsum und SIB befasst.

**Methoden:** Die Autoren führten bis März 2020 eine systematische Überprüfung auf PubMed durch, wobei sie Suchbegriffe im Zusammenhang mit Cannabinoiden und SIB verwendeten.

**Ergebnisse:** Die Suche ergab insgesamt 440 Abstracts. Davon kamen 37 Studien, die zwischen 1995 und 2020 veröffentlicht wurden, für die Aufnahme in Frage. Der Konsum von

Cannabinoiden war auf Querschnitts- (OR = 1,569, 95 % KI [1,167–2,108]) und Längsschnittebene (OR = 2,569, 95 % KI [2,207–3,256]) signifikant mit SIB assoziiert. Chronischer Konsum, Vorhandensein von psychischen Störungen, depressiven Symptomen, emotionaler Dysregulation und impulsiven Zügen könnten die Wahrscheinlichkeit von Selbstverletzungen bei Cannabiskonsumern weiter erhöhen. Synthetische Cannabinoide können hauptsächlich durch die psychotomimetischen Eigenschaften dieser Verbindungen hochgradig zerstörerische SIB auslösen.

**Schlussfolgerung:** Die Verwendung von Cannabinoiden war mit einer erhöhten Prävalenz von Selbstverletzungen verbunden und kann in dauerabhängiger Weise als ursächlicher Faktor wirken. Emotionsregulations- und Verhaltensimpulsivitätsfunktionen könnten diese Assoziation entscheidend moderieren. Zukünftige Studien sollten die Mechanismen, die dieser Assoziation zugrunde liegen, weiter untersuchen und gleichzeitig mögliche therapeutische Anwendungen von Substanzen untersuchen, die das Endocannabinoid-System modulieren.

## ■ Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain

Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod M, et al. *Pain* 2021; 162 (Suppl 1): S26–S44.

### Abstract

The authors report a systematic review and meta-analysis of studies that assessed the antinociceptive efficacy of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system

modulators on pain-associated behavioural outcomes in animal models of pathological or injury-related persistent pain. In April 2019, we systematically searched 3 online databases and used

crowd science and machine learning to identify studies for inclusion. We calculated a standardised mean difference effect size for each comparison and performed a random-effects meta-analysis.

We assessed the impact of study design characteristics and reporting of mitigations to reduce the risk of bias. We meta-analysed 374 studies in which 171 interventions were assessed for antinociceptive efficacy in rodent models of pathological or injury-related pain. Most experiments were conducted in male animals (86 %). Antinociceptive efficacy was most frequently measured by attenuation of hypersensitivity to evoked limb withdrawal. Selective cannabinoid type 1, cannabinoid type 2,

nonselective cannabinoid receptor agonists (including delta-9-tetrahydrocannabinol) and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonists (predominantly palmitoylethanolamide) significantly attenuated pain-associated behaviours in a broad range of inflammatory and neuropathic pain models. Fatty acid amide hydrolase inhibitors, monoacylglycerol lipase inhibitors, and cannabidiol significantly attenuated pain-associated behaviours in neuropathic pain models but yielded mixed

results in inflammatory pain models. The reporting of criteria to reduce the risk of bias was low; therefore, the studies have an unclear risk of bias. The value of future studies could be enhanced by improving the reporting of methodological criteria, the clinical relevance of the models, and behavioural assessments. Notwithstanding, the evidence supports the hypothesis of cannabinoid-induced analgesia.

### **Systematische Überprüfung und Metaanalyse von Cannabinoiden, Arzneimitteln auf Cannabisbasis und Modulatoren des Endocannabinoidsystems, die in Tiermodellen für verletzungsbedingte oder pathologische anhaltende Schmerzen auf antinozizeptive Wirkungen getestet wurden**

Die Autoren berichten über einen systematischen Review und eine Meta-Analyse von Studien, die die antinozizeptive Wirksamkeit von Cannabinoiden, Cannabis-basierten Arzneimitteln und Modulatoren des Endocannabinoidsystems auf schmerzassoziierte Verhaltensergebnisse in Tiermodellen für pathologische oder verletzungsbedingte anhaltende Schmerzen untersuchten.

Im April 2019 haben die Autoren 3 Online-Datenbanken systematisch durchsucht und mithilfe von „Crowd Science“ und maschinellem Lernen Studien für die Inklusion identifiziert. Es wurde für jeden Vergleich eine standardisierte mittlere Differenzeffektgröße berechnet und eine Random-Effects-Meta-Analyse durchgeführt. Die Autoren bewerteten die Auswirkungen der Merkmale des Studiendesigns und die Berichterstattung hinsichtlich Bias, um das Risiko einer Verzerrung zu verringern. Sie haben 374 Studien metaanalysiert, in denen 171 Interventionen auf ihre antinozizeptive Wirksamkeit in Nagetiermodellen für pathologische oder verletzungsbedingte Schmerzen untersucht wurden. Die meisten Experimente wurden an männlichen Tieren durchgeführt (86 %). Die antinozizeptive Wirksamkeit wurde am häufigsten anhand der Abschwächung der Überempfindlichkeit gegenüber dem evozierten Zurückziehen der Gliedmaßen gemessen. Selektive Cannabinoid-Typ-1-, Cannabinoid-Typ-2-, nicht-selektive Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten (einschließlich Delta-9-Tetrahydrocannabinol) und Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Alpha-Agonisten (vorwiegend Palmitoylethanolamid) schwächten das schmerzassoziierte Verhalten in einer Vielzahl von entzündlichen und neuropathischen Schmerzmodellen signifikant. Fettsäureamid-Hydrolase-Inhibitoren, Monoacylglycerol-Lipase-Inhibitoren und Canna-

bidiol schwächten das schmerzassoziierte Verhalten in neuropathischen Schmerzmodellen signifikant ab, lieferten jedoch gemischte Ergebnisse in entzündlichen Schmerzmodellen. Die Dokumentation von Kriterien zur Reduzierung des Biasrisikos war gering; daher weisen die Studien ein unklares Verzerrungspotenzial auf.

Der Wert zukünftiger Studien könnte erhöht werden, indem die Berichterstattung über methodische Kriterien, die klinische Relevanz der Modelle und Verhaltensbewertungen verbessert wird. Ungeachtet dessen stützen die Beweise die Hypothese einer Cannabinoid-induzierten Analgesie.

#### **Fazit für die Praxis**

Cannabinoiden sind offensichtlich sowohl in Querschnittstudien und mehr noch in Längsschnittstudien mit selbstverletzendem Verhalten assoziiert. Emotionale Faktoren und Impulskontrolle können diese Korrelation modulieren. In den letzten Jahren haben sich der therapeutische Gebrauch und illegale Missbrauch von Cannabinoiden vermehrt, parallel dazu hat das selbstverletzende Verhalten zugenommen. Tiermodelle unterstützen die Hypothese einer Cannabinoid-induzierten Analgesie, allerdings muss hier gut zwischen den unterschiedlichen Cannabinoiden differenziert werden. Die Korrelation von Analgesie und Selbstverletzung überrascht nicht, in Querschnittstudien kann natürlich keine Kausalität geprüft werden. Letztendlich wird der alte Satz von Paracelsus seine Gültigkeit behalten: „Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht es, dass ein Ding kein Gift sei.“

## ■ Comorbidities of bladder pain syndrome in the context of the HITOP distress category: a systematic review and meta-analysis

Fischer-Grote L, Fössing V, Aigner M, Boeckle M, Fehrmann E. *Int Urogynecol J* 2022, Mar 9; doi: 10.1007/s00192-022-05129-1 [Online ahead of print]

### Abstract

**Introduction and hypothesis:** The aim of this systematic review and meta-analysis is, looking at different care settings, to examine prevalence rates of psychological distress-level comorbidities in female interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) patients, their impact on Quality of Life (QoL), and the correlation between such comorbidities and symptom severity.

**Methods:** A systematic literature search according to PRISMA guidelines was conducted in PubMed, PsycInfo, Web of Science, Science Direct, and Google Scholar.

**Results:** Twenty-nine studies were found that met inclusion criteria. Prevalence rates of depression and anxiety are higher in IC/BPS patients compared to the general population; however, due to a wide array of measurements, statistical comparisons between care settings were only possible in two cases showing mixed results. No studies meeting inclusion criteria exist that examine PTSD and borderline personality disorder, though rates of past traumatic experiences seem to be higher in patients than in healthy controls. Psychological comorbidities of the dis-

tress category, especially depression, are found in most studies to be related to symptom severity, also yielding statistically significant associations.

**Conclusions:** While there is still need for studies focused on some of the comorbidities as well as on different care settings, the data already show that psychological comorbidities of the distress category play an important role in IC/BPS patients regarding suffering, QoL, and symptom severity, thus emphasizing the need for highly specialized interdisciplinary treatment.

## Komorbiditäten des Blasenschmerzsyndroms im Kontext der HITOP-Belastungskategorie: eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse

**Einleitung und Hypothese:** Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse ist es, unter Betrachtung verschiedener Versorgungssituationen die Prävalenzraten psychischer Belastungskomorbiditäten bei weiblichen Patienten mit interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität (QoL) und die Korrelation zwischen solchen Komorbiditäten und der Schwere der Symptome zu untersuchen.

**Methoden:** Eine systematische Literaturrecherche nach PRISMA-Richtlinien wurde in PubMed, PsycInfo, Web of Science, Science Direct und Google Scholar durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es wurden 29 Studien gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die Prävalenzraten von Depressionen und Angstzuständen sind bei IC/BPS-Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung. Aufgrund einer Vielzahl von Messungen waren statistische Vergleiche zwischen den Pflegeeinrichtungen jedoch nur in zwei Fällen möglich, die gemischte Ergebnisse zeigten.

Es gibt keine Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen, die Posttraumatische Belastungsstörung und Borderline-Persönlichkeitsstörung untersuchen, obwohl die Raten vergangener traumatischer Erfahrungen bei Patienten höher zu sein scheinen als bei gesunden Kontrollen. Psychische Komorbiditäten der Kategorie Distress, insbesondere Depressionen, stehen in den meisten Studien im Zusammenhang mit der Symptomstärke, was ebenfalls zu statistisch signifikanten Assoziationen führt.

**Schlussfolgerungen:** Obwohl noch Studienbedarf besteht, die sich auf einige der Komorbiditäten sowie auf verschiedene Versorgungssituationen konzentrieren, zeigen die Daten be-

reits, dass psychische Komorbiditäten der Kategorie Distress bei IC/BPS-Patienten eine wichtige Rolle in Bezug auf Leiden, Lebensqualität und Symptom-Schweregrad spielen, was die Notwendigkeit einer hochspezialisierten interdisziplinären Behandlung unterstreicht.

### ■ Fazit für die Praxis

Die ICD-11-Klassifikation weist deutliche Veränderungen gegenüber der ICD-10 auf, vor allem die Kategorie F4: Neurologische Störungen, Belastungs- und somatoforme Störungen wurde neu gegliedert. Neu ist der Wegfall des Begriffes der Konversionsstörung und jedweder Bewertung des Verhaltens. Eine hohe Bedeutung kommt den spezifischen funktionellen neurologischen Störungen zu, die an erster Stelle in dieser Kategorie genannt werden. Die dissoziative Identitätsstörung wird als eigenständige diagnostische Einheit definiert. Die Kategorie der Störung der körperlichen Belastung ersetzt die somatoformen Störungen und schließt die Neurasthenie ein, während die Hypochondrie hier nicht mehr zu finden ist. Pathognomonisch für die Störung der körperlichen Belastung sind spezifische psychologische Symptome wie eine intensive Beschäftigung mit der körperlichen Symptomatik, aber nicht das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von somatischen Befunden [1].

Dennoch erscheint es in der Medizin wichtig, somatische Befunde in Zusammenhang mit psychosozialen Stressfaktoren zu bringen, um die therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern, wenn die Therapiemöglichkeiten des biomedizinischen Modells ausgeschöpft sind. Die Meta-Analyse von Fischer-Grote et al. zeigt deutlich, dass die Komorbiditäten des Blasenschmerzsyndroms im Kontext der HITOP-Belastungskategorie stehen. HITOP steht für Hierarchische Taxonomie der Psychopathologie, das psychopathologische Phänomene auf Dimensionen abbildet. ►

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

**Eliquis®**  
Apixaban

Alter<sup>1</sup>



Nierenfunktion<sup>2</sup>



Begleiterkrankungen<sup>3</sup>



Geschlecht<sup>4</sup>



BMI<sup>5</sup>



Weil Evidenz zählt!

## Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in einer Vielzahl an Patientengruppen mit VHF: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie<sup>6</sup>

**Wirksamkeit:** 21% relative Risikoreduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. VKA<sup>6</sup>

**Sicherheit:** 31% relative Risikoreduktion von schweren Blutungen vs. VKA<sup>6</sup>

**Referenzen:** 1. Halvorsen et al, EHU (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. 2. Hohnloser et al, EHU (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, EHU (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, EHU (2016) 37, 2869-2878; 18.5 - <25 kg/m<sup>2</sup>, 25 - <30 kg/m<sup>2</sup>, ≥30 kg/m<sup>2</sup>. 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 Wirksamkeitseffekt Schlaganfall/SE HR 0,79 (95%-KI 0,66-0,95), p=0,01 für Überlegenheit, Sicherheitseffekt schwere Blutungen nach ISTH HR 0,69 (95%-KI 0,60-0,80), p<0,001. Die aktuelle Fachkurzinformation finden Sie im Heftinneren.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apixaban aus den vier Phase III Studien waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome.

**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  
Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2200015, 02/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0796/02.2022)

[www.eliquis.at](http://www.eliquis.at)

Fachkurzinformation siehe Seite 80



Bristol Myers Squibb™



Von einem Forscherkonsortium wurden 200 Einzelprobleme identifiziert und anhand von mehr als 2000 Formulierungen genauer beschrieben [2, 3]. Für das Frühjahr 2022 ist eine reduzierte Liste angekündigt, die ins Deutsche übersetzt werden soll. Wir dürfen eine spannende Entwicklung erwarten!

#### Literatur:

1. Herpertz-Dahlmann B. Klassifikation der dissoziativen Störungen und der Störung der körperlichen Belastung – ein Vergleich zwischen ICD-10 und ICD-11. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 2022; 49: 417–20.
2. Simms LJ et al. Development of Measures for the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A Collaborative Scale Development Project. *Assessment* 2022; 29: 3–16.
3. Gelitz Ch. Interview: Wir brauchen eine neue Ordnung für psychische Störungen. *Spektrum Psychologie* 2022; 1: <https://www.spektrum.de/news/eine-neue-ordnung-fuer-psychische-stoerungen/1923280> (29.03.2022).

#### Korrespondenzadresse:

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



#### Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 79

**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, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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 (NVA) 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:** 02/2022. **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.**

#### Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 81

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

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

AT\_CP-240103\_14Jun2021



**HEUTE WIRKSAM STARTEN.**

**MORGEN FLEXIBEL BLEIBEN.**



**Bieten Sie Ihren Patienten mit PONVORY® eine einfache und flexible Therapie mit überlegener Wirksamkeit an.<sup>1,2</sup>**

- ✓ **Erstlinientherapie mit überlegener Wirksamkeit im Head-to-head Vergleich vs Teriflunomid<sup>1,\*\*</sup>**
- 💊 **Einmal tägliche orale Einnahme unabhängig von Mahlzeiten<sup>2</sup>**
- 🕒 **Geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen<sup>2,\*\*\*</sup>**
- 🕒 **Schnelles Wash-out und Reversibilität der Lymphozytenzahl (ca. 1 Woche)<sup>1,2,#</sup>**

PONVORY® ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.<sup>2</sup> PONVORY® eignet sich für DMT-naïve Patienten als Erstlinientherapie und für Patienten, die bereits eine andere DMT erhalten haben.\*

\* 57 % der Patienten, die in die zulassungsrelevante OPTIMUM-Studie (n = 1133) eingeschlossen wurden, hatten zuvor keine DMT gegen Multiple Sklerose erhalten.<sup>1</sup> \*\* PONVORY® reduzierte die jährliche Schubrate um 30,5 % vs. Teriflunomid (RR = 0,695 [99 % KI 0,536–0,902]; p < 0,001).<sup>1</sup> \*\*\* Klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP-, UGT-Enzymen oder P-GP-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-Transportern sind unwahrscheinlich. Für vollständige Informationen s. Abschnitt Wechselwirkungen der aktuellen Fachinformation.<sup>2</sup> # Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (ca. 33 Stunden) wird PONVORY® nach Absetzen schnell aus dem Körper eliminiert (Wash-Out nach ca. 1 Woche).<sup>1,2</sup>

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

**Referenzen:** 1. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Vorab online 29. März 2021. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405. 2. PONVORY® (Ponesimod) Fachinformation (Stand 05/21). 3. Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand Februar 2022.

Fachkurzinformation siehe Seite 80

## Wie kann die Tiefe Hirnstimulation Parkinson-Patienten helfen?

Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Weltweit sind mehr als sechs Millionen Patienten von ihr betroffen. Die neurodegenerative Erkrankung geht einher mit einer fortschreitenden Schädigung der sogenannten Substantia nigra – der Hirnregion, in welcher der Neurotransmitter Dopamin hergestellt wird. Steifheit, Verlangsamung und Tremor sind als typische Symptome die Folge. Entsprechend beinhalten typische Therapien für Parkinson Medikamente wie L-Dopa, um das Gleichgewicht im Dopaminhaushalt wiederherzustellen.

### Personalisierte Behandlung mit Medizintechnik

Daneben bieten minimalinvasive medizintechnische Lösungen wie die Tiefe Hirnstimulation (THS, bzw. DBS – Deep Brain Stimulation) die Möglichkeit, über eine isolierte Elektrode präzise dosierte elektrische Stimulation an der richtigen Stelle im Gehirn die Symptome bei Parkinson-Patienten erkennbar zu mildern. Die Elektrode ist mit einem implantierten Generator (ähnlich wie bei einem Herzschrittmacher) verbunden, der in der Regel im Brustbereich unter

der Haut platziert wird. Dieser wird so programmiert, dass leichte elektrische Impulse verabreicht werden, was dazu beitragen kann, die Signale im Gehirn zu regulieren, um die Symptome zu senken.

Ein solches System ist **Vercise Genus DBS** von Boston Scientific. In Europa ist das System zur unilateralen oder bilateralen Stimulation des Nucleus subthalamicus oder des Globus pallidus internus zur Behandlung von Parkinson bei Patienten angezeigt, die auf Levodopa ansprechen und bei denen die Erkrankung mit Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Ebenso ist es indiziert für die Behandlung von refraktärer primärer und sekundärer Dystonie bei Patienten, die mindestens 7 Jahre alt sind.

Die thalamische Stimulation unter Verwendung des Vercise Genus DBS ist indiziert für die Unterdrückung eines Tremors, der mit Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert werden kann, bei Patienten mit diagnostiziertem essentiellen Tremor oder Parkinson. Alle Ausführungen des Vercise Genus sind Ganzkörper-MRT-tauglich<sup>1)</sup> und verfügen über Bluetooth-Funktionalität.



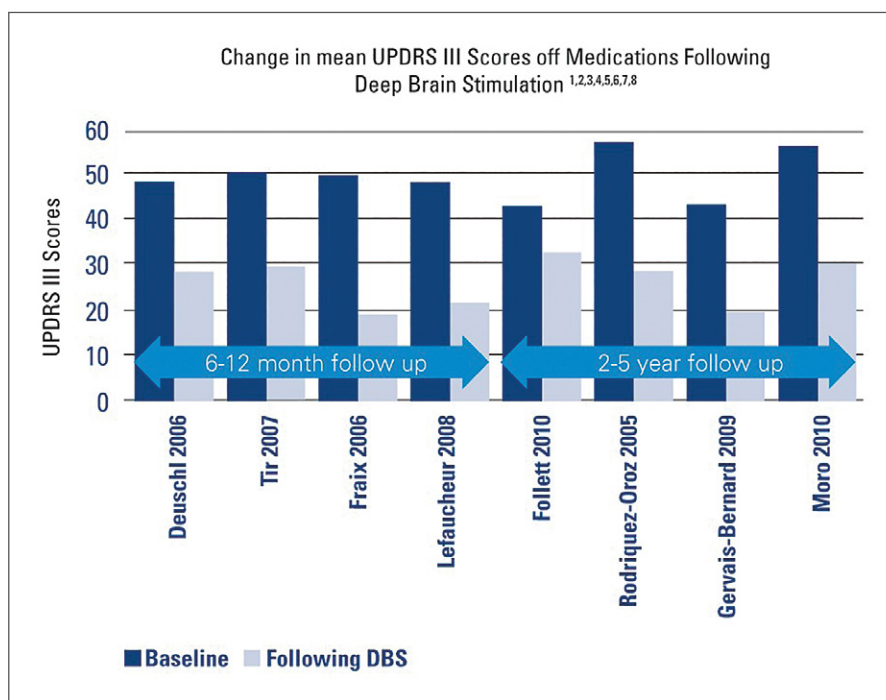
Der Arzt entscheidet mit Blick auf die individuelle Gesundheit und das Krankheitsstadium, ob ein Patient ein geeigneter THS-Kandidat ist. Weitere Informationen zur Eignung von Patienten sowie klinischen Daten sind [hier](#) aufgeführt.

### Anpassung an Krankheitsverlauf

Der Verlauf einer Parkinsonerkrankung ist nicht statisch, sondern kann sich bei jedem Patienten mit dem Fortschreiten der Erkrankung ändern. Hinzu kommen die individuellen Unterschiede der Gesundheit und des Gehirns von Patient zu Patient. Behandlungsmethoden müssen daher in der Lage sein, auf diese Unterschiede einzugehen. Entsprechend kann das Vercise Genus-System ebenfalls durch entsprechende Programmierung fortlaufend angepasst werden, um Symptome und ungewünschte Nebenwirkungen zu lindern. Auf der Basis der exklusiven Zusammenarbeit mit Brainlab kann die neue Anwendersoftware die Programmierung mit integrierter Visualisierung der Basalganglien anhand von Patientenaufnahmen optimieren.

Auch wenn die THS die Erkrankung nicht heilt, kann sie doch das Alltagsleben und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Das zeigen auch mehrere Studien, die eine Reduktion der Werte beim Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) sowie des PDQ-39-Fragebogens zur Parkinson-Krankheit untersuchten [1–8]. THS ist eine etablierte, sichere und wirksame Behandlung, die den Alltag und die Lebensqualität dieser Patienten verbessert.

<sup>1)</sup> MRT-tauglich (1,5 Tesla), wenn alle Verwendungsbedingungen eingehalten werden



**Abbildung 1:** Veränderungen im mittleren UPDRS-III-Score nach tiefer Hirnstimulation (mod. nach [1–8])

**Disclaimer:** Ergebnisse unterschiedlicher Studien sind nicht direkt vergleichbar. Informationen werden ausschließlich zu Lehrzwecken zur Verfügung gestellt.

**Hinweis:** Geräte werden ausschließlich von oder im Auftrag von Ärzten vertrieben. In-

**Tiefe Hirnstimulation** ist eine nachgewiesene effektive Therapie<sup>1,2</sup> für Patienten mit Bewegungsstörungen, bei denen Medikamente allein nicht mehr ausreichend sind. Sprechen Sie jetzt mit Ihren Patienten und nehmen Sie gemeinsam Kurs auf eine über Jahrzehnte etablierte Therapieform, die dabei hilft, motorische Symptome zu kontrollieren<sup>3</sup>, und es ermöglicht, weiterhin ein aktives Leben zu führen.



## KURSWECHSEL?

Hirnschrittmacher bei  
Bewegungsstörungen

**TIEFE HIRNSTIMULATION**

Mehr Informationen zur  
Tiefen Hirnstimulation unter  
[www.bostonscientific.de/th](http://www.bostonscientific.de/th)

<sup>1</sup> Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 27ff. © DGN 2021

<sup>2</sup> Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 50ff. 2016. Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet.

<sup>3</sup> Limousin P et al. Nature Reviews Neurology 15, 234-242. 2019.

Produkt nur im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) erhältlich. Informationen über die Verfügbarkeit erhalten Sie von Ihrem zuständigen Vertriebsmitarbeiter oder dem Kundenservice.

ACHTUNG: Aufgrund gesetzlicher Vorschriften dürfen diese Produkte ausschließlich an einen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden. Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Gebrauchsanweisungen sind der Produktkennzeichnung des jeweiligen Produkts zu entnehmen. Die abgebildeten Produkte werden ausschließlich zu INFORMATIONSZWECKEN gezeigt und sind in bestimmten Ländern möglicherweise nicht zugelassen oder dürfen nicht verkauft werden. Dieses Material ist nicht zur Verwendung in Frankreich vorgesehen.

dikationen, Gegenindikation, Warnungen sowie Instruktionen befinden sich in der duktkennzeichnung mit jedem Gerät oder auf [www.IFU-BSCI.com](http://www.IFU-BSCI.com). Abgebildete Produkte werden ausschließlich zu Informationszwecken gezeigt und sind in manchen Ländern nicht zugelassen oder im Verkauf. Dieses Material ist nicht für Frankreich bestimmt. 2022 Copyright © Boston Scientific oder Konzerngesellschaft. Alle Rechte vorbehalten.

#### Literatur:

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896–908.
2. Tir M. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of Parkinson's patients. *Neurosurgery* 2007; 61: 297–305.
3. Fraix V, Houeto JL, Lagrange C et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 443–9.
4. Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Pollin B et al. Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia. *Eur Neurol* 2008; 60: 186–99.
5. Follett KA, Weaver FM, Stern M et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077–91.
6. Rodriguez-Oroz MC. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240–9.
7. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol* 2009; 256: 225–33.
8. Moro E, Lozano A, Pollak P et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; 25: 578–86.

#### Weitere Information:

Rainer Puster

Boston Scientific Medizintechnik GmbH

D-40880 Ratingen,

Daniel-Goldbach-Straße 17–27

E-mail: [Rainer.Puster@bsci.com](mailto:Rainer.Puster@bsci.com)

NM-1308602-AA

## 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](http://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.

## Epidyolex® in der Epileptologie

GW Pharmaceuticals präsentierte anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Daten zu Epidyolex® (Cannabidiol-Fertigarzneimittel) in der Epileptologie bei LGS, DS und TSC. Epidyolex® ist ein wirksames Antiepileptikum (AED), zugelassen für Anfälle im Zusammenhang mit LGS, DS und TSC [1].

In Österreich wird Epidyolex® seit April 2021 aus der dunkelgelben Box des Erstattungskodex bei Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und Dravet-Syndrom (DS) verordnet [2]. Auch bei Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC) steht Epidyolex® im Behandlungsalltag als von der EMA zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Die Aufnahme in die Gelbe Box des österreichischen Erstattungskodex ist derzeit in Verhandlung.

Im Rahmen eines Symposiums anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Salzburg, Österreich, im November 2021 wurde Epidyolex® von GW Pharmaceuticals, eine Behandlungsoption bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit drei seltenen Erkrankungen (LGS, DS und TSC), durch Spezialisten der pädiatrischen Epileptologie unter die Lupe genommen [3].

Epidyolex® wird – zusammen mit Clobazam – in Europa seit 2019 bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet. Außerdem kann Epidyolex® seit diesem Jahr in Europa auch bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet werden, ohne Festlegung auf eine bestimmte Komedikation [4]. Epidyolex® ist eine lipophile Lösung zum Einnehmen. Jeder Milliliter enthält 100 mg Cannabidiol.

„Wir sind alle froh, dass es nun ein zugelassenes Cannabidiol-Produkt gibt, das wir dank entsprechender Studienlage mit gutem Gewissen verordnen können“, sagte **PD Dr. Edda Haberlandt**, Primärärztin der Abteilung Kinder- und Jugendheilkunde am Krankenhaus der Stadt Dornbirn.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Epidyolex® stützt sich auf insgesamt

5 doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien (LGS, DS, TSC) und zwei offene Verlängerungsstudien (OLE) – eine für die Indikationen LGS bzw. DS und eine weitere für TSC – an insgesamt über 900 Patienten. 99,5 % der Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie 97,7 % der Patienten mit Dravet-Syndrom aus den Zulassungsstudien setzten die Behandlung in der OLE-Studie fort. Für LGS-Patienten unter Epidyolex® und Clobazam zeigte die Studie im Verlauf von 37 bis 48 Wochen einen prozentualen Rückgang der Sturzanfallshäufigkeit gegenüber der Baseline von bis zu 62 %. Bei den DS-Patienten ging in der Gruppe mit begleitendem Clobazam die Krampfanfallshäufigkeit im Median gegenüber der Baseline nach 37 bis 48 Behandlungswochen um bis zu 58 % zurück.

Die häufigsten in der Verlängerungsstudie beobachteten Nebenwirkungen waren verminderter Appetit, Somnolenz, Durchfall, Erbrechen, Fieber und Müdigkeit. Das beobachtete Sicherheitsprofil stimmte mit den Erkenntnissen aus den Zulassungsstudien überein, es wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert.

Die Interimsanalyse der OLE-Studie für TSC-Patienten zeigt, dass die Wirkung von Epidyolex®, namentlich die Reduktion der TSC-assoziierten Anfälle, im Behandlungszeitraum von 72 Wochen nachhaltig ist. Auch die Ansprechraten – also der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der TSC-assoziierten Anfälle um  $\geq 50$  % bzw.  $\geq 75$  % gegenüber dem Ausgangswert – blieb im Behandlungszeitraum von 72 Wochen erhalten. Mehr als 85 % der Patienten und Betreuer gaben nach 52 Wochen außerdem eine Verbesserung des Gesamtzustandes auf der „Global Impression of Change“- (GIC-) Skala an.

Epidyolex® wurde von Patienten im Allgemeinen gut vertragen und es ergaben sich gegenüber der Zulassungsstudie keine neuen Sicherheitsrisiken [5].

„Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus. Vielmehr reduziert Cannabidiol die neuronale Übererregbarkeit, indem es über drei verschiedene Mechanismen die exzitatorische Neurotransmission an den Synapsen hemmt“, erklärte **Dr. Kerstin Alexandra Klotz**, Leiterin der Sektion pädiatrische Epilepsiediagnostik des Epilepsiezentrum am Neurozentrum des Universitätsklinikums Freiburg [6]. Die empfohlene Anfangsdosis von Epidyolex® für TSC-Patienten beträgt in der ersten Woche zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) und in der zweiten Woche zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag). Die weitere Titration erfolgt nach Bedarf bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag). „Der Einstieg mit einer niedrigen Dosierung und eine langsame Steigerung kann die Compliance erhöhen. Die Einnahme erfolgt idealerweise mit fettreicher Nahrung, weil dies die Bioverfügbarkeit in relevantem Maße steigert“, ergänzte Dr. Klotz [6].

Mehrere teils länderübergreifende Untersuchungen zeigen, dass TSC-Patienten standardmäßig mit einer Auswahl aus 9 verschiedenen Antiepileptika behandelt werden, nicht selten in Kombination von drei oder mehr. „In der Progression wird die Epilepsie der TSC-Patienten jedoch therapierefraktär“, so **PD Dr. Susanne Schubert-Bast**, Oberärztin für Neuropädiatrie und Neurologie am Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. „Epidyolex® stellt daher eine willkommene neue Therapiemöglichkeit dar“, so Dr. Schubert-Bast. Sie präsentierte den Fall eines 6 Jahre alten Mädchens, das seit zwei Jahren an TSC-assoziierten Anfällen leidet. Eine Behandlung mit 6 verschiedenen Antiepileptika war der Therapie mit Epidyolex® vorausgegangen, wobei die tonischen Anfälle mit eingeschränktem Bewusstsein bis zu 20mal am Tag weiter auftraten. „Nach der Eindosierung von Epidyolex® als adjuvante Therapie ist die Patientin seit 4 Wochen anfallsfrei“, erklärte Dr. Schubert-Bast. Sie ergänzte: „Auch im Langzeitmonitoring über eine Woche ist kein Anfall aufgetreten.“ [7]

Von der Gabe von freiverkäuflichen CBD-Produkten rät Dr. Klotz aus Freiburg Eltern aktiv ab. Die Einnahme von CBD sollte nur auf kontrolliertem Wege

über den behandelnden Arzt erfolgen. Zudem zeigten Studien, dass freiverkäufliche Produkte in ihrem CBD-Gehalt sehr schwanken und häufig von dem abweichen, was angegeben ist. Überdies seien Inhaltsstoffe enthalten, mit denen die zu behandelnden Kinder intoxikiert werden könnten [6].

#### Literatur:

1. Epidyolex®, Fachinformation, aktueller Stand.
2. Erstattungskodex vom Dachverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.
3. Lunchsymposium „Epidyolex® (Cannabidiol-Fertigarzneimittel) – Dreifache Therapieoption in der Epileptologie bei LGS, DS und

TSC, anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Salzburg, Österreich, 6. November 2021.

4. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1389.htm>

5. Sahebkar F et al. Long-term safety, efficacy of add-on cannabidiol (CBD) for treatment of tuberous sclerosis complex-associated seizures in an open-label extension. Posterpräsentation anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Salzburg, Österreich, 5.–7. November 2021.

6. Klotz KA. Pharmakologie und Anfallsspektrum (Vortrag). Lunchsymposium „Epidyolex® (Cannabidiol-Fertigarzneimittel) – Dreifache Therapieoption in der Epileptologie bei LGS, DS und TSC, anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Salzburg, Österreich, 6. November 2021.

7. Schubert-Bast S. Epidyolex bei TSC – ohne Clobazam – erste Erfahrungen (Vortrag). Lunchsymposium „Epidyolex® (Cannabidiol-Fertigarzneimittel) – Dreifache Therapieoption in der Epileptologie bei LGS, DS und TSC, anlässlich der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Salzburg, Österreich, 6. November 2021.

#### Weitere Informationen:

Kontakt für Österreich:

Dr. Maria Heinrich

Tel. 0664 1372 759

E-mail: [maria.heinrich@jazzpharma.com](mailto:maria.heinrich@jazzpharma.com)

GW Pharmaceuticals,  
part of Jazz Pharmaceuticals  
GW Pharma (International) B.V.,  
Zweigniederlassung Österreich  
A-1100 Wien, Gertrude-Fröhlich-  
Sandner Str. 2–4, Tower 9, Floor 7, 8, 9

Fachkurzinformation siehe nebenstehendes Inserat

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 55 (Fortsetzung von Seite 60)

**Topiramate-ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:** Eine Tablette enthält 25 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 20 mg Lactose-Monohydrat. **Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:** Eine Tablette enthält 50 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40 mg Lactose-Monohydrat. **Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:** Eine Tablette enthält 100 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Lactose-Monohydrat. **Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:** Eine Tablette enthält 200 mg Topiramate. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 160 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind. Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, Andere Antiepileptika, Migränemittel, ATC-Code: N03AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Silifizierte mikrokristalline Cellulose, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** **Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:** Opadry II weiß enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171). **Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:** Opadry II hellgelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). **Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:** Opadry II gelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). **Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:** Opadry II braun enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PE/PVDC-Aluminium Blister und HDPE-Flasche mit Polypropylen-Kappe, die ein Trocknungsmittel enthält (Silicagel 122). **Packungsgrößen:** **Topiramate-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:** 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten. **Topiramate-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:** 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. **Topiramate-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:** 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. **Topiramate-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:** 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: [info@ratiopharm.at](mailto:info@ratiopharm.at). **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 08/2020. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.<sup>1</sup>

Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.<sup>1</sup>

 **Epidyolex®**  
100 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Cannabidiol

# DAS LEBEN VON PATIENTEN VERÄNDERN

Durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei  
Dravet-Syndrom (DS), Lennox-Gastaut-Syndrom  
(LGS) und Tuberöser Sklerose (TSC)<sup>1</sup>



Epidyolex®, das erste und  
bisher einzige zugelassene  
CBD-Medikament bei LGS,  
DS und TSC in Europa.<sup>1</sup>

Epidyolex® ist seit  
1.4.2021 in der  
dunkelgelben Box.



1. Epidyolex® Fachinformation. Stand 01/22  
Datum der Erstellung: April 2022. VV-MED-28102

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol). **Anwendungsgebiete:** Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, **ATC-Code:** N03AX24. **Inhaber der Zulassung:** GW Pharma (International) B.V., Amersfoort A1, Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Niederlande. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 01/2022** **Darreichungsform:** Eine 100-ml-Flasche; jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Die Flasche ist in einem Karton mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml- Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptoren verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt. **Für mehr Information kontaktieren Sie bitte:** medinfo@gwpharm.com

 **Jazz Pharmaceuticals.**

GW Pharmaceuticals, part of Jazz Pharmaceuticals GW Pharma (International) B.V., Zweigniederlassung Österreich, Gertrude-Fröhlich-Sandner Str. 2-4, Tower 9, Floor 7,8,9; 1100 Vienna, Austria

## NEU ab 1. März 2022: Kesimpta® (Ofatumumab) 20 mg Injektionslösung im Fertigpen in der Gelben Box (RE1)

Der vollständig humane monoklonale Antikörper Kesimpta® (Ofatumumab) ist seit März 2021 in der Europäischen Union (EU) zugelassen zur Behandlung hochaktiver schubförmiger MS bei erwachsenen Patienten mit Krankheitsaktivität, definiert durch klinische oder bildgebende Parameter [1].

Ofatumumab ist der erste und einzige zielgerichtete Anti-CD20-Antikörper, der von RMS-Patienten durch eine monatliche subkutane Applikation (nach Initialdosen in Woche 0, 1 und 2) mit einem Fertigpen selbst verabreicht werden kann [2].

Seit 1. März 2022 noch einfacherer Zugang für Patienten durch Aufnahme in die Gelbe Box (RE1) des EKO.

Seit 1. März 2022 befindet sich Kesimpta® (Ofatumumab) 20 mg Injektionslösung im Fertigpen in der Gelben Box (RE1) des EKO. Die Erstverordnung muss in einem zertifizierten MS-Zentrum von einem Neurologen bzw. einer Neurologin durchgeführt werden. Eine Weiterverordnung sowie Verabreichung ist selbstverständlich durch alle Ärzte – auch im niedergelassenen Bereich – möglich. Patienten, die mit Ofatumumab behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen. Ofatumumab eignet sich für eine chef- (kontroll-) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

### So wirkt Kesimpta®

Ofatumumab zeigte überlegene Wirksamkeit und ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zur Erstlinientherapie Teriflunomid, und bietet für RMS-Patienten eine leicht in den Alltag zu integrierende subkutane Anwendung mittels Fertigpen [2, 3].

Der vollständig humane monoklonale Antikörper adressiert damit einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf in der Therapie der schubförmigen MS:

- Wirksam: 1 Schub in 10 Patient Jahren [3]
- Sicher: gezielte und präzise Verabreichung direkt ins lymphatische System [2]
- Einfach: Click and Go™: Eigenständige Anwendung zuhause durch subkutane Injektion mit einem Doppelklick pro Monat [2] \*)

### Der Regeltex t für Kesimpta®

Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), bei denen während einer mindestens einjährigen krankheitsmodifizierenden Behandlung in den vorangegangenen 12 Monaten

\*) nach Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2

- mindestens ein Schub und mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion bzw. mindestens 9 T2-Läsionen in der kranialen MRT oder
- 2 Schübe oder mehr auftraten.

### Über Novartis

Novartis denkt Medizin neu, um Menschen zu einem besseren und längeren Leben zu verhelfen. Als führendes globales Pharmaunternehmen nutzen wir wissenschaftliche Innovationen und digitale Technologien, um bahnbrechende Therapien in Bereichen mit großem medizinischem Bedarf zu entwickeln. Dabei gehören wir regelmäßig zu jenen Unternehmen, die weltweit am meisten in Forschung und Entwicklung investieren. Die Produkte von Novartis erreichen global nahezu 800 Millionen Menschen und wir suchen nach neuen Möglichkeiten, den Zugang zu unseren neuesten Therapien zu erweitern. Weltweit sind bei Novartis rund 108.000 Menschen aus über 140 Nationen beschäftigt.

### Literatur:

1. Europäische Kommission, Public Health – "Union Register of medicinal products".
2. Aktuelle Kesimpta® Fachinformation
3. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–57.

Fachkurzinformation untenstehend

### Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation zu den Inseraten auf Seite 73 und 75

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

**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark immungeschwächte Patienten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA52. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Ballsbridge, 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

## 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: 02/2021.
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 GesmbH  
Mag. Thomas Neuwirth  
A-1110 Wien, Haidestraße 4  
E-mail: [thomas.neuwirth@sanova.at](mailto:thomas.neuwirth@sanova.at)

CIR\_2022\_001

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

**Circadin 2 mg Retardtablets. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: [regulatory@neurim.com](mailto: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. Stand der Information:** 02/2021.

2022\_001

## Copaxone® label now indicates its use in breast-feeding mothers with Relapsing Multiple Sclerosis

- Change to Copaxone® (Glatiramer Acetate [GA]) Summary of Product Characteristics (SmPC) in breastfeeding is relevant for the Multiple Sclerosis (MS) community and provides information for neurologists and patients of the positive benefit/risk balance of use in breastfeeding.
- Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) is 2–3 times more likely to affect women [1], with diagnosis most common during childbearing years.
- The SmPC update follows the recent COBRA Real World Evidence study of infants breastfed by mothers with MS undergoing GA treatment.

Teva Pharmaceuticals Europe BV confirms that the SmPC for Copaxone® (Glatiramer Acetate [GA] injection) 20 mg/mL and 40 mg/mL, indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) in Europe, has been updated. The product is now approved by EU health authorities for use in breastfeeding. The label update follows the review of clinical and non-clinical evidence, including latest data from the COBRA real world evidence study that investigated safety outcomes in infants breastfed by mothers with MS undergoing GA treatment during the first 18 months of life [2].

COBRA, the largest standardized analysis of data from the National German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry, assessed safety outcomes in a total of 120 infants including 60 of them breastfed by mothers under GA. It concluded that no evidence was found to suggest that infants were adversely affected by maternal exposure to GA during breastfeeding. This was measured by number of hospitalisations, antibiotic treatments, developmental delays and growth parameters in the first 18 months of life [3]. The label update provides information for neurologists and other healthcare professionals treating MS patients of GA's positive benefit/risk balance in breastfeeding.

**Professor Kerstin Hellwig**, Principal Investigator of COBRA RWE Study, Department of Neurology, Katholisches

Klinikum Bochum, Germany, says: “The benefits of breastfeeding for both mothers and their offspring are clinically meaningful and well-documented, but historically there has been limited clinical safety data for infants breastfed by mothers undergoing MS treatment. It is now believed breastfeeding could be protective for mothers with MS. The COBRA study results support mothers with MS in their choice to breastfeed without having to preclude MS treatment. This is an important contribution to current significant medical need.”

There are almost half a million women in Europe living with MS [1]; it is most common during childbearing age and about half of mothers with MS start their families after diagnosis. The pregnancy rate in MS is constantly increasing [4] and recent research shows pregnancy does not worsen the disease progression (which traditionally has been a concern for patients) [5].

However, studies have found an increase in relapse incidence after child birth, in the postpartum period [6], so MS treatment may need to be resumed. The majority of MS therapies' labels advise against breastfeeding, so mothers are often faced with a choice to breastfeed their babies or restart their treatment. Given that according to a U.S. study approximately half of women with MS want to breastfeed [7], the safety of medications used to treat MS while breastfeeding is of concern to mothers. A further treatment

option that can be used during breast-feeding may help address a significant medical need for mothers with MS.

**Danilo Lembo**, MD, VP Medical Europe, Teva Pharmaceuticals comments: “Our mission at Teva is to improve the lives of patients. This includes addressing gender inequalities in healthcare and understanding the unique challenges that women face during pregnancy and breastfeeding. The Copaxone® label change provides breastfeeding patients with MS the choice to breastfeed while on MS treatment.”

### References:

1. Pugliatti M et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700–22.
2. Ciplea A, Kurzeja A, Thiel S, Haben S, Alexander J, Adamus E, Hellwig K. Safety analysis of offspring breastfed by mothers on glatiramer acetate therapy for relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2021; 28 (suppl 1): 201–2.
3. Teva Pharmaceutical Industries Limited, 2021. New Safety Data on treatment with Copaxone® (glatiramer acetate) of Breastfeeding Mothers who Live with Relapsing Multiple Sclerosis: COBRA study. Presented at the 7th Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Available at: <https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/new-safety-data-on-treatment-with-copaxone-glatiramer-acetate-of-breastfeeding-mothers-who-live-with-r/> [Accessed 1 February 2022].
4. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology* 2018; 91: e1559–e1569.
5. Langer-Gould AM. Multiple Sclerosis & other CNS Inflammatory Diseases. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 773–92; doi: 10.1212/CON.0000000000000745.
6. Manson J. European women with multiple sclerosis feel unprepared and uneducated about family planning and their ability to have children – how do we improve patient education? *Eur Neurol Rev* 2018; 13: 21–4 DOI: <https://doi.org/10.17925/ENR.2018.13.1.21>
7. Lorifce L, et al. Effects of Pregnancy and Breastfeeding on Clinical Outcomes and MRI Measurements of Women with Multiple Sclerosis: An Exploratory Real-World Cohort Study. *Neurol Ther* 2022; 11: 39–49.

Fachkurzinformation siehe Seite 100

### Weitere Information:

*ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH*  
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 11,  
ARES TOWER  
E-mail: [info@ratiopharm.at](mailto:info@ratiopharm.at)  
[www.ratiopharm.at](http://www.ratiopharm.at)



**AJOVY®**  
(Fremanezumab)  
Injektionslösung s.c.

# Migräneprophylaxe

- ✓ rasche und langanhaltende Wirksamkeit<sup>1,2</sup>
- ✓ flexible vierteljährliche und monatliche Dosierung<sup>1</sup>
- ✓ Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo<sup>3,4</sup>

**A life in motion begins with less migraine.**

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen, die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben<sup>1</sup>

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.

## Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern mit Diabetes mellitus Typ II

Bei Diabetikern ist die Inzidenz und Prävalenz für Vorhofflimmern [1] (VHF) und für Mortalität doppelt so hoch als bei VHF-Patienten ohne Diabetes mellitus (DM) [2]. Zudem sind Diabetiker *per se* thrombogener, was durch die glykämische Fluktuation offenbar noch gefördert zu sein scheint [3–9]. Da die Blutungswahrscheinlichkeit bei länger bestehendem Diabetes jedoch abnimmt, könnte eine VHF-bedingte Antikoagulation somit weniger „gefährlich“ sein [10].

In einer RE-LY-Subanalyse [11] wurde der Vorteil in der Reduktion des Schlaganfallrisikos unter Dabigatran 150 mg BID bei VHF-Patienten mit Diabetes bestätigt – bei vergleichbarem Blutungsrisiko wie unter Warfarin. Pradaxa® 110 mg BID ist hier auch für VHF-Diabetiker mit hohem Blutungsrisiko vergleichbar effizient wie für VHF-Patienten ohne Diabetes. Auch die ESC-Leitlinien 2020 [12] erwähnen ein höheres Schlaganfallrisiko für VHF-Patienten mit Diabetes. Eine adäquate Antikoagulation ist hier also noch wichtiger, was sich auch auf die vaskuläre Mortalität positiv auswirken kann [13].

Die bei DM überwiegende mikrovaskuläre Läsion ist der ischämische Schlaganfall, der häufig im Hirnstamm oder in den Stammganglien auftritt (Aa. lenticulo striatae), bei VHF kommt es meist zu einem kortikalen Infarkt. Eine Metaanalyse von 66 Studien zeigt, dass etwa ein Drittel der Schlaganfallpatienten auch an DM leidet – bei ischämischem Schlaganfall ist der Anteil dieser Patienten etwas höher als beim hämorrhagischen Schlaganfall. Akute Hyperglykämie ist assoziiert mit schlechterem Outcome, höherer Mortalität, längerer Hospitalisierung, höherer Wiederaufnahmerate und höherer Rezidivrate bei Schlaganfällen [14].

Der interdisziplinäre Zugang beim Management von Fieber, Hyperglykämie und Dysphagie nach einem Schlaganfall hat laut einer Lancet-Studie einen stärkeren therapeutischen Effekt als eine Thrombolyse [15]. Diese Erkenntnis hilft Patienten, die erst 4,5 Stunden nach dem Ereignis in medizinische Behandlung

kommen, bzw. wenn eine Thrombolyse nicht möglich ist. Hyperglykämie ist ein negativer Prädiktor für die Sterblichkeit und den funktionalen Outcome [16] und auch bei Patienten ohne DM mit einem dreifach höheren Mortalitätsrisiko assoziiert [17]. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sollte daher standardmäßig erhoben werden, die akute Hyperglykämie monitiert und behandelt werden, hohe Blutzuckerwerte gesenkt werden.

In der Sekundärprävention sollte eine Einstellung auf die Therapie in Abstimmung mit dem Diabetologen erfolgen. Ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von unter 7 % findet sich auch in den aktuellen ESO/AHA Guidelines. Im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei VHF-Patienten greifen Neurologen bevorzugt zu Dabigatran, weil hier die Effektivität vorhanden ist, aber auch die Sicherheit eines spezifischen Antidots: Kommt es doch einmal zu einem Rezidiv, kann der Patient antagonisiert und thrombolysiert werden. Durch Thrombolyse kann der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit nach einer Woche ohne oder mit minimalem Defizit das Krankenhaus wieder verlassen [18].

Die aktuellen ESO-Guidelines empfehlen bei einem ischämischen Schlaganfall, der sich in unter 4,5 Stunden präsentiert, eine intravenöse Thrombolyse. Die Thrombektomie hat mit bis zu 9 Stunden ein größeres Zeitfenster, das sich bei guter Patientenselektion noch auf 24 Stunden ausdehnen lässt [19]. Häufig sind Patienten, die unter Antikoagulationstherapie stehen und dennoch ein Rezidiv erleiden, nicht ausreichend antikoaguliert; es erfolgt daher eine Plasmabestimmung der NOAKs. Bei Patienten mit Marcoumar- oder Warfarinbehandlung kann die Thrombolyse bei einem INR von über 1,7 gefährlich werden, liegt der Wert darunter, kann mit einer systemischen Lyse gegengesteuert werden [19–21].

Die Wirksamkeit einer Antagonisierung bei Marcoumar durch einen Prothrombinkomplex zeigt sich in einer geringeren Vergrößerung der intrakraniellen Hämatomate [22], was sich auch in der Mortalität widerspiegelt [23].

Unter Dabigatran kann nach Gabe des spezifischen Antidots eine systemische Thrombolyse durchgeführt werden. Mit Andexanet alfa ist dies nicht möglich, da der Effekt nur während der Infusion andauert und es in der Folge zu einem Rebound kommen kann [19, 24–26]. Die Verabreichung von Andexanet alfa ist zudem abhängig von der vorherigen Dosistherapie und dem Zeitpunkt der letzten Dosis und nur bei nicht beherrschbaren oder lebensbedrohlichen Blutungen zugelassen [27]. Im Gegensatz dazu kann Praxbind® auch im Falle eines dringenden Eingriffs oder einer Notfallopération angewendet werden, um Dabigatran innerhalb von Minuten vollständig und anhaltend zu antagonisieren [13].

### Literatur:

1. Kato T et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 415–20.
2. Tiwari S et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015; 101: 1302–8.
3. Fu H et al. Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits. *Cardiol J* 2013; 20: 59–67.
4. Monnier L et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 1681–7.
5. Tang RB et al. Safety and efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus—single center experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 17: 41–6.
6. Bogossian H et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: Who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016; 214: 25–30.
7. Lin KJ et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39: 211–23.
8. Wokhlu A et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1071–8.
9. Anselmino M et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17: 1518–25.
10. Jia G et al. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018; 61: 21–8.
11. Brambatti M et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196: 127–31.
12. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
13. Fachinformation Praxbind. Stand 2020.
14. Diener HC et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38: 852–9.
15. Lau LH et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Invest* 2019; 10: 780–92.
16. Middleton S et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1699–706.

17. Weir CJ et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow-up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–6.

18. Expertenveranstaltung Boehringer Ingelheim. *Journal Club: VHF und Diabetes mellitus Typ 2*. 6. Oktober 2021, Wien.

19. Capes SE et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–32.

20. Berge E et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: 1–LXII. doi: 10.1177/2396987321989865 [Epub 2021 Feb 19].

21. Powers et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344–e418.

22. Connolly SJ et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–35.

23. Cuker A et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019; 94: 697–709.

24. Miedema I et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 537–40.

25. Kuramatsu JB et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.

26. Steiner T et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566–73.

27. Fachinformation Andexanet alfa. Stand 2021.

### Weitere Information:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH  
& Co KG

Felicitas Engeler

A-1121 Wien, Dr.-Boehringer-Gasse 5–11

E-Mail: felicitas.engeler.ext@boehringer-ingelheim.com

www.boehringer-ingelheim.at

### Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 50

**Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogenbundes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Kapselhülle:* Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Kapselhülle:* Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter  $\geq 75$  Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse  $\geq$  II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, • Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl  $< 30$  ml/min) bei erwachsenen Patienten, • eGFR  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Kindern und Jugendlichen, • Akute, klinisch relevante Blutung, • Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten, • Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird, • Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, • Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken PGlykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir, • Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2021

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

## Esogno® – das Next Generation Hypnotikum

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

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

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

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

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

Die Dauer der Behandlung von Z-Substanzen soll üblicherweise so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und – einschließlich der Ausschleichphase – 4 Wochen nicht übersteigen. Esogno® ist das erste und bislang einzige Präparat aus dieser Wirkstoffklasse, das



in bestimmten Fällen, z. B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, für einen längeren Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten indiziert ist [2].

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

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

### Esogno® als Innovation für Insomnie-Patienten

Zusammenfassend ist Esogno® als Hypnotikum sowohl für Ein- als auch für Durchschlafstörungen gut geeignet. Bei speziellen Patientengruppen, z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit komorbider Insomnie, ist Esogno® sehr gut untersucht [1, 7–10]. Was sturzbedingte Verletzungen angeht, könnte Eszopiclon

bei der Insomnie-Behandlung von älteren Patienten eine sicherere Alternative darstellen [8]. Bislang ist Eszopiclon die einzige Z-Substanz, von der in randomisierten kontrollierten Studien der Nachweis erbracht wurde, dass sie bei Insomnie-Patienten mit komorbider Major Depression bzw. mit komorbider Angststörung einen zusätzlichen antidepressiven bzw. anxiolytischen Nutzen bietet, wenn Eszopiclon zusammen mit einem SSRI verabreicht wird [9, 10].

### Literatur:

1. Fachinformation Esogno®, Stand 08/2021.
2. Austria Codex Fachinformationen, Stand 05/2022.
3. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (Hrsg.). Vergleichstabelle Benzodiazepinhypnotika und Benzodiazepinrezeptoragonisten. Stand 19.02.2021. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1/> [download am 19.01.2022].
4. Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst: Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>
5. International Narcotics Control Board (Hrsg.). List of Psychotropic Substances under International Control. Verfügbar unter: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10458/Green\\_list\\_ENG\\_V18-02416.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10458/Green_list_ENG_V18-02416.pdf) [download am 03.05.2022].
6. Rösner S, et al. Eszopiclone for insomnia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD010703.
7. Public Assessment Report Esogno®, DE/H/5813/001-003/D, 22.01.2021: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=DE/H/5813/001> [download am 06.05.2022].
8. Tom SE, et al. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. Sleep 2016; 39: 1009–14.
9. Pollack M, et al. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 551–62.
10. Fava M, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 2006; 59: 1052–60.

Fachkurzinformation untenstehend

### Weitere Information:

G.L. Pharma GmbH  
A-8502 Lannach, Schlossplatz 1  
[www.gl-pharma.at](http://www.gl-pharma.at)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 95

**Esogno 1 mg bzw. 3 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 1 mg bzw. 3 mg Eszopiclon. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: 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: 08/2021

# Esogno®

Eszopiclon



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

*Eine Innovation für Insomnie-Patienten*



- Keine psychotrope Substanz<sup>1</sup>
- Langfristige Wirksamkeit<sup>2,\*</sup>

GEROT LANNACH

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

Quellen:

<sup>1</sup> Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst, Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gabe von 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.

<sup>2</sup> Fachinformation Esogno® Stand 08/2021; Public Assessment Report Esogno®, DE/H/5813/001-003/DC, 22.01.2021: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/search/fulltext?term=eszopiclone>, download am 29.03.2022.

## NeuroTOPic 4.0 – Lokale Nervenschmerzen lokal behandeln\*)

Auch im Rahmen der diesjährigen neurologischen Fortbildung „NeuroTOPic“ stand erneut der neuropathische Schmerz im Fokus. Mit Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic und OÄ Dr. Waltraud Stromer sprachen zwei führende Schmerzmediziner über die Anwendung und ihre Erfahrungen mit der topischen Therapie bei lokalisiertem Nervenschmerz.

Die Prävalenz der Neuropathie steigt zunehmend und liegt inzwischen bei etwa 8 bis 10 Prozent. Zu dieser Zunahme könnten einerseits die immer höhere Lebenserwartung und die vermehrte Inzidenz von Diabetes mellitus beitragen [1]. „Neurologische und auch onkologische Erkrankungen führen vor allem in Verbindung mit einer Chemotherapie dazu, dass die Häufigkeit von neuropathischen Schmerzen in der Bevölkerung, speziell im höheren Alter, sehr verbreitet ist,“ erklärte **Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic**, Leiter der Abteilung für Neurologie am Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck.

### Rasche und richtige Diagnose

Neuropathischer Schmerz sollte so schnell wie möglich erkannt werden, sagte auch **Dr. Waltraud Stromer**, Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) und Oberärztin an der Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin am Landesklinikum Horn. Die frühe Diagnose ist der Schlüssel für ein erfolgreiches Schmerzmanagement. Schließlich gehe es darum, eine Chronifizierung zu vermeiden.

Für die Therapiewahl wäre es primär wichtig abzuklären, ob ein lokalisierter neuropathischer Schmerz (topisch, lokal behandelbar) oder ein diffuser generalisierter Schmerz (systemische Therapie) vorliegt. Hier würden Screening-Fragebögen eine rasche Einschätzung der vorliegenden Schmerzintensität erlauben, um so zur richtigen Therapie hinzuführen, so Stromer.

### Capsaicin oder Lidocain bei peripher lokalisierter Neuropathie

Bei lokalen Schmerzen kann man lokal therapieren. Hier haben sich die beiden Wirkstoff-Pflaster mit Lidocain 5 % (bei Post-Zoster-Neuralgie) und

Capsaicin 179 mg (bei neuropathischen Schmerzen verschiedener Ursache) sehr bewährt. „Aufgrund des Nebenwirkungsrisikos systemischer Therapien setzt man bei lokalisierten Schmerzen bevorzugt auf lokale Behandlungsoptionen“, betont Stromer. „Unsere Patienten sind häufig älter und wir müssen hier sehr vorsichtig sein“, ruft auch Mitrovic zur Achtsamkeit auf. „Die Vorteile der topischen Therapie sind vor allem gute Adhärenz und kaum Nebenwirkungen“, so der Schmerzexperte: „Der Vorteil des Pflasters ist nicht nur die gute Schmerzwirkung, sondern auch ein zusätzlicher Schutz bei mechanischer Allodynie.“

Das Capsaicin-Pflaster Qutenza® wirkt als selektiver Agonist der TRPV1-Rezeptoren und reduziert die Dichte der epidermalen Nervenfasern um ca. 80 Prozent [2]. Vergleichsstudien mit systemischen Therapien wie Pregabalin zeigen, dass es auch in der Wirksamkeit überlegen ist und dabei eine schnellere Schmerzwirkung erreichen kann, zitiert der erfahrene Schmerzmediziner zentrale Studienergebnisse [2–4]. „Wiederholen Sie bitte!“, appelliert die ÖSG-Präsidentin und berichtet von einem Patienten, bei dem erst bei der dritten Anwendung der Schmerz deutlich besser wurde.

Durchschnittlich 10 bis 20 Prozent der Herpes-Patienten entwickeln eine post-herpetische Neuralgie (PHN) [5]. In einer offenen Follow-up-Studie über mehr als sieben Jahre zeigte sich mit dem Lidocain-Pflaster eine anhaltende Schmerzlinderung und ein sehr hohes Maß an Patientenzufriedenheit [6]. Stromer empfiehlt, das Pflastersystem am besten über Nacht für zwölf Stunden lokal aufzukleben.

### Effektive Kombinationen

Ist die alleinige topische Therapie nicht ausreichend, sollte sie mit systemischen Medikamenten kombiniert werden, empfehlen beide Schmerzspezialisten (Tabelle 1). „Sehr wichtig ist, dass spätestens nach zwei bis vier Wochen überprüft wird, ob der Patient auf das Medikament reagiert oder nicht.“ So kann rechtzeitig eine Medikamentenrotation oder eine -kombination erfolgen.

„Eine realistische Schmerzwirkung liegt bei neuropathischen Schmerzen zwischen 30 und 50 Prozent. Das müssen wir mit dem Patienten besprechen,“ rät Mitrovic. Weitere erreichbare Ziele sind die Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität, der Erhalt der sozialen Aktivitäten und des sozialen Beziehungsgefüges sowie die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Negative sensorische Phänomene wie Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie oder Pallhypästhesie können medikamentös nicht verbessert werden. „Was wir hingegen verbessern können, sind positive sensorische Phänomene wie Parästhesie, Hyperalgesie, spontane Schmerzen, evozierbare Schmerzen und Allodynie,“ so Mitrovic.

**Tabelle 1:** Unterschiede zwischen einer lokalen (topischen) und systemischen Pharmakotherapie (nach Gillhausen K et al. Diagnose und Therapie neuropathischer Schmerzen: eine praktische Hilfe für den hausärztlichen Alltag. CME 2019, [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de))

| Lokale Therapie                                                                                                    | Systemische Pharmakotherapie (oral/transdermal)                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lokale Aufnahme in der Peripherie<br>Von 1 x täglich bis zu 1 x alle 3 Monate                                      | Systemische Resorption des Wirkstoffs<br>Regelmäßige Einnahme erforderlich (täglich, z. T. mehrfach bzw. 3–7-tägig)             |
| Nebenwirkungen sind überwiegend auf die Applikationsstelle begrenzt<br>I. d. R. keine Arzneimittelwechselwirkungen | Häufig systemische Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit)<br>Zahlreiche potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen |
| Keine Dosiseinschränkungen bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen                                                | Dosiseinschränkungen bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen                                                                   |
| Hohe Patienten-Compliance/Adhärenz                                                                                 | Oftmals eingeschränkte Patienten-Compliance/Adhärenz                                                                            |

\* Quelle: Fortbildungsveranstaltung NeuroTOPic 4.0, 2. März 2022, mitfinanziert von Grüenthal

# QUTENZA®

## LOKALE ANWENDUNG. LOKALE WIRKUNG.<sup>1</sup>

Topische Therapie mit breiter  
Zulassung bei allen peripheren  
neuropathischen Schmerzätiologien

- Schneller Wirkeintritt<sup>2\*</sup> & langanhaltende Schmerzlinderung<sup>3</sup>
- Gute Verträglichkeit<sup>2</sup>
- Bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen ist der primäre Einsatz zu erwägen<sup>4</sup>
- Möglichkeit der Krankheitsmodifikation durch Nervenregeneration<sup>5,6</sup>



Weitere Infos:  
[www.grunenthalhealth.at](http://www.grunenthalhealth.at)

**Qutenza®**  
Capsaicin 179mg kutanes Pflaster

1. Fachinformation Qutenza®, Stand 01/2021 | 2. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016;20(2):316–328. | 3. Mou J. et al., Clin J Pain. 2014;30:286–94. | 4. Schlereth T, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen; S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. 2019. | 5. Anand P, et al. J Pain Res. 2019;12:2039–52. | 6. Anand P, et al. Front Neurol 2021;12:722875 | \*im Vergleich zu Pregabalin

**Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm<sup>2</sup> enthält: **Wirkstoff:** 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm<sup>2</sup> 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.

**RESPONSIBLE  
USAGE**  
[opioid-info.com](http://opioid-info.com)



**Literatur:**

1. Siao P et al. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol* 2019; 39: 519–30.
2. Kennedy WR et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 2010; 11: 579–87.
3. Haanpää M et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016; 20: 316–28.
4. Cruccu G et al. Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2018; 22: 700–6.
5. Kress HG, et al. Stellenwert von Lidocain-Pflaster 5% in der Therapie neuropathischer Schmerzen. Experten-Statement. *Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung* 2007; 2: 4.
6. Galer BS, et al. More than 7 years of consistent neuropathic pain relief in geriatric patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 628.
7. Kotani N et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514–9.



Grünenthal Informations-Service  
für medizinische Fachkräfte.

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie  
informiert.

**Fachkurzinformation zu obenstehendem Text**

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

**Versatis® 700 mg wirkstoffhaltiges Pflaster. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jedes Pflaster (10 cm x 14 cm) enthält 700 mg (5 % w/w) Lidocain (50 mg Lidocain pro g selbstklebender Schicht). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat 14 mg, Propyl-4-hydroxybenzoat 7 mg, Propylenglycol 700 mg. Weitere sonstige Bestandteile: Selbstklebende Schicht: Glycerol, Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend), Carmellose-Natrium, Propylenglycol (E1520), Harnstoff, weißer Ton, Weinsäure, Gelatine, Poly(vinylalkohol), Dihydroxyaluminiumglycinat, Natriumedetat, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Carbomer, Carbomer-Natrium, gereinigtes Wasser. Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat) (PET). Schutzfolie: Poly(ethylenterephthalat). **Anwendungsgebiete:** Versatis ist angezeigt zur Linderung der Symptome von neuropathischen Schmerzen nach einer Herpes-zoster-Infektion (Post-Zoster-Neuralgie, PZN) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Das Pflaster darf zudem bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp, wie etwa Bupivacain, Etidocain, Mepivacain und Prilocain, nicht angewendet werden. Das Pflaster darf nicht auf entzündete beziehungsweise verletzte Hautflächen, wie etwa Herpes-zoster-Läsionen, bei atopischer Dermatitis oder auf Wunden appliziert werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, Amide. ATC-Code: N01 BB02. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn a. Gebirge **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** 02 2018



**KEINE ZEIT FÜR  
MIGRÄNE!**



**Wenn jede  
Minute zählt!**

**Zomig® Nasenspray**  
ZOLMITRIPTAN



**Schnelle Wirkung<sup>1,2,3</sup>**



**Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden<sup>3</sup>**



**Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen<sup>3</sup>**



**Zugelassen auch bei Clusterkopfschmerzen<sup>1</sup>  
und Jugendlichen ab 12 Jahren<sup>1</sup>**



**Grünenthal Informations-Service  
für medizinische Fachkräfte.**

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert.  
[www.grunenthal-informationservice.at](http://www.grunenthal-informationservice.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, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-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 (5HT<sub>1</sub>) – 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.

**Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 20 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat\*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze. \* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat\*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. \* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. Anwendungsgebiete: Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 20 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen- (optional Polystyren-) Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. 40 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen- (optional Polystyren-) Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3, 12 oder 36 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. Inhaber der Zulassung: Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information: 03.2022**

**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.**

▼ 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.**

**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 H<sub>2</sub>O (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

FÜR ALLE ÄRZTE AUS  
PRAXIS UND KLINIK!

# WORKSHOP

## DER AG HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



### Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)  
und OA Dr. Martin Untermoser (Villach)

### Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

OA Dr. Anna Rab (Villach)  
und Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)

### Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)  
und Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

### Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (AKH Wien)  
und Ass. Dr. Lydia Mackova (Villach)

*anhand aktueller Fallbeispiele*

9.00–13.00 Uhr

**Sa 15. Oktober 2022**  
Klagenfurt – Lakeside Spitz



med **Congress**

#### ANMELDUNG:

per E-Mail an [fortbildung@medcongress.at](mailto:fortbildung@medcongress.at)  
Die Teilnahme ist kostenlos.  
**Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.**

#### ORGANISATION:

med**Congress GmbH**, Gabriele Rech  
2221 Gr. Schweinbarth  
Hochleitengasse 34/Top 1

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten  
der Österreichischen Ärztekammer.



**Herzinsuffizienz**

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz  
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

# 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 Pschyrembel.
- **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/](http://www.kup.at/)  
JNeurolNeurochirPsychiatr

**Save  
the  
Date**



© Photo: Jamie Chung; Hand: Justin Metz

**58.** Jahrestagung der  
Österreichischen Gesellschaft für  
**Neurochirurgie**

**Neurotrauma**

**29.09.–01.10.2022**  
**Wien**

Austria Trend Hotel Savoyen

[www.oegnc-jahrestagung.at](http://www.oegnc-jahrestagung.at)



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

Den Alltag im Griff  
bei Depression.

# Brintellix®

hilft, Stimmung, Konzentration und Antrieb zu bessern<sup>1</sup>  
und im Alltag wieder zurecht zu kommen.

